
QUESTIONNAIRE

Questionnaire pour la contribution des associations d'usagers

Évaluation d'un médicament pour
une demande d'autorisation
d'accès précoce

Validé par la CEESP et la CT les 8 et 9 nov. 22

Mise à jour 12 juillet 2023

Sommaire

Introduction	2
NOTE IMPORTANTE	4
Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.	5
Médicament sur lequel porte cette contribution	9
1. Questionnaire – Partie A	9
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	9
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	9
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	12
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	13
1.3. Le médicament évalué	17
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	17
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	18
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	18
1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement	20
1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?	20
1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation	20
1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation	21
2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)	21
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	21
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	23
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	23
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	24
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	Erreur ! Signet non défini.
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	25
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	26
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	26

Introduction

La Commission de la transparence de la HAS a notamment pour mission de rendre des avis :

- en vue du remboursement sur demande des fabricants de médicaments. Ces avis « en vue du remboursement », favorables ou défavorables, sont transmis au Ministère de la Santé qui devra en décider.
- au sujet des demandes d'autorisation d'accès précoce, également à la demande des industriels, pour une prise en charge immédiate et intégrale d'un produit qui n'est pas encore remboursé. C'est sur la base de cet avis que le Collège de la HAS émet la décision finale.

La HAS dispose de toutes les données médico-scientifiques, mais ne peut pas par elle-même donner les arguments de réflexion du point de vue des patients ou usagers concernés.

C'est pourquoi vous êtes invité(e)s à contribuer aux évaluations.

La Commission d'évaluation économique et de santé publique rend un avis économique sur certains de ces médicaments. La présente contribution lui sera transmise systématiquement.

L'équipe du « service engagement des usagers » se tient toujours à votre disposition pour toute question ou échange. Contact : contact.contribution@has-sante.fr / 01 55 93 71 18.



Toutes les associations ou groupes représentant les usagers du système de santé peuvent utiliser ce questionnaire.

Vous pouvez consulter les informations publiées destinées aux associations et de patients et d'usagers sur la page internet dédiée du site internet de la HAS.

Lors des premières fois, il peut être utile de recevoir des explications : il y a toujours un interlocuteur dédié pour vous répondre, vous orienter ou échanger avec vous par mail (contact.contribution@has-sante.fr) ou par téléphone (01 55 93 71 18). C'est le service Engagement des usagers qui vous répondra : il s'agit d'une équipe qui est à votre écoute.

Pour des informations détaillées sur les principes d'évaluation des médicaments par la Commission de la transparence, vous pouvez consulter les doctrines d'évaluation [en vue du remboursement](#) et [en vue d'une autorisation d'accès précoce](#). Cette lecture spécialisée n'est pas nécessaire pour remplir ce questionnaire.

NB : pour simplifier la lecture, le masculin est utilisé dans les phrases de ce questionnaire – ceci est simplement une convention de rédaction dans le présent document. [La HAS promeut l'inclusion et l'égalité sur tous les plans, y compris de genre et de sexe](#).

Note importante

Les questions de ce formulaire ne sont pas contraignantes. Elles ont pour but de vous orienter si vous les trouvez pertinentes.

Si vous le souhaitez, vous pouvez n'utiliser que les cadres « Autres » qui peuvent être agrandis autant que nécessaire.

Seules les questions de la partie administrative tout au début de ce questionnaire sont obligatoires

La CT souligne l'intérêt de disposer d'informations spécifiques à toutes les tranches d'âges, en particulier les enfants et les adolescents.

Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.

Identité de l'association ou du groupe

Nom complet (suivi du sigle si applicable) :

Association HTaPFrance

Site internet :

www.htapfrance.com



Principales activités de votre association ou groupe d'usagers :

Information des malades et greffés suite une hypertension pulmonaires, et proches de ces malades. Soutien de ces malades et aidants. Soutien à la recherche. Représentation des malades et aidants.



Données personnelles collectées

Les données personnelles recueillies ci-dessus font l'objet d'un traitement de données par la HAS. Elles sont à destination des collaborateurs de la HAS. Elles servent uniquement à la gestion des contributions des associations aux travaux de la HAS.

Sauf opposition de votre part, vos coordonnées seront conservées pour pouvoir éventuellement vous solliciter pour d'autres travaux de la HAS. Conformément à la loi « Informatique et libertés », vous pouvez exercer votre droit d'accès, d'opposition, de rectification et de suppression des données vous concernant par mail à l'adresse suivante dpo@has-sante.fr

Informations sur le financement de votre structure

Souhaitez-vous que vos réponses à cette rubrique soient rendues publiques (mise en ligne sur le site internet de la HAS) ?

☒ Oui

☐ Non



Vous devez remplir cette rubrique même si vous avez coché 'non' à la question ci-dessus. Votre décision sera respectée.

Détaillez les sources de financement et les montants pour chaque organisation (laboratoires pharmaceutiques, entreprises, institutions, fondations, etc.) à l'origine de votre financement (dons, subventions, financements de projets, contrats, ...), sur les trois dernières années.

Vous pouvez utiliser le tableau ci-dessous.

- Budget total de l'association pour l'année N-3 : 152 738 €
- Budget total de l'association pour l'année N-2 : 136 613,59 €
- Budget total de l'association pour l'année passée (N-1) : 568 353,21 €
- Budget total de l'association pour l'année en cours (N) : 229 680 €

Tableau 1 : Sources de financement

Année	Organisation	Montant (euros)	Pourcentage du budget pour l'année concernée
2023 (prévisionnel)	Prestation fournies aux labo.	4 000 €	
	Mécénat fondation + partenariat labo	80 000 €	
	Ventes diverses (goodies, marché)	10 500 €	
	Subvention exploitation Carsat, Côte d'Or	5 000 €	
	Cotisations / Adhésions	13 000 €	
	Collecte / dons événements	8 000 €	
	Dons particuliers	55 000 €	
	Dons associations	5 000 €	
	Dons entreprises	6 000 €	
	Dons pharma + labo	7 000 €	
	Bénévolat	12 000 €	
	intérêts bancaires	4 700 €	
	Divers	19 480 €	
2022	Prestation fournies aux labo.	3 666 €	
	Mécénat fondation + partenariat labo	40 500 €	
	Ventes diverses (goodies, marché)	10 601 €	
	Subvention exploitation Carsat, Côte d'Or	3 500 €	
	Cotisations / Adhésions	12 840 €	
	Collecte / dons événements	8 356 €	
	Dons particuliers	53 245 €	
	Dons associations	4 894 €	
	Dons entreprises	6 405 €	
	Dons pharma + labo	15 000 €	
	Bénévolat	11 936 €	
	intérêts bancaires	1 665 €	

	Assurance vie	406 603 €	
2021	Prestation fournies aux labo.	28 096 €	
	Cotisations / Adhésions	13 580 €	
	Dons particuliers	64 954 €	
	Dons associations	2 839 €	
	Dons entreprises	1 070 €	
	Dons pharma + subventions labo	5 025 €	
	Bénévolat	10 741 €	
	intérêts bancaires	941 €	
	Produits exceptionnels	9 366 €	
2020	Prestation fournies aux labo.	4 220 €	
	Cotisations / Adhésions	13 920 €	
	Dons particuliers	48 167€	
	Dons associations	5 960 €	
	Dons entreprises	6 590 €	
	Dons pharma + subventions labo	51 640 €	
	Bénévolat	19 948 €	
	intérêts bancaires	1 277 €	
	Produits exceptionnels	1 016 €	

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial : Sotatercept (?) Nous n'avons pas connaissance d'un autre nom.

