
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 mars 2024

Sommaire

Introduction	3
NOTE IMPORTANTE	4
Informations administratives (contact, financement) destinées à la HAS.	5
Médicament sur lequel porte cette contribution	9
1. Questionnaire – Partie A	10
1.1. Impacts de la maladie sur la qualité de vie	10
1.1.1. Impacts de la maladie sur les patients	10
1.1.2. Impacts de la maladie sur les proches ou les aidants	14
1.2. Les traitements actuellement disponibles (en dehors du médicament évalué)	16
1.3. Le médicament évalué	19
1.3.1. Vos commentaires sur l'indication demandée par laboratoire	19
1.3.2. Si vous avez une expérience avec le médicament étudié (sinon passez à la rubrique suivante)	20
1.3.2.1. Avantages constatés lors de l'usage du médicament étudié par rapport aux autres traitements utilisés actuellement :	20
1.3.2.2. Inconvénients constatés du médicament étudié par rapport aux autres médicaments utilisés actuellement	21
1.3.3. Si vous n'avez pas d'expérience avec le médicament évalué : quelles sont vos attentes et vos craintes ?	22
1.3.3.1. Vos attentes pour le médicament étudié dans cette évaluation	22
1.3.3.2. Vos craintes concernant le médicament étudié dans cette évaluation	22
2. Questionnaire – Partie B (Dossiers accès précoces uniquement)	23
2.1. Votre position concernant les critères de l'autorisation d'accès précoce	23
2.2. Votre position sur les données à recueillir par les patients au cas où l'accès précoce au médicament serait accordé	25
2.2.1. Les données et informations qu'il est important de recueillir	25
2.2.2. Votre avis sur le protocole d'utilisation thérapeutique - Recueil de données	26
3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition	28
4. Questionnaire – Partie D : Synthèse	29
5. Questionnaire – Partie E : Vos autres remarques	30
6. Questionnaire – Partie F : Méthodes	30

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)

Identité de l'association ou du groupe

Nom complet (suivi du sigle si applicable) :

Association Hypertension (artérielle) pulmonaire **HTaPFrance**.

Site internet :

www.htapfrance.com

Adresse postale (le cas échéant) :

17b Avenue de Concoeur

21700 Nuits Saint Georges

Nature de la structure :

☒ Association agréée au niveau national

☐ Association agréée au niveau régional

☐ Association non agréée

☐ Autre (préciser) :

Le cas échéant, affiliation à une fédération ou un réseau :

Membre d'Alliance Maladies Rares, d'Eurordis et membre fondateur d'Alliance for Pulmonary Hypertension, membre fondateur d'association AVNIR – VacciNations Immunodéprimés Réalités – membre fondateur de Collectif Droit à Respirer.

Principales activités de votre association ou groupe d'usagers :

Information des malades et greffés suite une hypertension artérielle pulmonaire, et proches de ces malades.

Soutien de ces malades et aidants. Soutien à la recherche.

Représentation des malades et aidants et défense de leurs intérêts.

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



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 : 136 613,59 €
- Budget total de l'association pour l'année N-2 : 568 353,21 €
- Budget total de l'association pour l'année passée (N-1) : 229 680 €
- Budget total de l'association pour l'année en cours (N) : 227 000 €

Tableau 1 : Sources de financement

Année	Organisation	Montant (euros)	Pourcentage du budget pour l'année concernée	
2024 (prévisionnel)	Prestations fournies aux labo.	13 000 €	2.95	
	Ventes diverses (goodies, marché)	12 800 €	2.9	
	Subvention exploitation Carsat, Côte d'Or	5 000 €	2.2	
	Cotisations / Adhésions	10 000 €	2.4	
	Collecte / dons événements	12 000 €	2.7	
	Dons particuliers/abandons frais bénévoles	51 000 €	22.5	
	Mécénat/partenariat labos	42 000 €	18.5	
	Dons associations	12 000 €	2.7	
	Dons entreprises	4 500 €	1.9	
	Dons pharma + labo	5 000 €	2.2	
	Produits financiers	16 700 €	7.4	
	Reprise fonds dédiés pour Recherche	20 000 €	8.8	
	Contributions volontaires (bénévolat)	25 000 €	11	
2023	Prestations fournies aux labo.	14 000 €		
	Mécénat fondation + partenariat labo	80 000 €		
	Ventes diverses (goodies, marché)	10 500 €		
	Subvention exploitation Carsat, Côte d'Or	5 000 €		
	Cotisations / Adhésions			
	Collecte / dons événements	13 000 €		
	Dons particuliers	8 000 €		
	Dons associations	55 000 €		
	Dons entreprises	5 000 €		

	Dons pharma + labo	6 000 €		
	Bénévolat	7 000 €		
	intérêts bancaires	12 000 €		
	Divers	4 700 €		
		19 480 €		
2022	Prestations fournies aux labo.	3 666 €		
	Mécénat fondation + partenariat labo	40 500 €		
	Ventes diverses (goodies, marché)	10 601 €		
	Subvention exploitation Carsat, Côte d'Or			
	Cotisations / Adhésions	3 500 €		
	Collecte / dons événements	12 840 €		
	Dons particuliers	8 356 €		
	Dons associations	53 245 €		
	Dons entreprises	4 894 €		
	Dons pharma + labo	6 405 €		
	Bénévolat	15 000 €		
	intérêts bancaires	11 936 €		
	Assurance vie	1 665 €		
		406 603 €		
2021	Prestations 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 €		

