



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 janvier 2025

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 Post-AMM - WINREVAIR (sotatercept) (CT AP-439) - MSD FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On fait rentrer Serge Kouzan pour l'évaluation de WINREVAIR.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Monsieur Pilmis ne peut assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Kouzan en situation de conflits d'intérêts.

M. le P^r COCHAT, Président.- Par ailleurs, je suis un petit peu ennuyé parce que Marina Nguenang n'est pas connectée, je lui ai envoyé un message. J'espère qu'elle va pouvoir se connecter en cours de route. Pour l'instant, elle n'a pas lu mon message. On va commencer, le chef de projet va nous présenter le dossier.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est une demande d'accès précoce post-AMM pour WINREVAIR, le sotatercept. La demande du laboratoire, c'est pour le traitement de l'HTAP chez les adultes en classe fonctionnelle II et III, insuffisamment contrôlée par un traitement standard de l'HTAP.

En avril 2024, la commission avait accordé un accès précoce pré-AMM dans l'HTAP chez des patients aussi de classe II et III, des patients recevant une trithérapie composée d'un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble et un analogue parentéral à prostacycline. L'indication d'AMM, c'est l'HTAP en classe II et III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. Nous examinerons ce dossier de droit commun dans deux à trois mois, le dossier a été déposé.

Pour la demande de laboratoire, nous avons à disposition l'étude STELLAR, la même étude évaluée dans le cadre de l'accès précoce pré-AMM. C'est une étude de supériorité randomisée en double aveugle qui a comparé le sotatercept au placebo, à peu près 160 patients par groupe, en association à un traitement de référence chez des patients de classe II et III de l'HTAP. Le critère de jugement principal était la variation de la distance au test de marche 6 min entre la *baseline* et la semaine 24, avec une différence statistiquement significative d'environ 40 mètres.

Il y avait une démonstration de la supériorité du sotatercept sur le placebo, sur des critères de jugement secondaires avec une gestion du risque de première espèce, sur des critères hiérarchisés, notamment la capacité fonctionnelle évaluée à six mois sur changement de classe fonctionnelle et en termes de risque de morbi-mortalité à six mois, sur un critère composite 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, il y avait une démonstration de la supériorité du sotatercept également sur deux des trois critères de qualité de vie évaluée, notamment l'impact physique et les symptômes cardio-pulmonaires. Concernant la tolérance, on note des céphalées importantes dans le groupe sotatercept et des effets indésirables liés au mode d'action du sotatercept, des épistaxis et des télangiectasies. Des vertiges sont également notés de façon relativement fréquente avec le sotatercept.

Pour cette demande d'accès précoce post-AMM, nous avons sollicité, au sein de la commission, le Docteur Marina Nguenang, le Professeur Sylvie Chevret, ainsi que Serge Kouzan en externe, ancien membre de la commission, qui a évalué le produit. On a aussi l'audition de l'association de patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Madame Gallant.

M^{me} GALLANT.- Bonjour. Je vous remercie de m'entendre aujourd'hui. Je vais vous présenter pourquoi est demandé ce deuxième accès de précoce, sachant qu'un premier accès de précoce a été accordé en avril pour une indication plus restrictive. On se trouve maintenant dans une indication plus large. L'HTAP est une maladie multifactorielle qui justifie que le traitement se compose de plusieurs médicaments, chacun de ces médicaments venant agir contre l'un des mécanismes de la maladie. Le traitement standard comporte idéalement trois traitements dans trois classes thérapeutiques différentes. Il peut arriver que ce soit seulement deux traitements parce que certains patients peuvent être intolérants ou avoir des contre-indications à l'endroit de l'une de ces classes thérapeutiques.

Je cite deux patientes qu'on a interrogées, l'une dit : *« Mon traitement n'est pas suffisant parce qu'il diminue juste les symptômes de la maladie, mais il n'arrête pas la production de celle-ci. J'ai toujours une épée de Damoclès de classe au-dessus de la tête »*. Cela montre bien que les traitements traitent les symptômes mais pas suffisamment la cause, donc la maladie continue de s'aggraver. Une autre patiente qui a pu bénéficier du traitement pour lequel on demande un accès précoce dit : *« J'ai été diagnostiquée à 29 ans à un stade grave de la maladie, d'emblée sous traitement intraveineux »*. C'est le traitement le plus puissant avec un traitement intraveineux. *« Même si ce traitement est efficace, il est également très contraignant : impossibilité de se baigner, refaire le pansement du cathéter toutes les semaines, préparer son médicament toutes les 24 heures. Malgré cela, je n'étais pas assez améliorée avec un essoufflement à chaque effort, donc pour la mise sous sotatercept »*.

Voilà les situations auxquelles on est confronté, soit des personnes qui ont un traitement qui ne peut pas être optimal parce qu'elles ne répondent pas à l'un des traitements, soit elles ont déjà le traitement optimal et cela ne suffit pas, la suite logique, c'est la greffe des poumons.