Dénomination commune internationale (DCI) : Sotatercept

Indication pour l'évaluation d'un médicament en vue de remboursement ou d'autorisation d'accès précoce :

Sotatercept est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'hypertension artérielle pulmonaire (groupe 1), en classe fonctionnelle OMS II ou III, recevant un traitement de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs à l'endothéline (ARE) et, un inhibiteur de la phosphodiesterase-5 (iPDE-5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs), et un analogue parentéral de la prostacycline (IV/SC PGI2

Cette contribution porte sur une évaluation (cocher la case correspondante ou les deux cases le cas échéant) :

Pour mémoire, cette information figure en regard du nom du médicament sur la page dédiée aux contributions sur le site de la HAS.

☐ En vue du remboursement de droit commun

☒ Pour une demande d'autorisation d'accès précoce

Questionnaire – Partie A

1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie

1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des 'groupes', par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc. :

- *Fatigue intellectuelle ou physique*
- *Activités de la vie quotidienne*
- *Mobilité/déplacement*
- *Vie professionnelle – Capacité de travail*
- *Vie affective*
- *Vie sexuelle*

- *Vie sociale*
- *Impacts psychologiques*
- *Douleur*
- *Aspects financiers*
- *Autres aspects*

Les impacts de l'HTAP sur la vie des malades sont variés et omniprésents, plus ou moins importants en fonction de la gravité de l'HTAP et de la réponse au traitement. Il est à noter aussi que certains traitements, bien que très efficaces et absolument nécessaires, ont eux aussi un impact sur la vie quotidienne.

Chaque activité du malade peut-être impactée, du moment où il se lève le matin jusqu'au moment où il se relève le lendemain matin. En effet, si les symptômes de la maladie sont non spécifiques, pour les principaux, qui sont la fatigue et l'essoufflement, ils sont aussi une bonne mesure de leur état de santé.

La maladie étant évolutive, le premier objectif pour les malades est de voir leur état ramené à « la normale » grâce aux traitements et au suivi des recommandations générales. Une fois l'état amélioré, on s'attend à voir cet état stabilisé sur le long terme. Or, si aujourd'hui la progression de la maladie peut être ralentie par les traitements (notamment par association de médicaments spécifiques de l'HTAP) et l'état stabilisé dans une certaine mesure, il n'existe toujours pas de traitement curatif, et les malades continuent de voir leur état s'aggraver au fil du temps. Même s'il existe comme ultime traitement la transplantation bi-pulmonaire (ou très exceptionnellement la transplantation du bloc cœur-poumons), d'une part cette procédure n'est pas accessible à tous en raison des contre-indications et du manque de greffons, mais d'autre part, l'espérance de vie n'est que de l'ordre de 60% à 5 ans après une telle transplantation. (1)

Il est donc indispensable de continuer d'améliorer le traitement de l'HTAP qui est aujourd'hui encore insuffisant pour nombre de patients, y compris ceux en trithérapie dont ceux par voie parentérale. (2)

Plus précisément, nous pouvons détailler les contraintes subies au quotidien par les malades adultes.

La fatigue et l'essoufflement sont les symptômes les plus fréquents. Une part importante des malades se disent fatigués continuellement, le symptôme évoluant toutefois selon l'état du malade à un moment donné.

Des gestes comme : vider un coffre de voiture, installer un enfant dans une chaise haute ou un siège auto relèvent de l'effort important, voire impossible. Devoir se baisser pour ramasser un objet même léger coupe le souffle et nécessite que le patient reprenne son souffle après coup. Selon la classe NYHA dans laquelle se situe le malade, il va pouvoir monter 3 étages sans s'arrêter, deux en faisant une pause, un ou deux marches seulement (classes 1 à 4 de la NYHA).

Selon la gravité de leur état et le type d'emploi qu'ils occupent, les patients peuvent continuer de travailler, avec ou sans adaptations du poste, cependant rarement à temps plein. Les personnes exerçant un métier avec des déplacements, du port de charges, des horaires décalés, une pénibilité de posture ou de température (chaud ou froid, changements de température), l'utilisation de certains produits (farines, produits chimiques, poussière...) sont amenées soit à cesser leur activité, soit à se

réorienter quand c'est possible. C'est possible lorsque l'entreprise est suffisamment grande et propose des postes diversifiés, lorsque la personne dispose d'une formation suffisamment large... Mais dans bien des cas, ce n'est tout simplement pas possible.

Une personne qui a un poste plus sédentaire, mobilisant des compétences « de bureau » peut plus facilement continuer son activité, quoique la fatigue puisse nécessiter là encore de diminuer l'amplitude horaire, d'adapter le poste d'une manière ou d'une autre.

Les malades sont plus à risques d'infections, notamment pulmonaires, et ce type d'infection lorsqu'elle survient a tendance à aggraver les symptômes et beaucoup fatiguer le malade.

Certains malades ne quittent pas leur domicile au-delà de l'espace d'une journée, en raison d'un traitement par voie parentérale, craignant un incident lié au système d'administration. Des vacances hors du domicile, pour eux, sont exclues – même si pour d'autres malades plus autonomes et mieux armés socialement et culturellement cela peut se faire néanmoins. D'une façon générale, du fait de la difficulté du maintien optimal dans l'emploi, les ressources du malade et du foyer peuvent diminuer. Le fait que la maladie ne soit pas visible et soit peut connue occasionne souvent des incompréhensions, au sein du foyer et chez les proches, mais aussi dans l'entourage professionnel lorsque l'emploi est maintenu. Une facilité qui peut être accordée par l'employeur, qui serait par exemple un bureau placé plus près de l'entrée, ou le fait d'avoir une place de parking réservée (plus proche) peut occasionner des jalousies dans le personnel.

Ces situations, qui pourtant apportent un bénéfice pour le malade, peuvent aussi de ce fait avoir un « revers ».

La maladie « qui ne se voit pas », le traitement parentéral, le fait de ne pas pouvoir envisager de grossesse rendent aussi certaines périodes de la vie plus compliquées dans la relation à l'autre, sur le plan personnel, intime, sexuel. La maladie retentit sur l'image de soi, le malade par périodes se met en retrait, car expliquer sa maladie et son fardeau, de façon répétitive, sans toujours être compris est frustrant et « déprimant ». C. une patiente nous dit : « j'ai déménagé car j'ai commencé un nouveau travail, mais je n'ai pas d'amis ici, je me protège, je n'ai pas envie à chaque fois de réexpliquer la maladie, le traitement, et pourquoi je ne peux pas faire certaines choses ».

