



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 mars 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultation sous la responsabilité du laboratoire

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.

Examen - Inscription - WINREVAIR 45 et 60 mg (sotatercept) (CT-21085)

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'en profite pour vous dire que je partirai à 14 heures 55 et que Michel, que je remercie, prendra le relais, notamment sur WINREVAIR, pour lequel on peut faire rentrer Serge Kouzan.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Monsieur Pilmis ne peut pas accepter l'examen de ce dossier étant donné ses liens. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le docteur Kouzan en situation de conflit d'intérêts.

(Serge Kouzan rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Serge. Merci beaucoup à toi de m'être libéré pour voir le dossier de WINREVAIR, je partirai à 14 heures 55 et c'est Michel qui reprendra le relais. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on aura la contribution de l'association HTAP France, puis, ton intervention et le rapport de Marina Nguenang, qui n'est pas là, ensuite l'expertise méthodologique de Sylvie Chevet.

Un chef de projet pour la HAS.- La Commission examine ce jour l'inscription sur les listes ville et hôpitaux de WINREVAIR. C'est du sotatercept. Vous l'avez déjà examiné dans le cadre de l'accès précoce, pré-AMM en avril dernier, chez des patients qui ont une HTAP de classe II-III qui reçoivent une trithérapie incluant un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, un indicateur de phosphodiesterase 5, un stimulateur de guanylate cyclase et un analogue parentéral de prostacycline. Vous avez aussi accordé un accès précoce post-AMM chez ces patients non contrôlés dans le cadre de l'HTAP de classe II-III. L'AMM a été accordée en association chez ces patients de classe II-III dans le but d'améliorer la capacité à l'effort.

Le laboratoire revendique un périmètre plus restreint de l'AMM, c'est-à-dire uniquement en association à un traitement standard, en bi- ou en trithérapie. Le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR II dans la stratégie thérapeutique et un ISP.

A l'appui de ça, quelques mots sur la stratégie thérapeutique. En première intention, je vous rappelle qu'il doit être fait un test de vasoréactivité pour vérifier chez une minorité 0.37.35 audio PM de patients, on peut faire un traitement par inhibiteurs calciques. Chez les patients qui sont non-répondeurs, selon les recommandations européennes, si les patients sont non-répondeurs à faible risque, on emploie une mono, mais surtout une bithérapie par antagonisme des récepteurs d'endothéline, des ARE ou des IPDE-5 et des analogues de prostacycline. Et chez les patients qui sont non-répondeurs à risque élevé, on peut ajouter des analogues de prostacycline par voie parentérale.

Le laboratoire, pour sa demande, nous a soumis les résultats de l'étude STELLAR. Il y a également une comparaison indirecte sur laquelle reviendra certainement, Sylvie, et également des résultats intermédiaires de l'étude SOTERIA, qui est une étude de tolérance, dont les données sont assez peu matures. Je crois que c'est Serge qui en parlera.

L'étude STELLAR est une étude de supériorité, randomisée en double aveugle, qui a comparé le sotatercept chez 163 patients par rapport au placebo chez 160 patients à une association à un traitement de référence, des patients qui avaient une HTAP de classes II et III. Il y a une démonstration de l'efficacité sur le critère de jugement principal qui était la variation à distance au test de marche à six minutes. C'est une variation de l'ordre de 40 mètres. Il y a une amélioration sur des différents critères secondaires qui ont été évalués avec une gestion de risque alpha, où il y a une amélioration qui a été démontrée du sotatercept sur la capacité fonctionnelle et sur le risque de morbi-mortalité, sur un critère composite et sur un critère qui est l'atteinte ou le maintien d'un faible score de risque au score de risque français.

Il y a une démonstration de la qualité de vie sur deux des trois critères qui ont été évalués, c'est-à-dire l'amélioration significative sur l'impact physique, la qualité de vie, sur les symptômes cardiopulmonaires, mais il n'y a pas de différence significative sur les impacts émotionnels.

En termes de tolérance, on note des effets indésirables qui sont liés notamment à un effet pharmacologique du produit : épistaxis, chute de vertiges et tégangiectasies.