Médicament sur lequel porte cette contribution

Nom commercial :

WINREVAIR

Dénomination commune internationale (DCI) :

sotatercept

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

Indication de l'AMM : « Winrevair est indiqué en association avec d'autres traitements de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP), pour le traitement de l'HTAP chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II à III de l'OMS, dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. »

Indication de l'accès précoce pré-AMM octroyée le 11 avril 2024 par le collège de la HAS : « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, recevant un traitement de référence de l'HTAP en trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline (ARE) et un inhibiteur de la phosphodiesterase 5 (iPDE5) ou un stimulateur de la guanylate cyclase soluble (GCs) et un analogue parentéral de la prostacycline ».

Indication sollicitée pour l'accès précoce post-AMM : « Traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) chez les patients adultes, en classe fonctionnelle (CF) II ou III de l'OMS, insuffisamment contrôlés par un traitement standard optimisé de l'HTAP. »

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

1. 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*
- *Chez l'enfant : impact sur la croissance et le développement psychomoteur – Scolarité, activités sportives et ludiques, etc.*
- *Vie professionnelle – Capacité de travail*
- *Vie affective*
- *Vie sexuelle*
- *Vie sociale*
- *Impacts psychologiques*
- *Douleur*
- *Aspects financiers*
- *Autres aspects*

Quels sont les impacts de la maladie sur les patients ?

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, et presque chaque mouvement du malade peut-être impacté, 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 principalement non spécifiques (fatigue, essoufflement), ils sont aussi le reflet assez fidèle de l'état du malade. En outre, ces symptômes, plus ou moins importants selon l'état du malade (le retentissement pouvant notamment en être mesuré entre autres par l'évaluation de la classe fonctionnelle selon l'OMS) vont influencer dans un sens ou dans l'autre sur la capacité du malade à être inséré socialement.

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 mala-

die 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), **mais à plus forte raison encore pour ceux qui malheureusement échappent à ces traitements par perfusion, pour différentes raisons. Certains peuvent avoir une réaction contre les médicaments en question, ne pas supporter des douleurs excessives, la douleur étant un effet indésirable connu et quasi-constant du traitement par perfusion sous-cutanée. Ils peuvent également avoir une propension à contracter trop fréquemment des infections liées au cathéter, s'ils sont sous prostacycline intra-veineuse. Ils peuvent aussi être porteurs d'un handicap, mental ou physique, qui contre-indique ces traitements. Ce peut encore être la situation sanitaire dans laquelle ils vivent qui ne le permet pas, ou un état psychologique les rendant non éligible à ces traitements (addictions, dépression profonde, état suicidaire...). L'impossibilité pour ces malades de recevoir les traitements par perfusion de la classe des prostacyclines les condamne à voir leur état de santé se détériorer plus ou moins rapidement mais irrémédiablement, jusqu'à un décès plus ou moins rapide.**

Il existe, certes, un analogue de la prostacycline par voie orale ; cependant le malade peut ne pas en supporter les effets indésirables parfois envahissants, ou encore ce traitement peut ne pas suffire à stabiliser le patient, qui, dès lors, voit son espérance de vie et sa qualité de vie décliner, et son horizon se restreindre si c'est la dernière étape thérapeutique envisagée pour lui (qu'il ait ou non accès à la transplantation, car celle-ci présente des risques non négligeables (Cf. plus haut et réf 1).

LES GESTES DU QUOTIDIEN QUI FATIGUENT/ESSOUFFLENT

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).

Exemple (patiente 1) : *Faire le ménage est une véritable épreuve ! Se pencher en avant pour nettoyer les toilettes, la douche me donne des vertiges impressionnants, passer l'aspirateur puis la serpillère me prend plusieurs heures car je dois me reposer régulièrement pour reprendre mon souffle...*

Patiente 6 : *Ca me frustre de ne pas pouvoir faire les activités en famille comme un pique-nique, faire les magasins, une sortie à la campagne, car marcher me fatigue trop. C'est difficile aussi de ne pas pouvoir faire mon ménage toute seule...*

VIE PROFESSIONNELLE

Selon la gravité de leur état et le type d'emploi qu'ils occupent, les patients peuvent dans certains cas 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.

Exemples :

Patiente 1 : Je travaille à temps plein, je fais actuellement une reconversion professionnelle (grâce à ma reconnaissance de travailleur handicapé) je suis en 2ème année de DEUST de préparatrice en pharmacie en apprentissage : 2 jours d'école, 3 jours d'entreprise. Dans mon travail j'ai heureusement une équipe hyper bienveillante qui accepte mes innombrables passages aux toilettes dus aux diurétiques. Qui n'accepte pas que je porte des cartons et qui vient toujours m'aider alors que c'est dans les attendus de mon poste. Mais j'ai tout de même hâte de finir ma formation pour repasser à tiers temps car je donne toute mon énergie à la réussite de ma reconversion professionnelle mais je n'ai plus aucune énergie pour prendre soin de mon domicile.