Lorsque le ou la patiente est déjà en couple ou entre dans une relation, la maladie s'invite encore dans l'intimité, car les relations sexuelles peuvent être un terrain d'anxiété, avec la peur d'un malaise – ou la survenue effective d'un malaise – d'un incident lié à la tubulure du cathéter (désinsertion d'un cathéter central tunnélisé, par exemple, arrachement du pansement, chute de la pompe...). Pour le partenaire, il peut craindre de « fatiguer » le malade, de lui faire mal, d'être maladroit dans les gestes qui pourraient occasionner un dommage au matériel (sans compter les appréhensions que n'importe qui peut avoir dans l'intimité, qui, bien évidemment sont aussi présentes).

Les effets indésirables des médicaments déjà existants ont eux aussi une influence sur ces situations (maux de tête, de ventre, troubles digestifs) et peuvent, tout comme la fatigue, contribuer à raréfier ou faire complètement disparaître les relations sexuelles.

Ces différentes difficultés (diminution d'activité professionnelle, difficultés sexuelles, relationnelles, perte d'estime de soi...) fragilisent l'équilibre d'un couple, d'une famille, au-delà du seul patient.

La situation des patients dont l'HTAP est héritable (forme génétique) comporte une spécificité supplémentaire. Ce facteur peut en effet ajouter la culpabilité et l'inquiétude ressenties par ces malades: crainte et culpabilité de transmettre la maladie à la descendance.

Certaines familles sont brouillées suite à des décisions de divulguer l'existence d'une mutation génétique par une personne concernée, alors que la fratrie ne veut pas transmettre l'information à sa descendance par exemple.

En résumé, et de façon non exhaustive, nous pouvons affirmer que l'HTAP a tendance à isoler les malades et les aidants, la maladie plonge souvent le malade et le foyer dans une situation psychologique et sociale dégradée, et peut aboutir à une désocialisation. C'est d'autant plus vrai quand la prise en charge (traitements, suivi) n'est pas optimale, alors que les malades qui ont un traitement qui leur permet de conserver un état de santé stable parviennent mieux à poursuivre une vie proche de la normale.

N.B. les enfants n'étant pas concernés par la demande d'accès précoce, nous n'avons pas mentionné l'impact de la maladie chez ce public spécifique.

Quels sont les impacts de la maladie sur les patients ?

Voir ci-dessus

Connaissez-vous des questionnaires de recueil de données de qualité de vie ou d'autres mesures rapportés par les patients¹ qui vous semblent adaptés pour cette maladie ?

☐ Non

☒ Oui, lesquels ?

deux questionnaires de qualité de vie sont validés et spécifiques à l'hypertension pulmonaire et plus spécifiquement encore à l'HTAP. Il s'agit d'une part du questionnaire SYMPACT, qui comprend de très nombreuses questions, très pertinent mais difficilement utilisable en pratique itérative. Le questionnaire EMPHASIS-10, élaboré par l'association de patients PHA UK est beaucoup plus simple à utiliser, d'autant que les patients peuvent se l'auto-administrer. Il est composé de 10 questions. (voir exemplaire en annexe).

1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants



Vous pouvez aborder les thèmes ci-dessous s'ils vous semblent pertinents, et ajouter autant d'aspects ou de paramètres qu'il faudrait prendre en considération

Vous pouvez hiérarchiser les thèmes, vous pouvez qualifier leur gravité en utilisant une échelle de 1 (moins grave) à 5 (le plus grave)

Vous pouvez détailler les impacts en séparant des « groupes », par exemple homme/femme, enfant/adulte, etc.

- Fatigue intellectuelle ou physique*
- Activités de la vie quotidienne*

¹ Parfois appelés PROMs. Les 'Patient reported outcomes measures' sont des questionnaires remplis par les patients eux-mêmes ou leurs proches pour mesurer des résultats de soins. Les PROMs permettent de détecter des changements de l'état de santé du patient, quelle que soit sa pathologie. Les questionnaires utilisés peuvent être génériques, utilisables quelle que soit la pathologie, ou spécifiques d'une pathologie.

- Mobilité/déplacement
 - Problématique spécifique aux maladies génétiques impactant d'autres membres de la famille
 - Vie professionnelle – Capacité de travail
 - Vie affective
 - Vie sexuelle
 - Vie sociale
 - Impacts psychologiques
 - Aspects financiers
 - Autres aspects
-
- Dans la vie courante
 - Dans la vie professionnelle
 - Dans la vie familiale
 - Vie intime et sexuelle
 - Vie sociale, impact financier
 - Impact psychologique
 - Culpabilité anxiété

Cf. étude internationale ACTELION 2015

Quels sont les impacts de la maladie sur les proches ou les aidants ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).

1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)



Les informations demandées ici sont importantes pour la Commission de la transparence car elle évalue les nouveaux produits comparativement aux options thérapeutiques déjà disponibles. Les avis en vue du remboursement comportent notamment une gradation du progrès thérapeutique apporté par un nouveau médicament au regard des traitements actuellement disponibles ou de la prise en charge habituelle. C'est ce que l'on appelle « l'Amélioration du Service Médical Rendu » (ASMR). L'ASMR comporte cinq niveaux allant de « absente » (ASMR V) à « majeure » (ASMR I).



Merci de décrire principalement les traitements qui ont la même indication que le produit évalué (même maladie, même âge, même objectif, traitement donné au même stade d'évolution, par exemple en première intention ou après échec d'un autre traitement, etc.).

Donner une brève description de ces traitements, de leurs avantages et inconvénients, et de leur impact sur la qualité de vie (effets bénéfiques ou indésirables, facilité ou difficulté d'usage) et sur le parcours de soins du patient (hospitalisation, déplacements hors du domicile, fréquence des bilans liés au suivi du traitement, etc...).

Quels sont les traitements actuels utilisés dans l'indication mentionnée pour ce dossier ? Par exemple, médicaments, dispositifs médicaux, rééducation, soins supports, soutien psychologique, etc.

Source : PNDS HAP 2020 précité

► Dérivés de la prostacycline (PGI₂) : La PGI₂, principal dérivé de l'acide arachidonique, est produite par les cellules endothéliales. Elle entraîne une relaxation des cellules musculaires lisses par le biais d'une augmentation de la concentration intracellulaire d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc), et possède également un effet antiproliférant. Epoprosténol • Chez les patients en classe fonctionnelle III ou IV de la NYHA, l'époprosténol administrée par voie intraveineuse a prouvé qu'il apportait une amélioration significative des symptômes, des capacités à l'effort évaluées par le TM6, des paramètres hémodynamiques ainsi qu'une réduction de la mortalité. • Du fait de sa très courte demi-vie (3 minutes), l'époprosténol ne peut être administré que par voie intraveineuse continue, à l'aide d'une pompe connectée à un cathéter tunnelisé en position sous-clavière ou jugulaire. • La mise en route du traitement se fait en milieu hospitalier, après la pose du cathéter. • La dose optimale n'est pas définie et doit être adaptée en fonction de la réponse clinique, hémodynamique et de la tolérance. • Les effets secondaires sont fréquents : douleurs mandibulaires, céphalées, diarrhées, flushes, douleurs des membres inférieurs, nausées et vomissements. • Les complications les plus sévères sont liées au mode d'administration, la perfusion continue par cathéter pouvant se compliquer de thromboses ou d'infections. • L'interruption brutale, volontaire ou involontaire du traitement peut se compliquer d'une défaillance ventriculaire droite parfois sévère (cf chapitre 5.6.4). Analogues stables de la prostacycline Iloprost inhalé • Il nécessite l'utilisation d'un nébuliseur produisant des particules en suspension d'un diamètre de 0,5 à 3 µm pour permettre un dépôt alvéolaire satisfaisant. • La toux et les symptômes liés à la vasodilatation sont les principaux effets secondaires observés. • Ce médicament n'étant plus commercialisé, il n'est plus initié chez de nouveaux patients en France. Tréprostinil par voie sous-cutanée continue • Il est administré à l'aide d'un système de mini-pompe semblable à celle utilisée pour la délivrance de l'insuline. • L'efficacité à court terme (amélioration de la distance parcourue au TM6) a été montrée chez des patients en classe fonctionnelle II, III, IV de la NYHA. • Cependant, les effets secondaires locaux sont fréquents (douleurs et réactions inflammatoires au point d'injection) et peuvent parfois conduire à l'arrêt du traitement. Agonistes sélectifs du récepteur de la prostacycline (IP) Sélexipag λ Il s'agit d'une prodrogue dont le métabolite actif stimule directement les récepteurs IP de la prostacycline. λ Il est utilisable par voie orale en deux prises quotidiennes. λ Un essai de phase III contre placebo a montré une réduction de 40% de la survenue d'un premier événement de morbi-mortalité dans le groupe recevant du selexipag. λ Il