Je vous ai mis quelques points de discussion qu'il faudra discuter, notamment sur le périmètre de l'indication qui est sollicité, puisque la monothérapie par ARE ou l'IPDE-5 n'est préconisée que dans les recommandations françaises, mais pas par les recommandations européennes. Dans ce périmètre, le laboratoire ne sollicite pas de remboursement.

A noter que ces patients sont très faiblement représentés dans l'étude STELLAR, c'est-à-dire qu'ils ne représentent que 4 %, ce qui correspond environ à la pratique habituelle. On note aussi quelques limites de l'étude STELLAR d'un effet modeste sur la qualité de vie, une tolérance avec un risque de 20 % d'événements qui sont liés au traitement, des patients qui ont été rapportés dans des mauvaises strates lors de leur randomisation, des données manquantes chez 19 patients, un faible recul concernant à la fois l'efficacité et la tolérance, avec une médiane de suivi qui est limitée à 8 mois, alors que c'est une maladie qui évolue selon le continuum assez long, et un calcul de l'effectif qui est fondé sur une différence attendue de 25 mètres, alors que la différence cliniquement pertinente reconnue est de 33 mètres.

On a le rapport de Marina, de Sylvie. Serge Kouzan va intervenir, mais d'abord on peut entendre la contribution de HTAP France.

M^{me} BARKA, membre de la CT. - C'est la contribution de l'HTAP France, Hypertension artérielle pulmonaire qui est une association agréée au niveau national et qui recense 450 adhérents.

Concernant le fardeau de la maladie, la fatigue et l'essoufflement sont les symptômes les plus fréquents, puisqu'une part importante des malades se disent fatigués continuellement. Selon la gravité de leur état et le type d'emploi qui les occupe, les patients peuvent dans certains cas continuer à travailler, avec ou sans adaptation au poste de travail, cependant rarement à temps plein. Certains malades ne quittent pas leur domicile au-delà d'une journée en raison

d'un traitement par voie parentérale, et mêmes difficultés pour les patients bénéficiant d'une oxygénothérapie qui rend toute sortie du domicile plus complexe.

L'HTAP a tendance à isoler les malades et les aidants, la maladie plonge souvent les malades et les foyers dans une situation psychologique et sociale dégradée. C'est d'autant plus vrai quand la prise en charge, le traitement, le suivi n'est pas optimal, alors que les malades qui ont un traitement qui leur permet de conserver un état plus ou moins stable parviennent mieux à poursuivre une vie proche de la normale.

Concernant les traitements actuellement utilisés, l'association rapporte les éléments du PNDS HAP 2020, qui met en évidence le fait que les malades commencent généralement à être traités par comprimés, auquel on ajoute si cela ne suffit pas un traitement par voie parentérale, sous-cutanée ou veineuse, 24 heures sur 24. Lorsque le traitement instauré ne suffit pas à améliorer, puis stabiliser le malade, il est proposé à certains patients une transplantation bipulmonaire ou plus rarement cardiopulmonaire, cependant les personnes greffées restent à risque.

Concernant les traitements disponibles, ils indiquent que les derniers ont fait leur preuve en tant que ralentisseur de la maladie et stabilisateur.

Concernant le médicament évalué, ce dernier s'avère efficace, moins contraignant et peu invasif, avec des améliorations rapides dès la première ou deuxième injection. Les patients rapportent un mieux, à la fois en termes de capacité d'exercice et de dynamisme en général. L'association a rapporté plusieurs témoignages, j'en ai sélectionné deux. Une patiente indique qu'elle s'est sentie moins essoufflée à partir de la deuxième injection, qui est la dose complète, la première étant une demi-dose. Elle peut actuellement monter les étages, comme auparavant, c'est-à-dire en marche rapide voire, je la cite, « en courant ». Un deuxième patient indique que : « ce traitement est porteur d'espoir pour tous les patients atteints de cette maladie au pronostic peu rassurant. Il permet d'améliorer notre qualité de vie. Il pourrait peut-être repousser l'installation de la pompe et toutes les contraintes et risques que cela implique, les risques infectieux, les effets indésirables par reprise d'anticoagulants et les risques associés. »

En conclusion, l'association est favorable au remboursement droit commun du WINREVAIR.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. On va passer la parole à Serge.