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. Cela suppose par ailleurs que son lieu de travail soit accessible (en termes de distance et en termes de conditions de travail et d'ergonomie)

Dans certain cas, l'environnement de travail permet un changement de poste :

Patiente 3 : Mon poste d'infirmière en service de médecine [était] trop fatiguant et comme mon médecin envisageait la pompe on m'a retirée d'un service normal pour des consultations car je devais être mise sous pompe et trop de risques d'infection [la patiente a pu prendre un poste d'IDE d'éducation thérapeutique du patient ndlr.]

Cette patiente n'ayant finalement pas pu avoir accès à un traitement parentéral, son état se dégrade, elle se dit de plus en plus fatiguée, et son poste a dû être ré-adapté. Elle n'est en outre pas éligible à une transplantation, en raison de comorbidités. Elle sait et se rend compte au quotidien qu'elle a atteint ses limites et « décline » petit à petit. Son seul espoir réside dans un traitement tel que le sotatercept, faute de quoi sa santé et sa qualité de vie ne vont cesser de se détériorer (jusqu'à la mort, éventuellement, alors qu'elle n'a que 56 ans).

CONTRAINTES LIEES AUX TRAITEMENTS (POMPES A PERFUSION/OXYGENOTHERAPIE)

Certains malades ne quittent pas leur domicile au-delà d'une journée, en raison d'un traitement par voie parentérale, craignant un incident lié au système d'administration, ou encore par oxygénothérapie -voire les deux. 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. Le même type de difficulté est présent pour les patients bénéficiant d'une oxygénothérapie, qui rend toute sortie du domicile plus complexe. Cela nécessite dans tous les cas une adaptabilité et une combattivité de la part du malade et de son entourage. De même, cela explique que les traitements par voie parentérale ne puissent pas toujours être proposés à tous les patients, il est nécessaire de vivre dans un environnement psycho-social qui le permette.

ISOLEMENT, SOLITUDE, DESOCIALISATION & RETENTISSEMENT PSYCHOLOGIQUE

D'une façon générale, du fait de la difficulté du maintien optimal dans l'emploi, les ressources du malade et du foyer peuvent diminuer.

Par ailleurs, le fait que la maladie ne soit pas visible et soit peu connue occasionne souvent des incompréhensions, y compris au sein du foyer et chez les proches, mais aussi et plus encore dans l'entourage professionnel lorsque l'emploi est maintenu, ou l'environnement social.

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 par ailleurs occasionner des réactions d'incompréhension de la part du personnel, par exemple. Ne pas participer à un repas de famille à cause de la fatigue peut être mal interprété, de même le fait de « faire attention » à ce que l'on mange lorsqu'on est en société. Le patient veille à manger le moins salé possible, on le trouve « difficile ». Peu à peu, les personnes malades peuvent être laissées de côté.

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

La maladie « qui ne se voit pas », 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 ni pris au sérieux est frustrant et « déprimant ».

Patient 2 : 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.

VIE INTIME ET SEXUELLE

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 – . Quant au partenaire, il peut craindre de « fatiguer » le malade, de lui faire mal (sans compter les appréhensions que n'importe qui peut avoir dans l'intimité, qui, bien évidemment sont aussi présentes). En outre, l'image de soi, à cause de l'affaiblissement général, lorsque la maladie n'est pas stabilisée et/ou insuffisamment traitée, est souvent détériorée, ce qui abaisse encore la confiance en soi et la propension à aller vers l'autre en général, et les relations intimes peuvent devenir un sujet tabou (baisse de la libido, peur de décevoir...)

EFFETS INDESIRABLES DES TRAITEMENTS

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.

Patient 3 : Mon mari et moi sommes mariés depuis 25 ans et nous avons une vie sexuelle épanouie. Ce n'est plus le cas depuis que je suis malade. Je n'ai plus de libido, je suis très fatiguée le soir. Mon mari est très gentil, et nous sommes heureux en couple, mais il a du mal à comprendre et c'est cause de disputes. Ça me rend triste.

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.

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. Ainsi, lorsque le traitement n'est plus optimal, il est indispensable, pour restaurer espérance de vie et qualité de vie, de trouver une « autre solution », qui serait alors aujourd'hui le sotatercept.

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 ?

A notre connaissance, il existe deux questionnaires de qualité de vie scientifiquement validés et spécifiques à l'hypertension pulmonaire, et plus spécifiquement encore à l'HTAP.

- d'une part le questionnaire SYMPACT, qui comprend de très nombreuses questions, très pertinent scientifiquement, mais difficilement utilisable en pratique itérative.
- d'autre part, 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 qui parlent aisément au malade.

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*
- *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*

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.

- *Impacts psychologiques*
- *Aspects financiers*
- *Autres aspects*

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

La maladie a des répercussions sur chacun des gestes de la journée et de la nuit. Selon le degré de gravité les symptômes seront de plus en plus nombreux et gênants, les premiers apparaissant étant généralement l'essoufflement et la fatigue. Cette faiblesse croissante augmente le besoin d'aide, au fur et à mesure, de la part de l'entourage. Le malade peut en arriver à ne plus pouvoir travailler à l'extérieur, ne plus pouvoir effectuer des tâches ménagères de plus en plus nombreuses

« Mon grand de 16 ans connaît bien sa maman, il propose évidemment de porter le sac à dos. » décrit la patiente 1, , racontant qu'elle partait en promenade sur terrain plat avec ses enfants.