L'indication sollicitée cette fois-ci, c'est pour les patients adultes en classe fonctionnelle II ou III insuffisamment contrôlés par un traitement standard optimisé. Ce que cela veut dire, c'est que selon le niveau de risque de décès à un an – les décisions en termes d'options thérapeutiques se prennent en fonction de ce critère – les patients sous trithérapie orale insuffisamment améliorés se trouvent rapidement en risque élevé parce que la maladie est rapidement évolutive. De même, les patients sous bithérapie qui ne peuvent recevoir n'ont pas de possibilités thérapeutiques médicamenteuses. C'est pourquoi, pour ces personnes, on demande le WINREVAIR plutôt que les envoyer vers une greffe tout de suite. À noter que le taux de réussite de la greffe bi-pulmonaire n'est pas extraordinaire puisqu'à cinq ans, on a une survie de 50 à 60 %. Cela explique qu'on préfère avoir recours aux médicaments le plus possible.

En conclusion, le traitement WINREVAIR est porteur d'espoir pour tous les patients atteints de cette maladie dont le pronostic n'est pas très rassurant. C'est une patiente qui le dit : *« Il permet d'améliorer notre qualité de vie »*. C'est indéniable, cela est détaillé dans la

contribution écrite que j'ai envoyée. C'est toujours la même patiente qui dit : *« Il pourrait servir à d'autant plus de patients s'il était disponible en accès anticipé avant la mise en place de la pompe »*. C'est en effet l'une des attentes très fortes des malades, de retarder le plus possible les traitements par voie parentérale qui sont un fardeau particulièrement important du point de vue du ressenti physique, parce que ce sont des douleurs ou des risques d'infection qui vont jusqu'à la septicémie, plus des contraintes organisationnelles, le côté désocialisant, la perte d'estime de soi et l'image du corps qui est dégradé avec ce type de traitement.

Voilà pourquoi il y a une attente très forte à l'encontre de WINREVAIR. Je me tiens à votre disposition si vous avez des questions.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, c'est parfaitement clair. Est-ce qu'il y a des questions pour Madame Gallant ? Je pense que vous avez été suffisamment pédagogue. On vous remercie beaucoup, Madame. Merci pour votre intervention et bonne journée.

M^{me} GALLANT.- Merci à vous aussi. Au revoir, Messieurs dames.

M. le P^r COCHAT, Président.- Marina Nguenang est sur l'autre lien, on est en train de la reconnecter avec nous. On passe la parole à Serge. Bonjour Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour tout le monde. Ce dossier, on l'a déjà vu, il n'y a pas de données nouvelles. C'est l'illustration du fait que le champ d'application demandé par l'industriel a été déterminé par l'industriel, alors qu'il peut y avoir des besoins qui ne sont pas pris en compte par l'industriel. Je sou mets à votre réflexion le fait que d'autres interlocuteurs que les industriels devraient avoir voix au chapitre en ce qui concerne le domaine d'application d'un accès précoce. On l'avait vécu il y a un an ou deux pour la trithérapie de la mucoviscidose, où, de manière inexplicable, le champ n'était pas optimal pour la trithérapie. C'est une parenthèse, mais c'est la deuxième fois que l'on voit cela en pneumologie. On avait attribué un accès précoce, puis il y a eu des remontées des prescripteurs disant que le champ d'attribution est beaucoup trop étroit.

Je vais vous faire un petit résumé du dossier puisqu'il n'y a rien de nouveau. L'hypertension artérielle pulmonaire est un ensemble très hétérogène. Celui que l'on va considérer aujourd'hui, c'est ce qu'on appelle la classe I. C'est une pathologie relativement rare qui se caractérise par un remodelage des artères pulmonaires. Vous verrez sur une diapositive de quoi on parle quand on parle de remodelage. Les étiologies sont variables. La plupart sont idiopathiques ou avec une composante familiale. Il y a 10, 20 ans, il y avait eu le Mediator, une substance commercialisée par Servier avait entraîné des HTAP avec une fréquence extrêmement importante. La prévalence est faible dans la classe I, sachant que la cause la plus fréquente d'hypertension artérielle pulmonaire, ce sont les hypertensions artérielles pulmonaires secondaires aux maladies cardiaques, mais ce n'est pas du tout le domaine que l'on considère aujourd'hui.

C'est une pathologie grave. D'ailleurs, la prise en charge est déterminée par le risque de mortalité à un an. On est dans une problématique qui se rapproche des cancers. Il s'agit d'un remodelage endothélial avec un phénotype prolifératif pseudo-néoplasique. Sur la diapositive suivante, à gauche, une artère pulmonaire normale et, à droite, une artère d'hypertension

artérielle pulmonaire. On imagine aisément que des vasodilatateurs auront une activité mineure dans ce type de pathologie.

Les médicaments actuellement disponibles pour l'HTAP primitive sont dans trois classes qui adressent trois voies métaboliques : l'antagonisation de l'endothéline, la voie du monoxyde d'azote et les prostaglandines vasodilatatrices. Parmi les prostaglandines vasodilatatrices, la prostacycline en perfusion en continu intraveineux est celle qui a l'effet clinique le plus important, mais compte tenu de la demi-vie très courte du médicament, il s'agit d'une perfusion en continu qui expose à tous les risques des cathéters à demeure, sans parler de l'inconfort dont parlait la représentante des patients. En général, on arrive rapidement à associer ces trois types de molécules pour prendre en charge les patients, sachant que c'est une prise en charge qui est très insatisfaisante. Quand on se remémore l'histologie de l'artère pulmonaire, on imagine bien que les traitements vasodilatateurs ne peuvent pas modifier l'histoire naturelle de la maladie.