M. KOUZAN. - Bonjour. Je crois que c'est la troisième fois qu'on le présente, c'est la deuxième fois pour les nouveaux, mais comme on est en milieu d'année scolaire, ce ne sont plus des nouveaux. Je vais essayer de m'appesantir sur quelques points.

On parle ici de l'HTAP de classe I, qui est une cause relativement rare, sachant que la cause la plus fréquente est la classe II, c'est-à-dire l'HTAP secondaire à une insuffisance cardiaque gauche. Ici, la classe I, c'est la plupart du temps idiopathique, il y a parfois des mécanismes génétiques, et il y a quelques années, elle avait été mise en avant avec le Mediator. La prévalence est faible, la prédominance est féminine, il s'agit de gens qui ont aux alentours de

50-60 ans. Ce qu'il faut retenir, c'est que c'est une maladie grave, puisque l'une des premières étapes de la prise en charge est d'évaluer la mortalité à un an. C'est une pathologie de morbi-mortalité de type carcinologique. Sur le plan physiopathologie, le dommage de l'endothélium pulmonaire est de type pseudo-tumoral.

Ici, à gauche vous avez une artère pulmonaire normale, ce sont des artères qui sont extrêmement distensibles pour s'adapter à l'effort, et à droite, vous avez cette prolifération pseudo-tumorale, et on imagine bien qu'à ce stade, la réversibilité est tout à fait illusoire.

Ce tableau liste en trois colonnes les facteurs que l'on prend en compte pour établir la mortalité à un an. Je ne vais pas bien sûr détailler, d'ailleurs elle ne doit pas être très lisible, mais j'ai encadré quelques-uns des marqueurs qui font partie des marqueurs que l'on prend dans les essais cliniques, par exemple la classe fonctionnelle de l'OMS qui est le premier encadré, les biomarqueurs comme le BNP, le NT-proBNP, etc. Vous voyez qu'on détermine un pronostic à un an, ce qui souligne la gravité de la pathologie. Les gens qui ont l'HTAP primitive sont des gens qui ont un handicap majeur, comme l'ont rappelés les témoignages de patients.

Les médicaments existants appartiennent à trois familles. La dernière valorisation a été faite il y a plus de dix ans. Ça avait été une revue de tous les médicaments. Ils ont tous un SMR modéré, sauf la prostacycline en intraveineux, qui avait été le seul médicament, le FLOLAN, qui avait montré un avantage de mortalité. C'est pour cette raison qu'il avait une ASMR II. Par contre, je ne suis pas capable d'expliquer pourquoi le premier antagoniste de l'endothéline, le bosentan, a eu une ASMR III, alors que les autres avaient un IV par rapport à l'existant. On joue avec l'association de ces trois classes, sachant que la monothérapie est assez peu fréquente. On a tendance à aller très rapidement à la bithérapie, voire à la trithérapie, et bien sûr, quand on est à la prostacycline en intraveineux continue, parce que c'est un médicament qui a une demi-vie extrêmement courte, on est exposé non seulement à l'amputation de la qualité de vie, mais à tous les risques des chimiothérapies en intraveineux avec l'infection, etc.

Le sotatercept est un anticorps monoclonal qui va jouer sur la partie de droite des images, il va « éponger » quelques médiateurs qui font partie de la famille du TGF-beta et qui sont en excès, sachant qu'il y a également un *defect* du bras antiprolifératif. L'ambition de ce médicament, c'est de rééquilibrer les médiateurs anti- ou pro-proliférateurs.

Le chef de projet a déjà rappelé l'historique réglementaire. On a revu en accès précoce en janvier ce médicament, parce que l'industriel avait omis de rajouter quelques patients sous trithérapie ou bithérapie et non éligibles à la trithérapie. Sachant que l'AMM est plus large, puisque c'est associations avec d'autres traitements, je suppose que le S fait partie de l'AMM. Apparemment, ce n'est pas en monothérapie pour le moment.