En outre, le parcours de soin et les traitements obligent le patient et sa famille, ses proches, ses aidants, à adapter le rythme, en fonction de

- son état, variable d'un jour à l'autre et globalement évolutif vers une détérioration
- ses prises de traitement (à aller chercher en pharmacie hospitalière et en officine de ville
- de l'éventuel passage d'un(e) IDE à domicile pour les prises de sang, éventuellement la reconstitution de la solution de médicament, si le patient a un traitement par voie veineuse et n'est pas autonome, et ses proches non plus, de la réfection du pansement de cathéter
- des visites à l'hôpital pour ses bilans et les éventuels incidents
- sa possibilité ou non de travailler ou étudier à un moment donné -> perte de revenu
- sa possibilité ou non de s'occuper de son ménage et son logement...

Ainsi globalement l'impact sur le patient, sa famille et ses proches est très important, autant sur le plan de la santé, du bien-être en général et de la qualité de vie, mais aussi sur le plan économique et social. Plus le patient a un traitement invasif et contraignant ou avec des effets indésirables gênants, plus il aura tendance à s'isoler socialement.

Le couple est soumis à rude épreuve (cf plus haut sur difficultés sexuelles), de même que la famille.

L'impact psychologique est lié à tout ce qui vient d'être dit et au pronostic de la maladie, potentiellement mortelle. De plus, il n'est pas rare que les patients se sentent coupables d'être un « poids », notamment pour leurs proches. Le sommeil peut être fortement altéré, de même que l'appétit, la libido et l'énergie en général.

Pour résumer l'HTAP a un impact pour les patients et leurs proches :

- Dans la vie courante
- Dans la vie professionnelle
- Dans la vie familiale
- Vie intime et sexuelle
- Vie sociale, impact financier

➤ Impact psychologique

Culpabilité anxiété

Dans une étude réalisée auprès des patients et des aidants, en 2015 par l'association Pulmonary Hypertension Europe, il a été possible de questionner les malades et les aidants de 5 pays différents. (6)

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

► 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'adenosine 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 phosphodiésterase 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 (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 bipulmonaire 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 ?

Les traitements actuellement disponibles ont fait leurs preuves en tant que « ralentisseurs » de la maladie, et « stabilisateurs » une fois que le patient est revenu à un niveau de risque faible/modéré (de décéder dans l'année) ‘

Quels sont les inconvénients des traitements actuellement disponibles ?

Outre les effets indésirables décrits plus haut, les traitements médicamenteux finissent par ne plus suffire, et cela est plus vrai encore lorsque les malades ne peuvent bénéficier de l'un ou l'autre des traitements par voie parentérale (analogues parentéraux de la prostacycline). Dans ces cas, les patients se retrouvent plus ou moins rapidement « à risque élevé de décéder dans l'année ». on est alors en impasse thérapeutique, le patient a une énorme perte de chance en ne pouvant bénéficier de traitements plus efficaces

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

Voir ci-dessus

+ AUCUN TRAITEMENT MEDICAMENTEUX NE GUERIT LA MALADIE

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.

Libellé adapté selon nous.



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.

- Amélioration rapide et spectaculaire
- Effets indésirables relativement peu fréquents ou graves
- Mode d'administration considéré comme peu invasif

Les médicaments actuellement proposés ne couvrent pas tous les besoins des patients car :

- 1) Même lorsque les médicaments les plus efficaces (ceux de la classe des prostacyclines, administrés par perfusion continue intra-veineuse ou sous-cutanée), sont utilisés en association avec un ou deux autres traitements, dans la plupart des cas, vient un moment où ils ne suffisent plus.

Témoignage patiente 3 : « mon traitement est juste contraignant dans le fait qu'il faille le prendre et y penser tous les j 3 fois par jour. Mais surtout, il n'est pas suffisant parce qu'il diminue juste les symptômes de la maladie mais n'arrête pas la progression de celle – ci [...] toujours une épée de Damoclès au-dessus de la tête »

- 2) Lorsque les traitements médicamenteux ne suffisent plus, une partie des patients peut se voir proposer une transplantation bi-pulmonaire. Cependant, la transplantation bi-pulmonaire n'est pas une guérison en soi. Lorsqu'elle réussit bien, le patient gagne des années de vie, mais pas nécessairement en qualité de vie. Et lorsque la transplantation réussit mal ou pas, c'est soit le décès, soit une vie très diminuée.
- 3) Par ailleurs, les traitements médicamenteux ne sont pas dénués d'effets indésirables, en particulier les traitements de la voie des prostacyclines, y compris par voie orale. En effet, d'une part, le mode d'administration de l'époprostenol en intra-veineux via un cathéter tunnélisé implanté dans une veine centrale peut favoriser les infections en lien avec le cathéter, qui peuvent dégénérer en septicémie et dans tous les cas aggraver de façon transitoire ou durable

voire irréversible la maladie D'autre part, le treprostinil administré en sous-cutané provoque dans la très grande majorité des cas des douleurs au point d'injection, qui peuvent limiter la mobilité fonctionnelle des malades ainsi que les empêcher de travailler (exemple d'un chirurgien-dentiste de cesser son activité, et d'une étudiante qui a dû rentrer au domicile parental et rester la plupart du temps couchée à cause de son traitement). La prise en charge de la douleur sur ce traitement est particulièrement complexe et en limite malheureusement les effets bénéfiques.