Le sotatercept est un anticorps qui va capturer des ligands, facteurs des membres de la famille du TGF- β , qui sont pro-prolifératifs et qui ne sont pas contrebalancés. En l'occurrence, il s'agit d'un mécanisme d'action original et complètement différent des trois familles auxquelles je faisais allusion précédemment. Sur la suivante, voilà la subtilité du libellé qu'on avait donnée en mars : les patients qui avaient une thérapie dont la prostacycline intraveineuse. Sur la suivante, ce qui est demandé en plus, c'est soit une trithérapie comportant ou non une composante intraveineuse, soit une bithérapie parce que les gens ne sont pas éligibles à un autre traitement. C'est une demande d'extension logique compte tenu du pronostic grave de la pathologie et du fait que tout le monde ne peut pas avoir la prostacycline intraveineuse.

Les données reposent sur une étude de phase III qu'on avait examinée en mars, une étude correcte, randomisée en double aveugle, incluant des patients avec une HTAP de classe I. Il s'agissait d'un protocole en add-on. C'est l'historique réglementaire pour dire que l'AMM est un petit peu plus large que le périmètre d'extension de l'AP. La différence, c'est que l'AP est pour les gens insuffisamment contrôlés, alors que l'AMM autorisera l'administration du médicament avant qu'il y ait une détérioration, ce qui, compte tenu du pronostic de la maladie, est tout à fait logique.

Sur la suivante, c'est l'étude de base déjà présentée dans le dossier en mars. C'est une étude en double aveugle, en add-on, avec un critère primaire qui est le critère primaire de toutes les études qui ont été faites jusqu'à présent et qui peut être discutable parce que c'est uniquement un critère fonctionnel, le test de marche de 6 min à six mois. Il y avait un certain nombre de critères secondaires, dont un critère composite qui, en plus du test de marche, considérait le NT-proBNP et l'amélioration de la classe fonctionnelle, puis une foultitude d'autres critères (résistance vasculaire, etc.), dont la qualité de vie. Voilà les résultats. À gauche, le test de marche de 6 min. On voit qu'il s'améliore. Il y avait eu des subtilités parce que la médiane et la moyenne n'étaient pas tout à fait identiques. Il y avait eu des subtilités de considération statistique, je ne sais pas si Sylvie reviendra dessus, mais en tout cas, le résultat était indiscutable dans le domaine de l'HTAP, sachant qu'il y avait aussi un effet sur le délai de survenue d'événements cliniques (hospitalisation ou aggravation clinique).

La tolérance est correcte. On a des épistaxis, des saignements gingivaux, une thrombopénie,

un peu d'événements thromboemboliques. Compte tenu de la gravité de la maladie, le rapport efficacité/tolérance est tout à fait favorable.

Sur la suivante, c'est pour positionner l'amélioration du test de marche de 6 min dans l'essai. Globalement, c'est une amélioration du même ordre de grandeur que les meilleurs essais, en particulier AMBITION, qui était une association de trithérapie versus bithérapie. Ce n'est pas un saut quantique, mais c'est quand même quelque chose de très significatif sur le plan clinique.

Je suppose que sur le plan réglementaire, il fallait qu'il donne un petit peu de données supplémentaires pour représenter une nouvelle AP. C'est une étude de continuation. Il y a très peu de données. On ne sait pas combien de temps les gens ont été suivis, donc le faible nombre d'événements cliniques ne peut pas être rapporté à la durée. On ne peut rien en faire, l'étude de continuation qu'ils ont rajoutée cette fois-ci à l'AP.

L'année dernière, on avait accordé l'AP sur le TM6. La tolérance à court terme était correcte. L'étude de continuation qu'ils donnent ici n'ajoute à rien. Une question fondamentale pour laquelle on n'a pas de réponse actuellement : Est-ce que ce médicament, compte tenu de son mécanisme physiopathologique, modifie l'histoire naturelle de la maladie ? On n'en sait rien. On n'en est pas sûr, l'avenir le dira. Quoi qu'il en soit, en ce qui concerne mon opinion personnelle concernant la pertinence de l'extension du périmètre, c'est oui. Le périmètre avait été trop étroit l'année dernière, mais on n'avait pas la main. On n'a pas la main en tant que HTA et je le regrette.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, Serge. Madame Nguenang.

M^{me} le D^r NGUENANG, membre de la CT.- Bonjour tout le monde et désolée pour le retard. Je ne sais pas si je dois donner mon résumé d'avis, mais je rejoins tout à fait le Docteur Kouzan. On est face à une pathologie grave, comme il l'a mentionné, qui concerne des patients jeunes dans la majorité des cas, pour lesquels, même si avec les résultats de l'étude de phase III, on pourrait se dire que l'amélioration de 34 mètres au test de marche semble être très relative en termes de qualité de vie. C'est un point qu'il ne faut pas négliger avec un profil de tolérance, comme le disait le Docteur Kouzan, qui est tout à fait acceptable.