L'étude de base est une étude qui ciblait les patients HTAP classe I. C'était une étude sur six mois en double aveugle, puis avec une continuation. Le critère primaire était le test de marche de six minutes, sachant que tous les médicaments jusqu'à présent étaient évalués avec ce critère. Mais il y a maintenant une évolution, puisque l'ensemble des spécialistes demande qu'il y ait une morbi-mortalité prise comme critère primaire. L'industriel a un essai de ce

genre, sachant qu'ici les critères de morbi-mortalité étaient tout de même en critère secondaire, avec en particulier un critère composite dans lequel il y avait le test de marche, la fonctionnalité, un marqueur de surcharge droite, le NT-pro-BNP, gauche d'ailleurs, et l'amélioration de la classe fonctionnelle.

Il y a eu 300 patients, c'est un essai méthodologiquement tout à fait correct. La population recrutée est tout à fait représentative des HTAP classe I, ce sont des gens jeunes, 48 ans de moyenne, des femmes en prédominance, 80 %, surtout idiopathiques, avec un peu d'HTAP secondaire aux connectivites ou à des désordres génétiques identifiés. La plupart étaient soit sous bithérapie, soit sous trithérapie dont un tiers sous prostacycline en parentérale.

Il y a deux *endpoints* : l'*endpoint* primaire qui est le test de marche de six minutes, on voit l'amélioration à 24 semaines, donc 6 mois. Il y avait eu déjà des discussions sur le plan méthodologique, parce que la moyenne et la médiane différaient, il y a eu des ajustements statistiques, Sylvie reviendra là-dessus. Finalement, lors des deux fois précédentes, cela ne semblait pas soulever d'obstacles majeurs.

À droite, il y a un critère clinique que je vais détailler. Ce critère clinique, c'est soit, comme premier événement, la mort, une intensification de traitement ou une hospitalisation. On voit que même si les chiffres, au bout de six mois, sont faibles, c'est le premier tiers de la diapositive, mais après le suivi montre que la plupart des gens n'ont pas un suivi de très longue durée. On voit tout de même cette différence sachant qu'en ce qui concerne la mort, c'est 2 versus 6, bien sûr les chiffres sont trop faibles pour être significatifs. Mais on voit par exemple que l'intensification du traitement, c'était 2 dans le bras actif versus 17 dans le bras placebo. L'hospitalisation, c'était 4 versus 15. Au-delà du test de marche de six minutes, il y a tout de même des signaux de morbidité qui sont pertinents.

La tolérance est globalement correcte. Certes, il y a une iatrogénie de classe qui est surtout des télangiectasies avec des épistaxis. Il peut y avoir aussi une polyglobulie, une thrombopénie, quelques événements thromboemboliques. Mais si on met en balance la typologie de l'iatrogénie avec la gravité de la maladie, si par exemple on compare cela au traitement anticoagulant standard pour lequel je crois, mais c'est un chiffre ancien qu'il y avait environ 4 000 morts par an en France de traitement anticoagulant, la tolérance est tout à fait gérable et finalement assez « modérée ».

Dans le dossier actuel, il y a une différence, un ajout par rapport au dossier de l'accès précoce, mais ce n'est pas l'industriel qui a amené les datas. C'est un *preprint* qui vient de paraître dans le journal européen de pathologie respiratoire. C'est l'étude de continuation où il y a 426 patients qui sont rentrés en continuation au-delà de 24 semaines. Sur ces 426, un tiers qui était initialement sous placebo sont passés à l'actif, et les deux tiers qui ont continué l'actif. Bien sûr, c'est un mono-bras. La plupart des gens, 88 %, ont été suivis un an. Au-delà, c'est pour le moment très minoritaire, 13 % à deux ans, par exemple. L'évaluation, bien sûr, et la tolérance, ça confirme les données tolérances qu'il y avait sur la diapositive précédente. Il n'y a pas de nouveau signal. En gros, ce médicament ne pose pas de problème de tolérance, eu égard au rapport bénéfice-risque, bien sûr.

En ce qui concerne les paramètres d'efficacité, c'est vrai que c'est une étude ouverte. Là, je vous ai mis trois choses à gauche. C'est le pourcentage de gens qui passent en classe OMS II et on voit qu'entre la *baseline* le plus à gauche et le milieu à 24 semaines, on voit un accroissement des gens qui sont en classe II, en jaune, une diminution en classe III en bleu et on voit qu'à la troisième barre, c'est à un an, il y a un certain plafonnement. C'est pour ceux qui étaient sous placebo.