est indiqué dans le traitement de l'HTAP idiopathique, héritable, associée à une connectivite ou à une cardiopathie congénitale simple corrigée en classe fonctionnelle II ou III de la NYHA, en association, chez les patients insuffisamment contrôlés par un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et/ou par un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5), et en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas être traités par ARE ou iPDE-5. Centre de référence de l'hypertension pulmonaire – PulmoTension / Décembre 2020

20 Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE)

Bosentan • Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (ARE) Bosentan • Le bosentan est un antagoniste mixte des récepteurs de l'endothéline (ETA et ETB). • L'efficacité de cette molécule a été évaluée dans plusieurs essais randomisés contre placebo dans l'HTAPi, associée à une connectivite ou un syndrome d'Eisenmenger. • Ces études ont démontré une amélioration de la distance parcourue au TM6, de la classe fonctionnelle NYHA, des paramètres hémodynamiques et échocardiographiques chez des patients principalement en classe III de la NYHA. • Son bénéfice a également été démontré chez des patients en classe II de la NYHA où il permettait d'améliorer l'hémodynamique et de retarder le délai d'aggravation clinique. La principale toxicité est d'ordre hépatique avec une cytolysé observée dans environ 7 % des cas, et réversible à l'arrêt du traitement ou après réduction de la posologie. Ces constatations justifient qu'une surveillance mensuelle des transaminases soit réalisée chez tous les patients sous bosentan. Le traitement est contre-indiqué en cas d'élévation des transaminases à plus de trois fois la normale. Le taux d'hémoglobine doit être contrôlé un mois après l'introduction du traitement, des cas d'anémie induit par le traitement ayant été observés durant cette période. Ambrisentan • L'ambrisentan est un antagoniste sélectif des récepteurs A de l'endothéline. • Il a été évalué dans deux essais contrôlés avec un effet bénéfique observé sur le TM6 et l'hémodynamique chez des patients en CF II ou III de la NYHA • La fréquence de cytolysé hépatique semble plus faible et il n'y a pas d'interaction médicamenteuse importante avec cette molécule. • Néanmoins, ce traitement est contre-indiqué en cas de taux initial de transaminases à plus de trois fois la normale. • Le taux d'hémoglobine doit être contrôlé un mois après l'introduction du traitement, des cas d'anémie induit par le traitement ayant été observés durant cette période. ►

Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (iPDE-5)

L'inhibition de la PDE5 est à l'origine d'une augmentation de la concentration intracellulaire de GMP cyclique, avec pour conséquence une relaxation du muscle lisse vasculaire pulmonaire et une inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses.

Sildénafil • Le sildénafil est un iPDE-5, actif par voie orale. • Un essai contrôlé a prouvé l'efficacité du sildénafil chez des patients en classe II ou III de la NYHA (amélioration de la distance parcourue au TM6 et amélioration des paramètres hémodynamiques). • Le sildénafil n'a aucun effet secondaire hépatique. Il est néanmoins contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C), d'antécédents récents d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde, de perte de la vision d'un œil due à une neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique.

Tadalafil • Le tadalafil est également un inhibiteur de la PDE-5 utilisé par voie orale. • Son efficacité a été démontrée dans une étude contrôlée (amélioration de la distance parcourue au TM6 et allongement du délai d'aggravation clinique). • Ses effets secondaires sont comparables au sildénafil ainsi que les contre-indications à son utilisation.

► **Traitements combinés** • L'initiation d'une association thérapeutique d'emblée et l'adjonction d'un nouveau traitement en cas d'échec ou de réponse insuffisante avec le traitement initial (combinaison thérapeutique séquentielle) sont deux approches différentes du traitement combiné. • L'objectif de ces combinaisons thérapeutiques est de cibler plusieurs voies physiopathologiques délétères afin d'accroître leur bénéfice respectif, idéalement sans majoration des effets indésirables. • Plusieurs essais contrôlés ont montré des résultats encourageants avec diverses associations médicamenteuses.

teuses (agoniste sélectif du récepteur de la prostacycline et ARE et/ou iPDE-5, iPDE-5 et ARE, prostacycline et ARE, prostacycline et iPDE5) débutées après échec ou insuffisance d'un traitement de première ligne. • La stratégie de traitement combiné séquentiel doit être associée à une approche basée sur des objectifs thérapeutiques préétablis. Il s'agit là, non pas d'attendre une détérioration pour envisager une association de traitements, mais de fixer très tôt les objectifs à atteindre. • L'autre approche des thérapies combinées consiste à cibler plusieurs voies dysfonctionnelles simultanément (traitement combiné d'emblée). Une étude prospective et plusieurs séries rétrospectives ont démontré un bénéfice de cette approche dans des formes sévères de la maladie

En résumé et pour simplifier, les malades commencent généralement à être traités par comprimés (un ou deux médicaments différents), auxquels on ajoute si cela ne suffit pas un traitement par voie parentérale (sous cutanée ou veineuse), 24h/24. Lorsque le traitement instauré ne suffit pas à améliorer puis stabiliser le malade dans un statut satisfaisant (risque peu élevé), il est proposé à certains patients une transplantation bi-pulmonaire ou plus rarement cardio-pulmonaire. Cependant ce n'est pas pour tous les patients, et la personne greffée reste une malade, en outre elle reste à risque, quand bien même l'HTAP n'existe plus (traitements immunosuppresseurs – surveillance +++ complications...)

Quels sont les avantages des traitements actuellement disponibles ?

L'avantage principal des traitements actuels est qu'ils se répartissent entre trois voies qui s'attaquent chacune à un mécanisme de la maladie, et sont donc complémentaires. C'est pourquoi, à moins que le patient soit considéré comme étant « à risque faible », pour les autres patients, dits « à risque modéré à intermédiaire » pour les patients à risque élevé, il est recommandé de les combiner. Ainsi le PNDS p21 dit :

Les thérapies combinées d'emblée bénéficient maintenant d'un plus haut grade de recommandation.