Patiente 2 qui répond à la question des difficultés liées à son traitement actuel : « Une vasodilatation qui fatigue le corps en général. Un traitement qui nécessite une charge mentale importante, organisation autour du traitement par pompe, une impossibilité de faire certaines activités, comme se baigner. Devoir en permanence trouver des solutions pour régler des urgences "techniques" qui peuvent virer sur des infections. Devoir accepter de devoir se faire hospitaliser en urgence à cause du cathéter tunnélisé. »

Patiente 3 : « J'ai dû renoncer à mon poste d'infirmière en service de médecine car trop fatigant, et comme mon médecin envisageait la pompe on m'a retirée d'un service normal pour des consultations car je devais être mise sous pompe et trop de risques infections. J'ai dû renoncer aussi à une certaine mobilité, notamment les voyages et sorties car les diurétiques m'imposent de devoir anticiper les pauses et bien choisir des lieux avec des toilettes. »

Patiente 6 : « J'ai beaucoup de mal à supporter le treprostinil avec des infections à répétition et des douleurs effroyables ».

- 4) La contrainte du port d'une pompe, avec ce que cela implique en termes de changements d'habitudes, le souhait éventuel qu'elle ne se voie pas, la crainte du regard des autres en société, ou de l'autre dans un contexte plus intime, les diarrhées qui peuvent désorganiser la vie au quotidien font que certains patients vivent mal le fait de devoir supporter ce type de traitement, voire le refusent tout bonnement.

Patiente 1: « J'avoue avoir toujours refusé la pompe. Dès l'annonce de la maladie j'ai fait un rejet de cette option thérapeutique. Pourquoi ? Par peur. Peur de perdre en autonomie, d'avoir le sentiment d'être toujours reliée à un fil, à une machine. Peur de ne plus être séduisante dans l'intimité d'une relation sexuelle. De ne pas pouvoir me baigner en mer ou en piscine avec mes enfants. D'être contrainte par des horaires fixes de changement de cassette... »

Patiente 5 : J'ai été diagnostiquée en décembre 2023 à 29 ans à un stade grave de la maladie, j'ai d'emblée été mise sous epoprostenol (traitement intraveineux). Même si ce traitement est efficace, il est également très contraignant (impossibilité de se baigner, réfection du pansement de cathéter toutes les semaines, préparation du traitement toutes les 24h).

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 ?

- Effets indésirables mais considérés comme moindres que ceux de la voie des prostacyclines
- Traitement considéré comme moins invasif
- Charge mentale moindre

- Plus de liberté

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 secondaires, 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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

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 ?

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

2. 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.



Vous pouvez utiliser les champs « autres » d'une manière libre pour vous exprimer.

2.1. 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 ?

Maladie qui ne se guérit toujours pas, et si elle n'est pas stabilisée, après une dégradation inéluctable, elle mène à la mort, généralement par défaillance cardiaque droite.

Maladie très invalidante, réduisant la mobilité, la capacité à l'effort, la socialisation... (voir plus haut)

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

Les traitements médicamenteux actuellement proposés sont appropriés mais insuffisants : la maladie est multi-factorielle mais tous ses mécanismes ne sont pas encore pris en charge par les médicaments existants.

La transplantation bi-pulmonaire est adaptée mais seulement lorsque les traitements médicamenteux ne suffisent plus, car elle reste insatisfaisante en termes de survie et de qualité de vie ; en outre, tous les patients ne sont pas éligibles, et, enfin, nous connaissons une pénurie de greffons.

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



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 médicament proposé est innovant dans le sens où il vient traiter une voie qui jusqu'ici n'était pas traitée, c'est donc une 4^{ème} voie de traitement. En outre, il agit sur le remodelage à l'intérieur des vaisseaux et permet de faire régresser la maladie et pas seulement la stabiliser.

Nous avons également recueilli le témoignages de patients qui espèrent pouvoir recevoir le sotatercept, et leur avons demandé ce qu'ils en attendent. Les voici :

Patiente 3 « Passer de classe fonctionnelle 2 à 1, diminuer mes traitements et leurs effets indésirables (diminuer le nombre de cachets à prendre car j'en prends 24 par jour !)

Refaire des choses qui me coûtent dans la vie de tous les jours actuellement, comme me baisser pour faire mon lit, le ménage... Refaire ça « normalement » et être indépendante. Ne plus avoir besoin d'aide tout le temps, ne plus être fatiguée, ne plus devoir limiter mes efforts en permanence. Ne plus avoir besoin d'aide. Ne plus avoir à penser que je suis malade. Ne plus avoir des douleurs en permanence (céphalées).