Je n'ai pas rajouté de diapositif parce que les diapositives du Docteur Kouzan sont déjà très complètes. Je rejoins entièrement l'avis favorable quant aux quatre questions posées pour l'acceptation de l'accès précoce. Cela reste un traitement pour lequel on aura encore, je l'espère, d'autres résultats positifs puisqu'à l'heure actuelle, on n'a pas systématiquement la proportion des patients porteurs de cette mutation du gène BMP2. Cela pourrait être un argument supplémentaire de se rendre compte que c'est peut-être une proportion de patients beaucoup plus importante que celle à laquelle on pense actuellement. J'y suis entièrement favorable.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur quelques points. Premièrement, la population de l'essai par rapport à la demande. Je voulais rappeler que l'essai concernait des HTAP de classes II et III. La randomisation était stratifiée sur la classe et sur le type de

traitement, mais il me semble que la population revendiquée concerne ceux qui nécessitent de débiter un autre traitement ou d'augmenter les prostacyclines. Je ne sais pas très bien si vous avez compris qui est concerné puisque dans le suivi de ces malades, il n'y a que 10 % des malades du bras placebo qui modifient leur traitement ou qui augmentent les prostacyclines. Je voulais avoir un commentaire de nos experts cliniciens là-dessus, d'autant que toutes les données dont on dispose nous donnent des résultats globaux sur les classes II et III.

Le critère de jugement principal, comme l'a dit Serge, c'est un critère fonctionnel qui est le test de marche à 6 min, évalué à la semaine 24. Ce qui m'a étonnée, c'est que le traitement a une durée de près de 18 mois. J'étais étonnée qu'on s'intéresse à un suivi à six mois uniquement pour évaluer l'efficacité du traitement. Est-ce qu'il est pensable que l'effet puisse persister ou qu'il y ait un échappement possible avant la fin du traitement ? C'était ma deuxième question aux experts.

L'hypothèse était qu'il y avait une différence moyenne de 25 mètres entre les deux groupes, ce qui me semblait faible, surtout que l'écart type était de 50. J'ai vu dans la littérature que l'effet minimal escompté était plutôt d'au moins 33 mètres. L'essai a été planifié sur une différence plus faible que cliniquement pertinente. La deuxième chose qui m'a gênée, c'est qu'ils ont utilisé une analyse statistique qui n'est pas en adéquation avec leurs hypothèses puisqu'ils ont travaillé sur un estimateur de la différence de médianes. Je suis toujours critique sur les différences de médianes. Ils l'ont fait différemment, ils ont calculé la différence pour chaque sujet. Après, ils ont fait la distribution des variations des sujets en utilisant un estimateur de Hodges et Lehman qui consiste à travailler sur toutes les paires possibles d'individus des deux groupes pour arriver à une estimation qui, *a priori*, est de bonne qualité statistiquement.

Ce qui m'a gênée, comme ils ont voulu estimer l'effet en intention de traiter, s'est posé le problème de recoder les données manquantes. Ils ont une stratégie un peu complexe qu'on avait déjà vue la dernière fois, je voulais revenir dessus parce que c'est une imputation simple pour les malades qui avaient progressé, donc qui ont arrêté et qui n'étaient pas présents à S24, parce qu'ils avaient progressé ou qu'ils étaient décédés, l'analyse leur a imputé, c'est-à-dire a remplacé ces données manquantes par des valeurs, que je considère comme aberrantes, de diminution de 1 000 mètres ou de 2 000 mètres, comme s'ils avaient perdu la capacité de marcher 1 ou 2 km pour ces individus, alors que pour les autres qui ont une donnée manquante sans que ce soit allié *a priori* à un échec du traitement, ils ont fait de l'imputation multiple.

J'ai vérifié, je me suis amusée à générer des données simulées, même sur un taux faible, j'ai fait un premier scénario avec 4 malades qui ont des données manquantes versus 12, et le scénario deux où il y a 1 malade dans un bras et 7 dans l'autre, il y a une différence de la distribution. J'ai comparé par rapport aux données complètes en supposant que je les avais. On a tendance à surestimer la différence puisqu'il y a plus de malades concernés par ces imputations avec des valeurs très basses dans le bras placebo. Je voulais revenir sur le fait que l'estimation du bénéfice qu'on nous donne, avec une différence de médiane et pas de moyenne, de l'ordre de 40 mètres, me semble être possiblement surestimée par rapport à l'effet réel du traitement.

La deuxième chose, les critères étaient quand même hiérarchisés. Ce qui m'a étonnée, c'est

qu'il y a eu un calcul de puissance, donc un contrôle des risques d'erreur, notamment de type 2, c'est-à-dire de puissance sur le quatrième. Je me suis demandé pourquoi il ne l'avait pas mis en position plus haute. Enfin, il n'y a pas d'effet, 6 sur 7 étaient effectivement significatifs, c'est le septième qui ne l'est pas. C'est le fameux troisième critère de qualité de vie dont vous a parlé Serge.

Enfin, je ne sais pas si Serge en a parlé dans son rapport, mais pas trop à l'oral, il y a quand même des événements indésirables qui m'ont l'air spécifiques de cette classe médicamenteuse avec des vertiges, des épistaxis et des télangiectasies qui ont peut-être conduit à l'interruption du traitement. Ce que je trouve dommage, c'est qu'on n'ait pas des données à plus long terme. Je reviens à ma deuxième question, est-ce que les experts pensent que c'est largement satisfaisant et qu'il n'y aura pas, *a priori*, d'échappement de cet effet ? Je vous remercie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, Sylvie. Effectivement, il y a ces deux points, le recul et, comme tu l'as dit, l'importance de l'effet, la quantité d'effets qui n'est pas en accord avec ce que tu as pu rapporter de la littérature. Ce serait bien que les deux experts puissent se prononcer éventuellement là-dessus avant que je passe la parole aux questions.