- Ainsi, pour les patients à risque élevé (patients en classe fonctionnelle IV de la NYHA, ou en classe fonctionnelle III de la NYHA avec des critères hémodynamiques de gravité (index cardiaque bas, pression auriculaire droite élevée), un traitement combiné incluant de l'époprosténol intraveineux et un ARE et/ou un iPDE-5 doit être débuté en première intention (bithérapie ou trithérapie d'emblée).
- Pour les patients à risque intermédiaire, il est recommandé de débiter un traitement combiné oral en première intention (bithérapie orale).

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

Effets indésirables importants, pour les analogues de la prostacycline par perfusion : toutes les contraintes liées au port de la pompe, risque infectieux... Qualité de vie très entravée.

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne couvrent pas tous vos besoins ?

Si l'objectif principal des thérapeutiques est l'amélioration de la survie, il est nécessaire de prendre en compte de nombreux objectifs secondaires tels que : • le ralentissement de la progression de la maladie • l'amélioration de la qualité de vie • l'amélioration des symptômes et de la capacité à l'effort. (source PNDS HTAP 2020 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/respifil_pnds_htap_2020.pdf)

Or, la maladie étant évolutive, un traitement optimal avec les médicaments disponibles actuellement, même en association en trithérapie, ne permettent pas de stabiliser l'état du malade sur le long terme. Il apparaît donc évident qu'il reste de la place pour d'autres traitements, soit parcequ'ils au-

raient une forme moins contraignante d'administration (pour la classe des analogues de la prostacycline), soit parcequ'ils seraient plus efficaces, pour les trois classes thérapeutiques existantes, soit parcequ'ils auraient un mode d'action non encore utilisé. Ce dernier cas est le cas du sotatercept, qui est une nouvelle classe de médicament, c'est la première biothérapie active dans l'HTAP.

1.3. Le médicament évalué



Les catégories ci-dessous sont proposées à titre indicatif, elles peuvent être utilisées dans certaines questions. Il n'est pas nécessaire de les remplir toutes. L'important est de nous signaler les 3 améliorations ou inconvénients principaux qui peuvent porter sur l'une ou l'autre de ces catégories, par exemple sur :

- l'état de santé de la personne concernée, sa guérison, sa durée de vie si maladie grave ;*
 - la qualité de vie (notamment impact sur la fatigue intellectuelle ou physique, les activités de la vie quotidienne, la mobilité et les déplacements, la vie professionnelle ou les capacités de travail, la vie affective, la vie sexuelle, la vie sociale ou d'autres aspects à préciser. Dans le cadre de la pédiatrie, il pourrait s'agir notamment de la croissance, la scolarité, des activités ludiques et sportives ;*
 - la qualité de vie de ses proches ;*
 - l'usage de ce traitement ;*
 - le parcours de santé et de vie du patient ;*
 - autres : n'hésitez pas à ajouter tout autre élément que vous souhaitez.*
-

1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire

Le libellé de l'indication demandée (ce qui désigne les patients concernés) par le laboratoire vous semble-t-il adéquat ? Toute la population des patients concernés est-elle bien incluse dans ce libellé ? D'autres groupes de patients devraient-ils figurer ? Merci de justifier votre réponse.

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir).



Si votre avis s'appuie sur l'expérience de personnes ayant utilisé ce traitement remplir la rubrique « Si vous avez une expérience... » ci-dessous (§ 1.3.2).

Si vous ne connaissez pas de patients ayant utilisé ce traitement, ne remplir que la rubrique « Si vous n'avez pas d'expérience... » (§ 1.3.3).

Vous pouvez laisser vide l'une ou l'autre de ces rubriques.

1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)

1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :

Quelles sont les principales améliorations constatées par rapport aux traitements actuels ?



Exemples d'amélioration (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaire, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

— Patiente A :

Avant l'étude j'étais très fatiguée, marcher c'était un peu difficile si par exemple il y a une petite côte à monter, monter un étage était facile, marcher 200 mètres c'était assez facile, un étage aussi. Maintenant au niveau fatigue je suis beaucoup moins fatiguée ; marcher 200 m aucun problème, très facile, monter un étage c'est facile, je suis capable maintenant de monter 5 étages sans m'arrêter, à la fin je suis quand même essoufflée, mais je récupère vite. Mon dernier test de marche était de 633 mètres. Il varie un peu selon ma fatigue..

Avec le traitement j'ai essayé de faire du stepper mais c'est difficile d'en faire longtemps j'arrive à en faire entre 5 et 8 minutes. J'en ai parlé avec le médecin de Bicêtre qui m'a dit que c'est un sport assez difficile avec l'htap, ce n'est pas trop conseillé.

Au début que j'allais toute les 3 semaines à l'hôpital pour les injections c'est vrai que c'était très fatigant et j'avais du mal à m'en remettre. Mais maintenant je fais les injections à domicile et retourne à l'hôpital environ tous les 2 mois voire plus.

Je me sens mieux même si le traitement a eu du mal à agir au début. La semaine dernière il faisait très froid, j'ai quand même été marcher et j'étais que très peu essoufflé ça, c'est nouveau, j'étais contente.

Patiente B

Je me sens mieux qu' en septembre, moins fatiguée et moins essoufflée et n'ai plus de vertiges. Hier, j'ai enfin monté un étage à pied. Je n'ai pas encore osé prendre le bus mais mieux je marcherai, plus cela sera possible. Je ne conduisais plus (fatigue plus vertiges) mais là ce serait possible mais préfère attendre encore un peu. Le mode d'administration est simple pour moi, désormais une injection toutes les 3 semaines et je ne crains pas les piqûres ou prises de sang ! Parmi les analyses, le CHU m'envoie une ordonnance avant chaque injection et mes infirmières me font une prise de sang dont les résultats sont faxés par le labo au Professeur ou son équipe qui gère l'étude. Pour moi il n'y a pas de contrainte car je comprends bien que tout ceci est fait avec sérieux et pour améliorer la vie des patients et je suis à la retraite.

Patiente C (Etats-Unis)

Je suis dans l'essai et sans savoir si je recevais le placebo ou le médicament, j'ai tout de même remarqué que mon niveau d'énergie a nettement augmenté, donc c'était assez évident que j'avais le médicament. J'ai la pompe et le sotatercept. J'ai des télagiectasies, par moments une sensibilité à la mâchoire mais ça peut être le traitement de la pompe. Mon taux de fer est bas, quelque fois une hémoglobine élevée et des rougeurs. Les aiguilles sont petites et très faciles à utiliser, ça ne fait vraiment pas mal. J'ai évolué depuis le stade d'être essoufflée en marchant 20 mètres, à pouvoir marcher 5 km par jour. Ne sois pas effrayée par l'aiguille, les effets indésirables valent largement le radical changement de vie, en tout cas pour moi !..

Patiente D (Etats-Unis)

L'aiguille est toute petite, super facile à faire, c'est toutes les trois semaines. J'ai un traitement par pompe, les effets indésirables supplémentaires ça a été des saignements de nez, plus de rougeurs, des téléangiectasies, une hémoglobine élevée et surtout je me sens teeeeellement mieux !!