Ceux qui ont continué, qui étaient actifs, *switchés* à actifs, on voit grosso modo que c'est environ la même chose. Et sur les deux autres séries de *endpoints*, celui du milieu, c'est le test de marche de six minutes. La partie de gauche, on voit qu'il y a une amélioration du test de marche de six minutes à 24 semaines après un plafonnement pour ceux qui sont passés de placebo à actif. Et on voit un plafonnement à ceux qui ont poursuivi le sotatercept. De même pour le NT-proBNP, on voit inversement une amélioration, c'est-à-dire une baisse du NT-proBNP quand on passe de placebo à actif, après un plafonnement, et le plus à droite, c'est ceux qui étaient déjà sous actif.

Ce qui est intéressant, ce sont les données du *preprin*. Ça montre qu'il y a une amélioration à 24 semaines, mais après, il n'y a pas un élargissement du gradient différentiel thérapeutique.

Au total, c'est un médicament qui entraîne une amélioration fonctionnelle en ce qui concerne le TM6, qui est du même ordre de grandeur que certains des traitements qui sont déjà validés. Par contre, c'est important de signaler qu'il y a en parallèle une amélioration des marqueurs biologiques, physiologiques et de morbidité. La mortalité, 2 versus 6, c'est trop tôt. L'étude de continuation de 12 mois montre qu'il n'y a pas d'amélioration au-delà de 6 mois. La tolérance à court terme et à 12 mois est correcte, eu égard au pronostic de la maladie.

Ce médicament se positionne-t-il de manière différente ? Serait-il lui un modificateur de l'histoire naturelle de la maladie, alors que les trois autres familles ne le sont pas ? Pour le moment, on ne peut pas le dire. La physiopathologie, le mécanisme d'action, on pouvait le laisser espérer, mais les data, pour le moment, ne permettent pas de le dire. On ne peut pas le mettre dans une autre classe avec un saut quantique d'efficacité.

Ma proposition que je mets en avant, c'est un SMR plutôt important, parce qu'il y a une amélioration non seulement du TM6, mais de certains critères de morbidité, et une ASMR IV, mais comment allez-vous discuter l'ASMR III de 2011 pour le TRACLEER ? Je vous laisse faire la discussion. J'ai terminé.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Merci, Serge. On peut écouter le rapport de Marina, ensuite on donne la parole à Sylvie.

Un chef de projet pour la HAS. - Je vous ai transmis le rapport de Marina. En quelques mots brefs, Marina était favorable à un remboursement qui corresponde aux critères d'inclusion de l'étude SOTERIA. Elle avait noté les mêmes réserves que Serge, notamment sur la tolérance, l'efficacité aussi, qui est bien mise en avant dans l'étude STELLAR et quelques éléments dans l'étude SOTERIA. Elle proposait un SMR important et une ASMR III.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je vais peut-être aller plus vite sur l'étude STELLAR parce qu'on l'a déjà vue en long et en large en travers, et on vient de la réentendre grâce à Serge. Ce que j'avais à dire sur cette étude, pour les points positifs, c'est que c'est une étude en double aveugle, multicentrique, sur 72 semaines, sur une maladie chronique. La randomisation était stratifiée sur le traitement de fond, bien que les bi- et trithérapies étaient dans deux strates différentes, je vous rappelle. Le bénéfice a été montré sur un critère de jugement principal qui montrait une différence en médiane qui était supérieure à la valeur minimale attendue cliniquement, même si le calcul d'effectif attendait un bénéfice moindre. Il y avait effectivement un bénéfice qui était montré sur six des sept critères hiérarchisés, dont deux qui incluaient des mesures de qualité de vie, un autre une espérance de survie sans événement dont on vous a montré les courbes, et qui marquaient surtout le bénéfice en faveur des changements de traitement. Mais même quand on les enlevait, puisque je crois que je ne sais plus quelle agence avait demandé de refaire l'analyse en enlevant les changements de traitement, la différence persistait.