M. le D^r KOUZAN.- Si vous reprenez la diapositive où il y a les résultats de TM6 comparés aux autres études, l'amélioration de 35 à 40 mètres dans la molécule qui nous intéresse est dans le hit-parade plutôt en première moitié de ligue par rapport à d'autres améliorations où il y a, par exemple, +14 mètres, l'association...

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Excuse-moi, Serge, de t'interrompre. Est-ce que c'est dépendant d'où on part ? Dans cette étude, ils étaient plutôt hauts, à 450 mètres.

M. le D^r KOUZAN.- Je parle juste du différentiel.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Oui, j'ai bien compris. Est-ce que le différentiel peut dépendre... J'imagine que c'est la sévérité de l'atteinte quand même, s'ils franchissent 450 ou 300 mètres.

M. le D^r KOUZAN.- En l'occurrence, si tu regardes le TM6, les valeurs sont entre 300 et 400 mètres. Ils sont tous grosso modo au même niveau de handicap.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- 30 ou 40 mètres sur 400 mètres, ça fait une augmentation relative de 10 %. C'est beaucoup.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord. Dans l'HTAP, jusqu'à présent, malheureusement, on est dans les premières étapes d'amélioration thérapeutique. On n'a pas franchi un seuil comme dans la mucoviscidose, quand on passe de la bithérapie à la trithérapie, tout d'un coup, on passe à la lumière. Là, on est dans des améliorations réelles parce qu'au-delà du 10 % de l'amélioration du test de marche de 6 min, la marche, même si ça a l'air d'être low-tech, ça met en jeu toute la physiologie cardio-circulatoire et respiratoire. Cette amélioration est nette. Elle n'est pas miraculeuse, mais pour le moment, elle est du même ordre de grandeur que les meilleures améliorations qu'on a notées, par exemple si on prend l'étude AMBITION, qui était une association de trithérapie versus bithérapie.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- La deuxième chose que je voulais te demander, j'ai vu que pour avoir les valeurs normales, on tient compte de l'âge et du sexe. Dans ces études tout est poolé indépendamment de l'âge et du sexe. On ne pourrait pas imaginer qu'on compare ces valeurs pour chaque sujet, qu'on fasse une espèce de z score par rapport à la valeur attendue pour l'âge et le sexe. Je ne savais pas combien on était censé marcher. Je ne sais pas si vous savez combien on marche en 6 min.

M. le D^r KOUZAN.- 500-600 mètres, grosso modo.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- J'ai regardé, c'est à peu près 600 mètres. On n'utilise pas le fait d'arriver à la valeur normale.

M. le D^r KOUZAN.- Arriver à la valeur normale, je pense que c'est beaucoup trop ambitieux. Je garde en mémoire l'histologie de l'artère pulmonaire malade. Pour la taille de l'effet, on est dans la même taille de l'effet que les meilleures trithérapies. Et en ce qui concerne le point fondamental, l'effet au long terme et le corollaire, est-ce qu'il y a une modification de l'histoire naturelle de la maladie ? Aujourd'hui, on ne sait pas.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais me permettre de rajouter qu'on est sur des groupes de patients stratifiés en fonction du risque d'évolutivité défavorable. Effectivement, on est sur des patients avec des *intermediates* à *high risk* de décès définis par l'OMS, d'où les classes II et III, donc on n'est pas sur des patients qui sont peut-être déjà très avancés dans la maladie, mais qui ont un réel risque d'évolutivité défavorable. C'est peut-être aussi ce qui explique le fait qu'on soit sur des périmètres de marche qui nous semblent encore acceptables, mais je reste vraiment, en tant que clinicienne, sur le fait que 34 mètres en plus, même si ça ne semble pas majeur au quotidien pour une jeune patiente de 30, 40 ans, je pense que ça participe à améliorer la qualité de vie.

Après, je dois reconnaître qu'en termes de durée d'appréciation du traitement, les six mois ne m'ont pas interpellé, mais au vu du pronostic sombre signalé, j'avais retrouvé une étude qui disait qu'à trois ans, on est sur moins de 60 % de la population concernée encore en vie. Ce ne sont pas des données objectives, concrètes, mais j'aurais tendance à dire que l'avenir nous en dira un peu plus.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'ai une micro-question aux experts cliniciens. Quelle est la reproductibilité de ce test de marche ?

M. le D^r KOUZAN.- Elle est très bonne.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y a trois questions, puis on s'arrêtera parce que le temps passe. Albert, Étienne et Elisabeth.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Merci beaucoup. On a bien compris que tous les patients qui étaient dans l'essai avaient déjà deux ou trois médicaments. Ça veut dire qu'aujourd'hui, est-ce qu'on continue à faire une brique supplémentaire et est-ce qu'on laisse les autres alors qu'ils sont incomplètement satisfaits ?

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Il y en a 60 % sous trithérapie.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Ma principale question, c'est comment on définit un patient qui est incomplètement stabilisé, puisque de toute façon, ils ont tous besoin d'être améliorés, ils sont tous symptomatiques, ils vont gagner 30 mètres. Comment on définit ces patients-là ?