Patiente E (Etats-Unis)

Sotatercept a été mon sauveur. Pas d'effet indésirable majeur, trop d'hémoglobine pas pas suffisamment pour devoir reporter l'injection. J'ai par ailleurs une trithérapie, je fais les injections tous les 21 jours. Petite aiguille, l'injection n'est que d'une quantité extrêmement petite. J'espère que tu pourras avoir sotatercept bientôt !

Proche de patiente AA (Etats-Unis)

Une petite injection tous les 21 jours. Pas d'effets indésirables pour ma fille.

Patiente F (Etats-Unis)

Les aiguilles sont petites, ne t'inquiète pas. Quelquefois le produit fait un peu mal au moment de l'injection mais ça vaut la peine. L'injection est toutes les 3 semaines, et les effets indésirables sont variables, mais ils sont super gérables (dans mon cas), mais ça ne fait que quelques semaines que j'ai le traitement, alors attendons de voir sur le long terme. Bonne chance !

Patiente G (Etats-Unis)

J'accepte complètement le flush (rougeur), je me sens tellement mieux ! Et puis ça ne me dérange pas si les gens me demandent constamment si j'ai un coup de soleil ! I can't wait! I'm on my doctor's list as well. Just waiting! This red tape stinks!

Patients qui n'ont pas sotatercept mais l'attendent avec impatience :

Patient H

Je ne travaille plus depuis 2 ans et demi, et j'avoue que j'ai un petit moral actuellement. Cette maladie est lourde, les effets secondaires sont difficiles. La pompe au quotidien m'aide et c'est formidable mais elle reste imposante et *inconveniente*.

De plus, en 2023 j'ai eu 3 infections sur le cathéter, 1 infection qui est restée locale, 2 thromboses, mon cathéter a glissé au sol lorsque j'étais en vacances en juillet chez mes parents (15 jours avant mon mariage: un cauchemar. J'en suis encore choquée, stressée et perturbée dans mes rêves). Évidemment j'aimerais repouvoir avoir une vie plus "normale".

M'occuper de ma fille de 9 ans et pouvoir l'accompagner correctement au quotidien,

Retravailler,

Nager,

Me détendre dans un spa,

Pratiquer la course à pied,

Remarcher en terrain varié,

Remonter à cheval comme avant, le trot et le galop m'essoufflent. Et j'ai peur de chuter et d'arracher le cathéter.

Partir librement en week-end sans avoir à me soucier d'un risque éventuel sur mon cathéter, ma pompe ou avoir à penser à mon pansement.

Partir en vacances ailleurs qu'en France. Je n'ose plus aller à l'étranger de peur d'avoir à parler dans une autre langue pour m'expliquer si problème avec le cathéter.

Je suis essoufflée dans les montées et quand je me baisse, surtout lorsque j'ai la tête en bas. Je suis assez fatiguée au quotidien. L'hiver c'est la pire saison. Encore plus fatiguée et essoufflée que les autres saisons de l'année. Je dors quasiment 10h par nuit actuellement tellement la fatigue est pré-

sente. L'été je n'ai pas besoin d'autant de sommeil. L'essoufflement me fait prendre des quintes de toux qui me font vomir. C'est assez violent. Du coup L'hiver, je ne sors quasiment pas de ma maison. Je garde cœur, poumons et gorge au chaud. L'été je me sens plutôt bien, sauf pendant la canicule. Je suis bien moins essoufflée et quasiment pas de toux.

+ de nombreux messages adressés à HTaPFrance sur ses réseaux (essentiellement facebook, page et groupes privés) de l'association ou par mail qui traduisent les attentes des patients:

- Qui peut avoir accès au sotatercept ?
- Quand sera-t-il disponible ?
- Est-ce qu'il va permettre de retirer la pompe
- Je vais moins bien, je voudrais le sotatercept en plus
- Je ne peux pas être greffé, si je n'ai pas le sotatercept je n'ai plus d'espoir

(messages en nombre, de la même teneur)

1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement

Quels sont les principaux inconvénients constatés avec le médicament étudié, notamment par rapport à ceux des traitements actuels ?

Pas d'inconvénient majeur relevé voir dans les verbatims.

1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?

1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation



Exemples d'attentes (cette liste ne donne que quelques exemples possibles) : moins d'effets secondaire, plus d'efficacité sur un aspect de la maladie, fréquence ou mode d'administration plus confortable, etc.

Quelles sont les principales améliorations attendues par rapport aux traitements actuels ?

Même si nous avons pu vous apporter quelques retours patients, il nous semble qu'il faille compléter avec ce que nous savons des attentes des patients en général.

En effet, les attentes sont très fortes. Les malades qui ont un traitement par voie parentérale, pour la plupart, espèrent qu'un traitement, un jour, leur permette « d'abandonner la pompe ». Donc cette attente est reportée naturellement sur sotatercept. Certains patients voient en effet leur doses d'analogues de la prostacycline diminuée en raison de l'effet du traitement, lorsqu'ils sont sous sotatercept, et certains patients (notamment aux Etats-Unis) rapportent que la pompe a pu être retirée. En tant qu'association, nous restons prudents sur cet aspect précis car nous ne savons pas ce que la suppression de ce type de traitement réserve sur le long terme. Il n'en reste pas moins que toute diminution de la dose d'un médicament dont le mode d'administration et/ou les effets indésirables des traitements par prostacyclines) sont moins contraignants est attendu et accueilli avec beaucoup d'enthousiasme. Si, au bout du compte, pour certains patients, c'est la suppression du traitement parentéral, lequel impacte au-delà de tous les autres médicaments la qualité de vie, d'autres attentes, tout aussi légitimes, sont plus « réalistes » ou « prudentes » et généralisées.

Puisque les malades sont insuffisamment améliorés par les traitements, même à des doses optimales, tous ont à cœur de ne pas voir leur état de santé décliner. Et quand ils vont bien, ils espèrent récupérer une qualité de vie plus proche de la normale, ce qui pour eux se traduit par ne pas être essoufflé au moindre effort, ou n'être pas fatigué continuellement.

1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation

Quelles sont les principales craintes concernant ce médicament, notamment par rapport aux traitements actuels ?

La crainte principale serait que le médicament ne soit pas disponible ou de ne pas pouvoir en bénéficier pour une raison telle qu'une contre-indication, ou celle d'aggraver une maladie associée quand cela peut être suspecté (comme la maladie de Rendu-Osler).

Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)



Cette partie concerne uniquement les demandes d'autorisation d'accès précoce

Si votre contribution concerne un avis en vue du remboursement, merci de passer directement à la partie C « Synthèse ».



La décision d'autoriser ou non l'accès précoce prise par la HAS repose réglementairement sur quatre critères :

- 1. le caractère rare, grave ou invalidant de la maladie traitée par le médicament pour lequel la demande d'autorisation précoce est faite.*
- 2. l'absence de traitement approprié disponible.*
- 3. le caractère présumé innovant du médicament, notamment au regard d'un éventuel comparateur cliniquement pertinent.*
- 4. l'impossibilité de différer le traitement.*

C'est pourquoi nous vous invitons dans cette rubrique à vous positionner sur ces questions.

1.4. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que la maladie pour laquelle ce médicament est évalué est invalidante et/ou grave ?