Ce que je voyais comme point de limite à cet enthousiasme, c'était le fait que la population était différente de celle revendiquée ; que le critère principal était mesuré à S24 et non pas à S72, ce qui me semblait tout de même dommage pour un essai qui dure aussi longtemps ; qu'il y avait une gestion des données manquantes qui utilisait soit de l'imputation multiple, soit de l'imputation simple, notamment pour les sujets qui s'aggravaient ou qui décédaient, en leur attribuant des valeurs fantaisistes, puisqu'on considèrerait qu'ils avaient perdu 1 000 ou 2 000 mètres de distance parcourue en six minutes. J'avais montré que ça a influé tout de même la mesure de l'effet qui était une différence de médiane avec une estimation par paire, qui effectivement fait intervenir les valeurs de chaque sujet. Cette différence de médiane pouvait être possiblement estimée. J'ai toujours eu une difficulté à savoir si tout le monde comprend bien ce que c'est qu'une différence de médiane et ce que ça veut dire pour les patients traités. Enfin, il n'y avait pas d'effet sur la mortalité et une tolérance, on vous l'a répété, qui était augmentée en termes de survenue, notamment de vertiges.

Serge a mis en avant l'étude SOTERIA, étude d'extension en ouvert. Je rappelle qu'elle est non comparative et que tout ce que l'on nous montre comme effet en termes d'efficacité me semble tout de même sujet à précaution dans la mesure où on n'a pas de comparaison sur l'évolution naturelle en absence de traitement. D'autant plus qu'il y a un biais d'attrition. Comme l'a dit Serge, ceux qui avaient un stade IV sont décédés, donc ils ne sont plus dans les estimations de l'effet au cours du temps.

Enfin, on nous a donné une comparaison indirecte versus le sélexipag, l'UPTRAVI dont on a parlé tout à l'heure. C'est donné avec un objectif indicatif, dit-on, d'évaluer l'efficacité chez les HTAP de classe II-III. Ils utilisent une méta-analyse de Bucher qui, de façon simple et grossière, correspond à une méta-analyse en réseau simpliste. Comme vous le voyez, c'est un réseau qui n'a que trois molécules. On va comparer le sotatercept au sélexipag avec un ancrage commun sur une chimiothérapie qui n'est pas nécessairement strictement la même, mais on va considérer qu'elle agit de la même façon. Ça va utiliser les estimations d'effets

relatifs de chaque traitement versus le comparateur pour en déduire l'effet relatif de A versus B. C'est un peu ce qu'on a fait ce matin sur l'efficacité relative des vaccins haute dose versus simple dose par rapport à l'efficacité vaccinale versus l'absence de vaccin. C'est exactement pareil.

En termes de comparaison, sur le sotatercept, ils ont pris les données de l'essai dont on a parlé, STELLAR, et pour le selexipag, ils avaient trois essais, ils en ont exclu un parce que c'était des malades en première ligne, ils ont fait deux comparaisons indirectes, soit aux données de GRIPHON, soit aux données de l'essai de TRACE. Je les ai synthétisées dans ce tableau, vous voyez qu'il y a des différences entre essais, notamment sur les critères d'inclusion, sur les dates. L'essai GRIPHON est un essai très ancien puisque les malades ont été inclus il y a plus de dix ans. Les critères d'inclusion différaient en termes notamment de capacité des malades à marcher pendant six minutes. La mesure de l'évaluation sur ce test de six minutes a utilisé soit cet estimateur de changement de médiane, soit pour l'essai TRACE, une différence moyenne. Ce n'est pas tout à fait la même chose. D'autant plus que cela a été basé sur un modèle avec données répétées.

Ici, c'est une méta-analyse qui n'ajuste pas sur les différences entre les populations. Cela suppose premièrement que le comparateur est commun. Quand on regarde en détail, on s'aperçoit que le placebo était, on l'a vu pour STELLAR, avec une mono-, bi- ou trithérapie ; pour GRIPHON, ce n'était aucun traitement, un ou deux traitements ; et une bithérapie pour TRACE. Il y a des différences sur le comparateur qui sont complètement ignorées, tout simplement. Il n'y a pas de prise en compte des modificateurs d'effets ni des facteurs pronostiques. Pourtant, on nous montre un effet par rapport à la classe qui me semble possiblement, sans test d'interaction, suggérer une différence d'effet en fonction de la classe OMS.