Stopper la maladie et son évolution, si je reste comme aujourd'hui, ça ira quand même. Je serai en vie. Mais si la maladie progresse encore, quels autres renoncements au quotidien, quelles contraintes à accepter encore ?

Patiente 6 : « Stopper l'évolution de la maladie et améliorer la qualité de vie »

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

Patiente 2 : « J'étais en demande d'un nouveau traitement depuis 2019. Je voulais faire évoluer mon état et retrouver de l'espoir.

J'espérais de vivre mieux et que l'on puisse m'enlever ma pompe en intraveineuse, pour retrouver une vie plus facile. Mon plus grand rêve est de pouvoir un jour me baigner de nouveau. J'espère alléger ma vie de toute cette charge mentale et ce stress »

Patiente 3 : *ne plus être fatiguée*

2.2. 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.

2.2.1. 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 estimons que les données habituellement collectées sont adaptées, mais qu'il est indispensable d'évaluer l'évolution de la qualité de vie des patients, et de leur faire un retour de cette évolution, et de ce que cela implique dans la prise en charge en général, notamment si des mesures sont prises en constatation de cette évolution.

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. ?)

Le recueil des données sera d'autant plus efficace que les raisons pour lesquelles les données sont utiles, et notamment l'information de savoir ce qu'elles deviennent et en quoi elles servent dans le processus de décision sont connues du patient.

2.2.2. 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

☐ Non

³ Également appelées « variables d'intérêt »

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

Non

3. Questionnaire – Partie C : Demande d'audition



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 ?

Il me semble que la maladie étant rare, par ailleurs complexe, de même que ses traitements, il peut être utile d'attirer l'attention sur la situation particulière vécue par les patients cibles de l'indication pour laquelle un accès précoce est sollicité.

4. 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.

Cadre de réponse (vous pouvez agrandir)

- Traitement innovant (nouvelle classe thérapeutique dans une maladie multifactorielle)
- Traitement très attendu par les malades : espoir d'augmenter durée et qualité de vie
- Traitement dont les effets indésirables sont moindres
- Traitement peu invasif, dont le planning d'administration est considéré comme peu contraignant
- Espoir de permettre une étape avant la greffe et pour ceux qui ne peuvent bénéficier des traitements jusqu'à aujourd'hui considérés comme les plus efficaces, gagner une possibilité supplémentaire de traitement efficace
- Retours très positifs globalement des malades déjà traités

5. 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.

Nous sommes ici dans le cas de patients qui sont en échappement thérapeutique, qui vont perdre des chances de survie, si le nouveau traitement ne peut leur arriver rapidement.

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 téléphoniques, 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 ?

Recueil de témoignages, utilisation de notre documentation, expérience patient, travail avec notre comité scientifique (articles pré-existants pour notre revue *Cap Vers...*), échanges avec associations homologues étrangères...

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

Appels à témoins, questionnaires qualitatifs, retour vers le témoin lorsque l'information est peu précise.

Quelles sont les personnes qui ont contribué significativement à la rédaction de la contribution ?

Les patients ayant accepté de fournir leur témoignage et leur expérience.

L'association a-t-elle reçu des aides extérieures pour soutenir sa contribution ? Si oui, lesquelles ?

Non

Pouvez-vous nous donner une estimation du temps qui a été nécessaire pour rédiger cette contribution ?

24h

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

Pas facile de trouver les patients correspondant exactement à la population concernée.

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. Survey. (2012). The impact of pulmonary hypertension (PAH) on the lives of patients and carers: results from an international survey.
4. HTaPFrance. (2024). Contribution de l'association HTaPFrance à l'évaluation du sotatercept pour une demande d'autorisation d'accès précoce. Retrieved from HAS: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2024-04/sotatercept_contribution__htapfrance_ap300.pdf7
5. HTaPFrance, « b. a. -BA des HTP », dans la revue Cap Vers n° 35 à paraître (1er semestre 2025), annexe 1
6. Enquête patients Actelion & associations de patients 2015: *A holistic approach to patient care in Pulmonary arterial hypertension* «<https://phaeurope.org/wp-content/uploads/a-holistic-approach-to-patient-care-in-pah-25.01.16.pdf>

ANNEXES

Annexe 1 : « Le b.a. - ba de l'HTP », par Pr Laurent Savale version 2024 dans la revue *Cap Vers...*, n°35 à paraître (1^{er} semestre 2025),

Le b.a.-ba de l'HTP

DEFINITION

Le terme « **hypertension pulmonaire ou HTP** » regroupe un ensemble de pathologies aboutissant à une **élévation de la pression dans les artères des poumons**, quel qu'en soit le mécanisme. La réalisation d'un **cathétérisme cardiaque droit** est nécessaire pour affirmer le diagnostic.

Une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) supérieure à **20 mmHg** au repos est considérée comme anormale et définit l'HTP.

SYMPTOMES

Les symptômes ne sont pas spécifiques, c'est-à-dire qu'ils peuvent se retrouver dans d'autres maladies.