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- C'était ma première question, mais je n'avais pas eu de réponse.

M. le D^r KOUZAN.- C'est comme en cardiologie, la classe fonctionnelle, les symptômes, puis accessoirement, le BNP, parce qu'on ne fait pas des résistances pulmonaires à tout va. En fait, c'est surtout la clinique et le BNP. Aussi, le fait que les gens nécessitent des hospitalisations. C'est vraiment une maladie très grave. C'est un suivi de type carcinologique.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Serge, on ne sait absolument rien sur le nombre d'événements et les hospitalisations. On sait simplement que ça améliore de 30 mètres.

M. le D^r KOUZAN.- Je ne l'ai pas détaillé, mais il y avait un critère composite dans lequel l'hospitalisation faisait partie de ce critère composite.

M^{me} le D^r NGUENANG membre de la CT.- Il y avait même la courbe qui a été associée dans la présentation que vous avez faite.

M. le D^r KOUZAN.- Oui, exactement.

M^{me} le D^r NGUENANG membre de la CT.- Peut-être qu'on peut la remonter.

M. le D^r KOUZAN.- C'est le délai de survenue d'un événement clinique.

M^{me} le D^r NGUENANG membre de la CT.- Soit l'aggravation clinique, soit le décès. On aurait pu rajouter, c'est défini par les guidelines ERS 2022, des déterminants de pronostics qui poolent les différents critères dont parlait le Docteur Kouzan avec les signes d'insuffisance cardiaque droite, la survenue de syncope, la dyspnée d'effort de classe variable en fonction du ressenti de patient, le périmètre de marche au test de marche. L'ergospirométrie peut rentrer dans ces critères-là, les proBNP, certains marqueurs à l'échographie cardiaque. On a un listing de paramètres qui sont poolés à chaque réévaluation des patients HTAP pour définir ensuite cette stratification du risque. Les déterminants du pronostic à risque d'avoir un décès à un an, on a les *low risk*, les *intermediate risk* et les *high risk*. En fonction de ça, le clinicien doit voir où est-ce qu'il en est en termes de traitement. Est-ce qu'il doit rester au même traitement ou est-ce qu'il doit escalader, donc passer à une quadrithérapie ? C'est sûr que le sotatercept, à l'heure actuelle, au vu de tous les facteurs intervenants dans la physiopathologie, avec les remodelages de vasoconstriction et vasodilatation vasculaire, on ne peut pas dire que le sotatercept, à l'heure actuelle, peut remplacer les autres classes thérapeutiques, si j'ai bien compris la question précédente.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Du coup, un patient *de novo*, à ce stade-là, vous lui mettez les quatre d'emblée ?

M^{me} le D^r NGUENANG, membre de la CT.- Ce n'est pas ce qui est recommandé à l'heure actuelle.

M. le D^r TRINH DUC, membre de la CT.- Ils recommandent les trois.

M. le D^r KOUZAN.- Si la stratification pronostique fait que la probabilité de survie à un an est faible, il n'y a aucune raison de ne pas mettre les quatre d'emblée, c'est clair.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Étienne.

M. le D^r LENGLINÉ, Vice-Président.- Ma question était assez proche. Ce n'est pas hyper clair pour moi dans l'étude STELLAR, si les patients étaient inclus alors qu'ils avaient une maladie stable ou s'ils avaient des critères de progression. S'il y en a qui avaient des critères de progression sont identifiables, est-ce qu'une analyse était prévue dans cette population spécifique ?

M. le D^r KOUZAN.- Les gens qui étaient inclus n'étaient pas nécessairement en progression. Ils étaient déjà classe II ou III, ce qui veut dire qu'on a des symptômes de handicap majeurs.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- C'était ma première question et c'est ce que demande Étienne. Ce qui m'avait frappée, c'est que dans l'étude, ils ont inclus des malades qui étaient de classe II ou III et qui avaient un traitement standard ou un traitement de référence en mono, bi ou trithérapie. Après, nulle part n'est écrit, dans la revendication du laboratoire, le fait que ce sont les malades sous trithérapie qui sont insuffisamment contrôlés par la trithérapie. Je rejoins Étienne, je ne l'ai pas vu à l'inclusion. Et dans le suivi, il est écrit, dans le rapport du laboratoire et dans le CSR, que 10 % des malades sous placebo – donc sous bi ou trithérapie parce qu'on n'a pas ce chiffre uniquement chez les malades sous trithérapie – nécessitent de débiter un autre traitement ou d'augmenter la dose des prostacyclines. C'est cela qui m'avait surprise. Tu dis je vais les mettre tous sous quatre traitements, mais on a l'impression que ce n'est pas sur le risque et sur la classe. C'est documenté dans l'essai et dans le suivi de façon beaucoup plus marginale. C'était cela qui m'avait surprise.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que tu es en train de dire que ce qui te frappe, c'est le fait qu'il n'y ait que 10 % de gens qui s'aggravent, c'est cela ?

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Sous placebo, qui nécessitent de changer de traitement. Pour moi, c'était ce qui ressemblait le plus à être insuffisamment contrôlé par un traitement, puisque tu le changes. C'était ça qui m'avait étonnée. C'est pour ça que je l'avais posé en première question dans ma première diapositive. C'est qui cette population cible ?

M. le D^r KOUZAN.- Je pense que la population cible, malheureusement, ce sont tous les patients qui ont une HTAP.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas ce qui est écrit, en fait.