La maladie est évolutive et mène à une insuffisance cardiaque. Sans traitement elle est mortelle ; si le traitement n'est pas efficace ou ne l'est plus assez, l'état de santé du patient décline jusqu'à la défaillance cardiaque droite et la mort..

Quels sont les arguments qui vous permettraient de dire que les traitements actuellement proposés dans cette indication ne sont pas appropriés ?

Les traitements actuels sont appropriés mais ne suffisent pas dans les cas les plus graves ni sur le long terme car la maladie continue alors d'évoluer défavorablement.

Quelles sont les arguments principaux qui vous permettent de dire que le médicament étudié vous semble innovant par rapport aux traitements actuels ?

Le sotatercept est la première biothérapie dans l'HTAP, il appartient à une classe thérapeutique différente des 3 classes préexistantes qui peuvent se combiner entre elles, et il peut s'ajouter aux thérapies déjà combinées, cela permettrait donc une quadrithérapie, chaque médicament agissant sur un mécanisme différent de la maladie.



Cette question porte sur le caractère innovant de l'usage du produit pour lequel la demande d'autorisation d'accès précoce est demandée.

Le caractère innovant du produit dans l'indication demandée repose notamment² sur deux points :

- l'apport d'un changement substantiel en matière d'efficacité y compris sur la qualité de vie, de tolérance, de praticité ou de commodité d'emploi ou de parcours de soins ;*
- la couverture d'un besoin médical non ou insuffisamment couvert (ex. : usage adapté pour les enfants).*

Le besoin médical existe puisque les traitements actuels sont insuffisants. Le médicament n'a pas d'équivalent actuellement.

Son mode d'administration est peu contraignant, non douloureux, et ses effets indésirables modérés. Les autres médicaments nécessitent une préoccupation quotidienne, il est nécessaire de prendre ses comprimés à intervalles réguliers, une ou plusieurs fois par jour selon la molécule. Pour ce qui est des traitements par voie parentérale, ils nécessitent d'apporter des soins locaux, de s'administrer le médicament via une pompe, à intervalles réguliers. Entre temps, les effets indésirables sont lourds ; douleurs au point de ponction ou aux mâchoires, céphalées, ecchymoses, irritations cutanées, infections locales ou systémiques... Les inconvénients du sotatercept sont absolument minimes en comparaison des effets indésirables et des contraintes des traitements déjà sur le marché ; Ainsi, ajouter ce traitement à tous les autres (2 ou 3 autres du moins) ne sera pas une réelle contrainte.

« l'aiguille est toute petite » « on peut sentir le produit passer sur le moment mais cela disparaît » (retours patients)

Le sotatercept vient répondre au besoin des malades qui bénéficient déjà d'un traitement optimal mais ne voient plus leur état s'améliorer ou le voient se détériorer.

² Pour plus de détails, consulter le § 2.4.2 du document : [Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS](#)

Ne pas pouvoir bénéficier de ce traitement si l'on entre dans les critères de l'indication revient à perdre une chance de s'améliorer ou à tout le moins ne pas se détériorer.

« si je ne peux pas avoir le sotatercept, on me laisse mourir ? » (retour patiente)

1.5. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé



Il est essentiel pendant l'accès précoce d'observer avec attention l'utilisation et les effets du médicament pour mieux le connaître et évaluer son efficacité et ses effets indésirables en « vie réelle ».

Les données relatives à l'utilisation et aux effets du médicament sont collectées auprès des patients de deux façons :

- *par le médecin durant les consultations : le médecin prescripteur de ce médicament posera des questions aux patients sur l'état dans lequel ils se sentent avec le traitement ;*
- *par les patients eux-mêmes entre les consultations : les patients (et/ou leurs proches dans certains cas) recevront un ou plusieurs questionnaires en ligne ou sous format papier afin de recueillir eux-mêmes des données de santé et plus particulièrement de qualité de vie. Ces questionnaires de qualité de vie doivent être remplis par les patients eux-mêmes, sans interprétation du médecin ou de tierces personnes.*

La façon dont cette surveillance et cette collecte de données sont organisées est décrite en détail dans un document spécifique nommé « Protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données », ou : PUT-RD.

Nous vous invitons à nous donner votre avis sur les données ou informations qu'il serait pertinent de recueillir du point de vue des patients et/ou des aidants.



Dans cette rubrique, nous vous demandons d'exprimer les types de données ainsi que la façon de les recueillir qui sont les plus pertinentes de votre point de vue. Il n'est pas utile de mentionner les données purement médicales telles que les paramètres biologiques.

1.5.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir

Quels sont les informations essentielles que les patients pourraient recueillir eux-mêmes pour aider à mieux connaître (qualitativement et/ou quantitativement) l'efficacité et la sécurité du traitement évalué ?

Nous préconisons l'utilisation du questionnaire de qualité de vie EMPHASIS-10 cité précédemment.

Une feuille de route sur laquelle les patients notent leurs observations éventuelles et un numéro d'appel d'urgence en cas de doute ou d'inquiétude.

Une check-list des effets indésirables les plus courants avec une recommandation : téléphoner, noter...

Quelles sont les conditions à réunir pour que les patients collectent au mieux les informations demandées (recueil au domicile, avec l'aide d'un soignant à l'hôpital, recueil par les proches, recueil avec l'aide d'un patient expert, combinaison de plusieurs modalités de recueil, etc. ?)

Voir ci-dessus. Un contact de soignant (ARC ou IDE référent HTAP) est fortement recommandé, facilement joignable avec un numéro d'urgence pour les heures non ouvrables. Un carnet papier ou une tablette, ou encore une appli, selon les capacités et les habitudes du malade.

Un recueil par téléphone est envisageable : cela convient au plus grand nombre et c'est généralement apprécié.

1.5.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données



La soumission d'un « protocole d'utilisation thérapeutique et de recueil de données » (PUT-RD) est une obligation légale pour le laboratoire pharmaceutique qui soumet une demande d'accès précoce. Ces données d'utilisation vont renforcer les connaissances sur le médicament en pratique clinique habituelle.

Le PUT-RD a notamment pour vocation la collecte de données et la surveillance des patients ; il doit mentionner ce qui sera collecté à cette fin³.



Le PUT-RD n'est pas publié sur notre site. La HAS peut décider de le transmettre tel qu'il a été rédigé par l'industriel lors du son dépôt de dossier aux associations de patients constitués en personne morale.

Si vous souhaitez consulter ce document pour le commenter dans cette rubrique, merci de nous adresser un mail de demande à contact.contribution@has-sante.fr. La consultation du document est soumise à la signature d'un engagement de confidentialité, et ne sera approuvée que pour les associations constituées en entité morale. La transmission du document se fait en général sous 72h.

Avez-vous consulté le projet de protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

☒ Oui (obtenu auprès du laboratoire)

☐ Non

³ Également appelées « variables d'intérêt »

Avez-vous des commentaires ou des compléments relatifs au protocole d'utilisation thérapeutique – Recueil de données ?

Nous approuvons le plan proposé. En particulier nous appuyons le choix de l'utilisation du questionnaire de qualité de vie EMPHASIS-10



La Commission de la transparence peut décider d'auditionner une ou des associations ou groupes d'usagers lors de l'examen de la demande.