Enfin, je vous ai mis les résultats en termes d'amélioration du stade OMS, globalement, en réunissant les deux études, ou en se faisant versus GRIPHON ou versus TRACE. On voit qu'en fonction des études, on peut avoir des résultats discordants notamment en fonction du critère de jugement. La modification sur le NT-proBNP n'est pas la même en fonction de l'essai qui est utilisé en comparaison.

Pour conclure, pour synthétiser rapidement mes conclusions. Les points positifs, c'est effectivement d'avoir tout de même tenté une comparaison indirecte sinon, on était simplement versus placebo en *add-on*. Ce sont des données sources qui sont de bonne qualité, puisque ce sont des données qui viennent d'essais randomisés et non pas de données observationnelles. Il y a tout de même un effet sur la diminution des aggravations. Les points négatifs, c'est premièrement la pertinence du comparateur. Je crois qu'on nous a rappelé qu'UPTRAVI a eu un SMR faible et une ASMR V. L'approche n'est pas ajustée, cela fait l'hypothèse que non seulement le comparateur est identique, mais qu'il y a un équilibre des populations sur les facteurs pronostiques de cette maladie et sur les modificateurs des effets. Ils auraient pu tout de même faire une MAIC qui aurait permis justement de prendre en compte ces facteurs d'hétérogénéité. De ce fait, il y a une hétérogénéité observée sur les années d'inclusion, sur les classes d'HTAP des malades, sur les mesures de critères de

jugement qui ont pu intervenir et biaiser ces comparaisons. D'autant plus qu'il y a des analyses multiples pour lesquelles, comme habituellement dans ce type de comparaisons indirectes, il n'y a aucune tentative de contrôle du risque d'erreur, sans compter qu'on n'est pas persuadé qu'il n'y a pas aussi un biais de *reporting*. Enfin, j'insiste sur le fait que le bénéfice est inconstant en fonction du critère de jugement qui est utilisé, et il apparaît relativement de faible taille. Il y a un effet sur la baisse des aggravations, mais nous en avons déjà parlé précédemment, il n'y a pas d'effet sur l'amélioration. Cela a l'air d'être un traitement qui évite l'aggravation sans améliorer de façon spectaculaire les malades. Le saut quantique me semble effectivement un peu éloigné, Serge.

M. KOUZAN.- Je voulais juste rajouter à Sylvie qu'ils ont pris dans la comparaison le plus faible. Ils ont pris le maillon le plus faible dans le panel qu'ils avaient à leur disposition.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci. Je vois une question de Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Oui, parce que c'est toujours un plaisir de vous entendre et de vous poser des questions. Dans la suite de vos discussions, je m'interroge sur le critère de jugement. L'*European Medicines Agency* avait laissé une libéralité très forte dans un document qui est ancien, qui date de 2009. Tu l'as dit Serge, c'est une maladie qui est préoccupante, mais tout de même dont le pronostic global, elle a été considérablement améliorée par l'ensemble des thérapeutiques que tu as listées. C'est ce qui fait que très probablement la mortalité n'est plus un critère atteignable à cause des *switches* qui sont réalisés en l'absence de réponses, et tant mieux pour nos patients. Après, on se retrouve avec des critères composites non validés par les agences de régulation, dont les effets traitements sont de direction ou de tailles différentes. Cela revient à se dire : comment on crée ce composite ? Comment on obtient d'ailleurs les événements indépendamment dans chacun des sous-critères, parce qu'on a du mal à les voir ? Quelle est la bonne pertinence pour nos patients sur le critère de jugement ? Là est ma question.

M. KOUZAN.- Il y a en un *position paper* il y a quatre ou cinq ans de la communauté HTAP qui plaidait pour sortir du tout TM6, et pour arriver à ces critères composites. Les critères composites qui ont été utilisés font partie des recommandations de ce *position paper*. Sur la diapositive que j'ai montrée des événements cliniques, il y a d'un côté l'amélioration de la partie biologique du critère composite, mais il y a eu aussi un focus sur les critères purement cliniques, c'est-à-dire mort ou aggravation par hospitalisation, ou intensification du traitement. Et là, on voit qu'il y a un effet pertinent.