M. le D^r KOUZAN.- Non, j'entends bien.

M^{me} le P^r CHEVRET, membre de la CT.- 40 % dans l'essai étaient sous mono ou bithérapie. On ne sait pas s'ils ont gagné plus, si ce sont eux qui emportent la différence des 34 ou 40 mois, peu importe. Je ne l'ai pas clairement vu dans le dossier. Tu vois l'analyse spécifique des malades sous trithérapie, par exemple, et de classe III. D'après ce que j'entends, ce sont ceux qui sont le plus à risque évolutif. Pourquoi ils n'ont pas défini ça sur la classe, plutôt que de

dire « insuffisamment contrôlés » ? Ça reste assez flou.

M. le D^r KOUZAN.- Le raisonnement dans cette pathologie, c'est un raisonnement de type carcinologique. On est devant une maladie qui, même si le TM6 est encore non perturbé, va évoluer. Les chiffres de mortalité à deux, trois ans sont catastrophiques. Très rapidement, comme on est devant un médicament qui a une nouvelle cible thérapeutique qui peut avoir une activité antiproliférative, qui serait la première famille douée de cette capacité, les patients seront quasiment tous mis à ce médicament. La gravité intrinsèque de la pathologie n'est pas liée à l'état du TM6 à un moment donné.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faut qu'on avance. Elisabeth, une question et une réponse rapide.

M^{me} le P^r ASLANGUL, membre de la CT.- Je voulais revenir sur ce fameux test de marche de 6 min parce que ce sont des débats qui ont eu lieu il y a plusieurs années quand on a mis en place les essais et qu'on a commencé à utiliser le sildénafil dans les maladies, en particulier la sclérodermie pour les internistes. Il avait été dit à l'époque qu'il y avait une corrélation entre l'amélioration du test de marche et la survie. Est-ce que vous confirmez ? Il avait ensuite été affiné le fait que, quand on passait le *cut-off* des 400 mètres en 6 min, il y avait une vraie amélioration de la survie. C'est pourquoi ce test est toujours mis en premier, alors qu'il paraît très simple et pour les gens qui ne l'utilisent pas, trop simple. Est-ce que les experts cliniciens confirment ce que je viens de dire ?

M. le D^r KOUZAN.- La première affirmation, oui. La deuxième, je ne sais pas.

M^{me} le P^r ASLANGUL, membre de la CT.- 400 mètres a été montré dans la PID, pneumopathie interstitielle diffuse. Ce *cut-off* de 400 mètres, si on arrive à passer au-dessus, il y a une amélioration de la survie et une corrélation.

M^{me} le D^r NGUENANG, membre de la CT.- Je ne saurais pour aucune des deux questions. Il est important de signaler que le test de marche est un des examens qu'on utilise en routine clinique qui nous permet d'avoir une appréciation objective du ressenti de dyspnée à l'effort des patients. C'est assez facile, peu coûteux et assez parlant.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais juste rajouter que si le seuil de 400 mètres dont tu parles a été validé, je n'en ai pas la notion dans la PID, c'est-à-dire dans la fibrose interstitielle. La fibrose et la vasculopathie sont deux pathologies complètement différentes. Je ne pense pas qu'on puisse extrapoler de l'une à l'autre. Je ne dis pas que la notion que 400 mètres dans les fibroses est un seuil dans un sens ou dans l'autre. Malheureusement, on est dans un continuum.

M^{me} le P^r ASLANGUL, membre de la CT.- Ce que j'avais retenu de la mise sur le marché du bosentan et autres qui avaient permis visiblement une amélioration de la survie très conséquente, c'est que les améliorations de quelques dizaines de mètres du test de marche paraissaient vraiment infimes. Je me souviens, quand on présentait les résultats il y a une vingtaine d'années dans les congrès de médecine interne, c'était d'après les auteurs corrélé à une survie. À partir de là, il était tout à fait possible d'évaluer l'efficacité des traitements sur ce test, même si les résultats d'amélioration paraissent mineurs quand on n'utilise pas ce test. C'était ce que je voulais que vous confirmiez.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord sachant qu'actuellement, le monde académique de l'HTAP plaide pour l'inclusion d'autres *end-points* que les TM6 comme *end-points* primaires. En particulier, il plaiderait pour les tests composites avec événements cliniques comme critère primaire. Pour le moment, les industriels n'ont pas sauté le pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci Serge pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Il reste un petit temps pour des commentaires. Anne-Pierre, tu avais une question ?

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- J'avais une question par rapport à la trithérapie et la quadrithérapie. Du point de vue du patient, comme c'est un produit hospitalier, il doit se déplacer pour recevoir son médicament en sous-cutané. Est-ce que l'administration en sous-cutané peut être faite au même moment que d'autres médicaments qui ne sont pas sous perfusion ? On est face à des patients qui ont du mal à se déplacer. Est-ce qu'il y a une contre-indication à ce que le médicament soit pris le même jour pour se déplacer le moins possible parce que c'est un challenge pour eux ? C'est ma question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le chef de projet ou Marina, je ne sais pas si vous voulez répondre.