- fatigue et essoufflement inexpliqués, notamment lors d'efforts physiques
- œdème (gonflement) des jambes et des pieds
- gonflement et douleur du foie
- douleurs dans la poitrine, palpitations (le cœur bat plus vite)
- malaises, avec ou sans perte de connais-

Le retentissement de la maladie est évalué selon les 4 classes fonctionnelles de la NYHA

Classification internationale émise par l'OMS et la New York Heart Association en 1998

Classe I	Les symptômes, peu présents, ne perturbent pas les activités physiques.
Classe II	Les symptômes sont présents uniquement lors d' efforts physiques . La gêne ne se manifeste pas lors d'activités quotidiennes peu intenses.
Classe III	Les symptômes sont présents lors d'efforts physiques peu intenses. Les activités quotidiennes sont donc perturbées.
Classe IV	Les symptômes sont présents au repos .

CAUSES

Il existe une classification des HTP selon leurs causes et leurs mécanismes. Cette classification a récemment été mise à jour lors du Congrès mondial de l'HTP (Barcelone 2024).

Groupe 1	hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) qui peut être : - idiopathique (dont la cause n'est pas identifiée) comprenant de rares cas associés à une réponse prolongée aux inhibiteurs calciques. - héritable (mutation <i>BMPR2</i> ...), avec un risque de transmission familiale - associée à la prise de toxiques ou de médicaments (coupe-faim ou autres) - associée à certaines maladies : connectivites (sclérodémie, lupus...), infection par le VIH, hypertension portale (cirrhose), cardiopathies congénitales, schistosomiasés... - associée à des signes manifestes d'atteinte veineuse/capillaire : maladie veino-occlusive pulmonaire (MVO), hémangiomatose capillaire pulmonaire (HCP)	Rare
Groupe 2	HTP des maladies cardiaques gauches . Le blocage se situe au niveau du cœur gauche, c'est-à-dire après les capillaires pulmonaires ⇔ HTP post-capillaire.	Très fréquent
Groupe 3	HTP des maladies respiratoires et/ou associées à une hypoxie chronique (broncho-pneumopathie chronique obstructive ou BPCO, emphysème, fibrose pulmonaire, exposition chronique aux hautes altitudes...)	Fréquent
Groupe 4	HTP thrombo-embolique chronique (HTP-TEC) et autres obstructions artérielles pulmonaires	Rare
Groupe 5	HTP de mécanismes multifactoriels ou incertains (sarcoïdose, drépanocytose, insuffisance rénale chronique...)	Très rare

MECANISMES DE LA MALADIE

1. À l'état normal, les artères pulmonaires, qui vont du cœur droit aux poumons, permettent au sang de se recharger en oxygène, avant de regagner le cœur gauche, qui le propulsera vers le reste du corps.

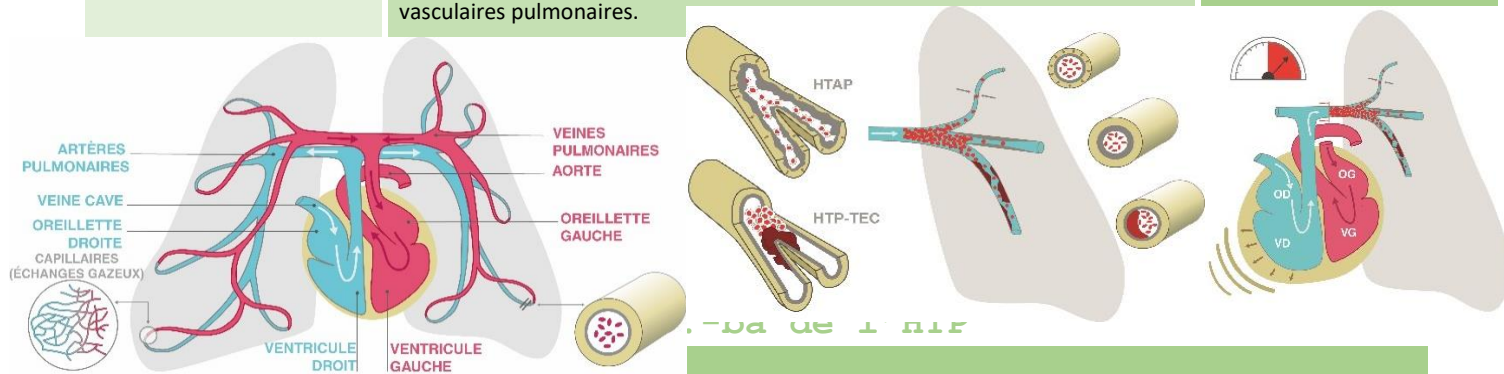
2. Au cours des HTAP, trois mécanismes principaux aboutissent à une altération des petits vaisseaux pulmonaires :

- des phénomènes de **vasoconstriction** (rétrécissement du calibre des vaisseaux),
- un **épaississement** très important de la paroi des vaisseaux pulmonaires,
- la formation de **micro-caillots** sanguins.

Ces trois phénomènes aboutissent à une augmentation progressive des résistances dans la circulation pulmonaire.

Au cours de l'HTP-TEC, la formation de caillots fibreux qui deviennent adhérents à la paroi des vaisseaux de différents calibres aboutit à une obstruction progressive de la circulation pulmonaire puis à une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires.

3. Dans les HTAP et HTP-TEC, les conséquences en sont tout d'abord une **élévation des pressions sanguines dans les artères pulmonaires**, caractéristique de la maladie, puis une augmentation des contraintes imposées au cœur droit qui doit lutter contre l'obstacle.