Vous pouvez ici manifester votre intérêt pour une telle audition (en plus de cette contribution écrite).

ATTENTION : Les auditions devant la commission de la transparence sont ordinairement accordées dans le cadre des autorisations d'accès précoce ; elles sont exceptionnelles dans le cadre du remboursement.

Souhaitez-vous être auditionné ?

☒ Oui

☐ Non

Pour quelles raisons ?

S'il est besoin d'apporter plus d'éclairage sur le « fardeau » de la maladie au quotidien, nous pouvons le faire.

Questionnaire – Partie D : Synthèse



Listez les points les plus importants de votre contribution. Par exemple :

- Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont ...*
- Les thérapeutiques actuellement disponibles sont (in) adéquates parce que ...*
- Le médicament étudié répond (peu) aux besoins et attentes des patients parce que ...*
- Les besoins thérapeutiques non couverts les plus importants sont ...*

Cette liste n'est bien entendue pas limitative.

Les plus grandes difficultés avec la maladie sont le fait qu'elle impacte chaque geste de la vie quotidienne en raison de ses symptômes, s'ils ne sont pas contrôlés par un traitement optimal. La maladie étant évolutive, la plupart des malades voient leur état aggravé à terme. Ils se retrouvent alors sans perspective d'amélioration, mais au contraire une détérioration de leur état de santé jusqu'à une défaillance cardiaque, les rendant vulnérables à tout événement intercurrent telle une infection pulmonaire qui pourrait alors être fatale si le cœur ne défaille pas de lui-même.

Il est donc indispensable quand c'est possible de proposer une solution thérapeutique satisfaisante – et il semble que sotatercept vienne combler en partie ce manque ; nous avons évoqué le fait que la transplantation pulmonaire en est une pour certains cas « sélectionnés ». Cependant, elle ne garantit jamais que l'espérance de vie sera meilleure (même si c'est ce qui est attendu lorsque la décision de l'indication est prise) et encore moins la qualité de vie, car celle-ci, même si elle est meilleure

lorsque les suites de greffe sont bonnes, n'est pas au rendez-vous pour tous les malades transplantés, une proportion non négligeable décédant dans les 5 années, et une proportion équivalente se trouvant en dysfonction du greffon du fait de complications.

Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques



Si vous souhaitez compléter les informations que vous jugez utiles pour la Commission de la transparence, merci d'utiliser cette partie de façon libre.

Il est très important de noter que le traitement par sotatercept venant s'ajouter à un arsenal de thérapies qui sont déjà combinées chez les patients, ceux-ci déclarent généralement déjà des effets indésirables plus ou moins importants, notamment en lien avec la classe des analogues de la prostacycline. Ceux-ci sont connus, et ils ont nécessairement un impact non négligeable sur la qualité de vie du malade. Comme cela a été le cas chez certains patients dans les essais, il se peut que l'efficacité du sotatercept ait une influence sur les effets indésirables préexistants, auquel cas il a été procédé à des baisses de doses de ces traitements particuliers. Il ne semble pas que le sotatercept en lui-même ajoute des effets indésirables autres que modérés, chez les patients dont nous avons eu un retour. Les effets indésirables les plus sérieux ont été gérés et les décisions médicales adéquates ont été prises. (ajustement de doses des médicaments pré-existants et/ou du sotatercept).

Questionnaire – Partie F : Méthodes

Méthodes utilisées pour renseigner ce questionnaire



Indiquer la méthode utilisée pour renseigner les différentes parties de ce questionnaire (par exemple enquête, réseaux sociaux, groupe de travail, témoignages, entretiens qualitatifs de patients ou de proches ayant eu accès aux traitements lors d'essais cliniques, appels téléphonique, nombre de participants, échanges internationaux avec des associations de pays où le traitement est déjà commercialisé, avec les périodes concernées).

Selon quelles méthodes avez-vous renseigné les chapitres sur l'impact de la maladie et les traitements actuellement disponibles ?

Utilisation de notre documentation associative, élaborée par nous et validée par notre conseil scientifique. Expérience patient recueillie de longue date auprès de nos adhérents et la « communauté HTAP », patients experts, témoignages dans notre revue « Cap Vers... », des interviews enregistrées, les questions fréquemment posées... Masse documentaire des associations dont nous sommes partenaires (associations patients HTP dans le monde entier exemple Alliance for PH, PHA Europe, AIPI (Italie), PHA (US),...)

Selon quelles méthodes avez-vous recueilli l'expérience des patients avec ce traitement ?

- Adressage d'une mailing list à nos adhérents avec un petit questionnaire
- Réseaux sociaux : questions posées (peu de retour), recensement verbatim dans des groupes facebook en France et à l'étranger,
- Questions adressées directement à l'association par les patients ou proches de patients.

Quelles sont les personnes qui ont contribué significativement à la rédaction de la contribution ? Mélanie Gallant-Dewavrin, directrice de l'association

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures pour soutenir sa contribution ? Si oui, lesquelles ? Echanges avec certains experts, recherche de sources, discussions avec d'autres associations de patients hypertension pulmonaire (étrangères).

Pouvez-vous nous donner une estimation du temps qui a été nécessaire pour rédiger cette contribution ? La rédaction est une chose, la recherche d'informations en est une autre. 14 jours pleins en comptant la recherche des données patients.

Avez-vous rencontré des difficultés pour remplir ce questionnaire, et si oui, lesquelles ?

Oui, il n'est pas évident de collecter les retours de malades dans un tel cadre, pour diverses raisons. Il s'agit de cohortes qui sont petites, qu'en tant qu'association nous ne pouvons pas contacter directement. Il serait possible d'adresser des documents aux différents investigateurs, qui pourraient à leur tour les transmettre aux malades concernés, mais cela prend un temps qu'une petite association n'a pas. C'est pourquoi nous avons fourni les informations qui nous étaient accessibles car publiées sur des réseaux sociaux ou qui nous ont été envoyées à la suite de sollicitations dans notre environnement proches (nos adhérents et sympathisants, les patients d'autres pays...).

Manque de temps ++++

BIBLIOGRAPHIE

1. Lung transplantation for severe pulmonary hypertension.
J Le Pavec 1 , L Savale 2 , G Prévot 3 , D Montani 2 , O Sitbon 2 , E Fadel 4 , M Humbert 2 , O Mercier 4, Rev Mal Respi. 2023 Mar;40 Suppl 1:e52-e57.doi:10.1016/j.rmr.2022.12.010. Epub 2023 Jan 30.
2. Protocole national de diagnostic et de soins de l'HTAP : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-03/respifil_pnds_htap_2020.pdf
3. Enquêtes réalisées par notre association ou autres associations de patients.

Remerciements

Nous vous remercions vivement pour votre apport et votre temps passé. Nous les savons importants. Votre contribution sera prise en compte par la Commission de la transparence. Elle sera distribuée à tous les membres de cette dernière au même titre que les autres pièces du dossier, et fera l'objet

d'une présentation orale par les membres des commissions nommés en qualité de membres adhérents d'une association d'utilisateurs avant les délibérations.

Conception du questionnaire

Ce questionnaire a été construit en collaboration avec des représentants associatifs via un groupe de travail dédié. Pour plus d'informations

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