M^{me} le D^r NGUENANG, membre de la CT.- À ma connaissance, ce n'était pas spécifié dans l'étude. C'est une administration sous-cutanée une fois toutes les trois semaines. Je ne pense pas qu'il y ait de contre-indication sachant que les patients HTAP, même sous trithérapie, l'analogue de prostacycline est en continu en sous-cutané. Ça ne devrait pas empêcher l'administration d'un autre traitement. Après, si vous faites allusion au fait qu'un patient soit hospitalisé en phase de décompensation cardiaque, ou on peut avoir besoin de diurétiques par voie intraveineuse en continu, c'est une autre question puisque c'est une hospitalisation pour une autre raison. Mais à ma connaissance, non.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Merci. C'était juste pour voir l'optimisation des variants le moins possible.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, il n'y a pas de contre-indication, *a priori*, pour l'administration des prostacyclines.

M. le P^r COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? Pierre.

M. le D^r ATTALI, membre de la CT.- Bonjour. Vu la gravité de cette pathologie, parce que même la classe 2, c'est une classe à très haut risque, même si ce n'est pas comme pour la classe III, je ne comprends pas parce que tous les paramètres ont l'air d'aller dans un sens favorable. On a le critère reconnu de façon internationale qui est les 30 mètres du TM6. On a des événements cliniques favorables, une tolérance acceptable, apparemment. Je ne vois pas le problème. Je trouve que c'est un progrès important. En plus, c'est peut-être le point de départ d'une nouvelle thérapeutique innovante puisque le mécanisme d'action est complètement différent des autres, ce n'est pas un *me too*. Je trouve que ces résultats sont très encourageants.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci, Pierre. Je propose qu'on passe au vote. Le bureau, malgré la discussion, j'ai bien compris les bémols de Sylvie, était plutôt favorable à cet accès précoce.

Je vous propose de voter dans la globalité l'accès précoce, oui ou non, puis on reviendra sur les quatre critères si la réponse était négative.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a une indication revendiquée par le laboratoire, qui est « *l'HTAP classe II-III insuffisamment contrôlée par le traitement standard optimisé de l'HTAP* ». Au vu des discussions, c'est aussi pour voir quelle population est éligible. Dans l'indication sollicitée, on voit des patients pas contrôlés, mais on ne sait pas bien les définir. Au vu des rapports de chacun, on vous propose de définir par « les patients qui ne sont pas contrôlés par une trithérapie orale et pas éligibles au prostacycline par voie parentérale, ou des patients qui ont une bithérapie et non éligibles à d'autres traitements standards ». C'est une traduction de l'indication sollicitée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui, cela me paraît acceptable, si ce n'est, j'en discutais avec Charlotte, que je ne vois pas bien quels sont les patients non éligibles à la prostacycline.

Un chef de projet, pour la HAS.- Les patients qui ne sont pas éligibles, ce sont des problèmes à la fois de contre-indication, d'effets indésirables majeurs et de modalité d'administration. Cela a été rappelé par l'association de patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- Cela me paraît une précision utile. Mathieu.

M. le D^r ROUSTIT, membre de la CT.- Sur le deuxième point, est-ce qu'on ne dérive pas un petit peu de la population de l'essai dans le sens où ce n'est pas très précis « un autre traitement standard » ? Est-ce qu'il ne faut pas rentrer dans le détail ? Parce que toutes les trithérapies sont à base d'un analogue de la prostacycline, qu'il soit oral ou parentéral. Est-ce qu'il faut préciser ou pas à ce niveau-là ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Je pense que c'est dans le cadre des recours. Dans ce cas, ce n'est peut-être pas utile de le préciser. Je ne sais pas. Qu'est-ce que tu en penses ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Non, c'est dans le cadre des recommandations.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non, je ne crois pas. Je propose qu'on vote là-dessus. La proposition me paraît adaptée, sauf si vous n'êtes pas d'accord. Pierre Attali.

M. le D^r ATTALI, membre de la CT.- La trithérapie orale, ça voudrait dire quoi ? Il y a la bithérapie avec les deux voies d'action et la trithérapie, c'est avec la prostacycline. Je ne vois pas ce qu'on met dans la trithérapie orale. Est-ce qu'on combine deux médicaments qui agissent de la même façon et à ce moment-là, c'est-à-dire qu'il y a deux voies d'action et dans une voie, il y a deux médicaments qui agissent de la même façon. C'est cette trithérapie orale et non éligible que je ne comprends pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Parce que je crois que les prostacyclines, il y en a qui sont administrées autrement que par la voie parentérale.

Un chef de projet, pour la HAS.- Oui, il y a une prostacycline par voie inhalée et une prostacycline par voie orale.

M^{me} le D^r NGUENANG, membre de la CT.- L'inhalé n'est pas concerné ici.

M. le D^r BLONDON, membre de la CT.- Je ne comprends pas bien la raison de modification de l'indication sollicitée. Ça m'échappe. Vous pouvez me le réexpliquer s'il vous plaît ?

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est pour préciser la population. Quand on précise quelles sont ces populations, ça permettait au prescripteur et pour le suivi d'avoir une précision sur ces populations. Je vous propose également, si vous donnez un avis favorable, que l'on reprenne les mêmes données dans le cadre du PUT-RD que ce qui était noté dans l'accès précoce pré-AMM.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est logique. On y va, Stéphanie.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Pour ou contre l'autorisation d'accès précoce ?

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour l'autorisation d'accès précoce.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.