La cause de l'HTP (groupes 1 à 5) et son retentissement (classes I à IV de la NYHA) vont déterminer les traitements prescrits.

Pour les HTP des groupes 2 et 3, la prise en charge pour améliorer les symptômes repose essentiellement sur le traitement de la maladie sous-jacente (cardiaque ou respiratoire). Pour l'HTAP et l'HTP-TEC, il existe une prise en charge spécifique qui doit se faire dans un centre spécialisé (Centre de référence ou Centre de compétence).

• Mesures générales ⇔ éviter les situations à risque

- Adaptation de l'activité physique en fonction de la sévérité de l'HTP
- contre-indication de la grossesse
- faire les vaccins recommandés (notamment vis-à-vis du pneumocoque, de la grippe et de la COVID-19)
- éviter toute anesthésie générale non indispensable
- éviter les séjours en altitude, les vols long-courriers
- intérêt du sevrage tabagique

• Traitement conventionnel

- **anticoagulants** pour fluidifier le sang et empêcher la formation de caillots : en première intention par antivitamines K : warfarine (Coumadine®) et accessoirement fluindione (Préviscan®) et acénocoumarol (Sintrom®), ou par anticoagulants oraux directs. Le choix du type d'anticoagulant se fait au cas par cas. Les anticoagulants sont indispensables en cas d'HTP-TEC. Il n'y a en revanche plus d'indication à initier un traitement anticoagulant en cas d'HTAP.
- **diurétiques et régime sans sel**, pour diminuer la rétention hydrosodée (eau et sel) à l'origine des œdèmes : furosémide (Lasilix®), spironolactone (Aldactone®). Ils allègent le travail du cœur.
- **oxygénothérapie**, pour améliorer la qualité de vie et les capacités à l'effort de certains patients. Elle est souvent nécessaire pour les malades du groupe 3.

• Traitements spécifiques de l'HTAP

- Des **traitements médicamenteux** efficaces, parfois lourds, améliorent la qualité et l'espérance de vie, mais ne permettent pas de guérir la maladie.
Dans l'HTAP, il existe un **déséquilibre entre les substances qui contractent les vaisseaux sanguins et celles qui les dilatent** : il y a trop d'endothéline, vasoconstricteur, et pas assez de monoxyde d'azote ni de prostacycline, vasodilatateurs. Les médicaments agissant sur ces différentes voies peuvent être associés pour une meilleure efficacité.

Voie de l'endothéline

Voie du monoxyde d'azote (NO)

Voie de la prostacycline

Antagonistes des récepteurs de l'endothéline (voie orale) - bosentan (Tracleer®) - ambrisentan (Volibris®)	Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (voie orale) - sildénafil (Revatio®, Mysildecard) - tadalafil (Adcirca®, Talmanco)	Dérivés de la prostacycline - époprosténol (Veletri®) (voie intraveineuse continue) - tréprostinil (Remodulin®) (voie sous-cutanée continue)
		Agoniste des récepteurs de la prostacycline (voie orale) - sélexipag (Uptravi®)

Actuellement, de nouvelles approches thérapeutiques visant à réduire l'épaississement et le remodelage des petites artères pulmonaires en complément des médicaments déjà disponibles sont en cours de développement. **Le Sotatercept**, qui s'administre par voie sous cutanée un fois toutes les 3 semaines, est disponible en accès précoce en cas de forme sévère d'HTAP malgré un traitement maximal. Son utilisation devrait pouvoir s'étendre dans les prochains mois.

• Traitements spécifiques de l'HTP-TEC

- La première étape consiste à déterminer s'il est possible de réaliser un traitement chirurgical qui permet de retirer les matériels fibreux qui obstruent les gros vaisseaux par **endartériectomie pulmonaire**. Un traitement médical peut parfois être initié avant l'intervention chirurgicale.
- Pour les formes qui ne sont pas accessibles à un traitement chirurgical ou bien qui persistent après un traitement chirurgical, il est maintenant possible d'envisager deux types de traitements qui peuvent éventuellement être combinés :
 1. **l'angioplastie pulmonaire** qui consiste à dilater les artères de plus petit calibre à l'aide d'un ballonnet qui écrase les caillots contre la paroi.
 2. **un traitement médical** qui repose le plus souvent sur le riociguat qui agit sur la voie du monoxyde d'azote (NO). Il peut parfois être associé à un antagoniste des récepteurs de l'endothéline ou éventuellement à une prostacycline.

Voie du monoxyde d'azote (NO)
Stimulateur de la guanylate cyclase soluble (voie orale) - riociguat (Adempas®)

• Greffe bi-pulmonaire ou cardio-pulmonaire

- En dernier recours, si la maladie n'est pas contrôlée par un traitement médical maximal, et en l'absence de contre-indication, il peut être envisagé un projet de greffe bi-pulmonaire (ou cardio-pulmonaire dans des cas précis). *Merci à Coline de Welle pour la réalisation des schémas. Merci au Pr Laurent Savale pour sa relecture / Dernière mise à jour : le 24 novembre 2024*

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'information, [cliquez ici](#).

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