Je pense, Jean-Christophe, que ce dossier est peut-être le premier où il y a quelque chose au-delà du TM6. L'industriel est en cours de réalisation d'un essai où le critère primaire va être justement ces critères de morbidité, mort ou aggravation. Personnellement, pour répondre à ta question, je pense que ce dossier est plus robuste, même si malheureusement, ils n'ont pas pris le critère de morbidité comme primaire. Je pense qu'ils ont eu peur de sauter le pas, mais il y a tout de même une certaine robustesse de ces critères qui répondent un peu au *position paper* publié il y a quatre ou cinq ans.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je comprends, c'est plus correct. Tu considères que le critère avec TM6-BNP est évidemment un grand pertinent pour l'opération que celui qui existait après.

M. KOUZAN.- Oui et non, parce que quand tu peux marcher plus longtemps, tu peux monter plus d'escaliers, tu as moins d'essoufflement. La dyspnée est un phénomène majeur, surtout chez des femmes de 50, 60 ans. Il ne faut pas non plus jeter le TM6 aux orties, même si l'amélioration semble minime, on parle de 30, 40 mètres.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est le BNP qui m'interroge, le NT-proBNP en l'occurrence, un critère biologique.

M. KOUZAN.- Il baisse de manière pertinente.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est la pertinence pour nos patients, c'est mettre un critère biologique dans un critère composite. Tu as TMC, modification de NT-proBNP, plus un critère clinique pertinent. Tu as un autre où tu n'as que des critères cliniques, je dirais qui soient pertinents pour les patients.

M. KOUZAN.- Le NT-proBNP est tout de même directement lié à la réaction du ventricule droit qui est en surcharge. C'est un critère qui est très cousin germain d'un critère d'échographie. Ce que je raconte est sûrement un peu faux, voire très faux, mais le critère NT-proBNP ne me choque pas.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Entendu.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Mathieu.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Je rebondis là-dessus. Le critère de temps à l'aggravation clinique était bien inclus dans la hiérarchie de contrôle du risque alpha global ? Sylvie tu confirmes.

J'avais une petite question pour Serge, plus sur le positionnement du médicament dans la stratégie, notamment par rapport au libellé de l'AMM qui dit dans le but d'améliorer la capacité à l'effort. Je voulais savoir en pratique, c'est quoi chez les patients insuffisamment contrôlés ? Comment ils l'ont défini ? Y a-t-il de la trithérapie, de la bithérapie, mais si c'est bithérapie, quid du selexipag dans la stratégie ? Ce n'est pas complètement clair pour moi.

M. KOUZAN.- Oui, tout tourne autour de l'évaluation. C'est la diapositive où il y a le tableau avec les colonnes vert, jaune et rouge, au tout début de l'exposé, en fonction de tous ces considérants. Dans tout ça, il y a de la clinique, en parlant de syncope, etc., mais quand on a une syncope, on est grave, il y a du test de marche de six minutes, il y a aussi le test à l'effort maximal, et il y a les biomarqueurs. En fonction de ça, il va y avoir une agressivité thérapeutique qui va être déterminée. D'ailleurs il y a eu un essai qui s'appelle AMBITION qui a comparé mono versus bithérapie d'emblée, et qui est sorti positif il y a quatre, cinq ans. Maintenant, on fait une bithérapie quasiment d'emblée pour tout le monde.

Le sotatercept arrive sur une problématique pour laquelle ce qu'on a actuellement ne règle absolument pas le problème. On est toujours dans une problématique où il y a soins palliatifs, transplantation pulmonaire. La tendance va être très rapidement, et j'en ai récemment rediscuté avec les leaders internationaux, de mettre une trithérapie aussi précocement que possible. Justement si l'ambition de ce médicament, c'est d'éviter l'épaississement pseudo tumoral, je ne sais pas si je réponds bien à la question, mais il va y avoir une évolution dynamique assez rapide dans les années à venir pour incorporer le sotatercept aussi tôt que possible.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Pour aller dans le même sens que la question précédente, penses-tu, Serge, qu'il faut que nous fassions un SMR miroir pour la monothérapie puisque le laboratoire demande de bi ou trithérapie ?

M. KOUZAN.- Le chef de projet m'avait posé la même question. Je suis très confortable de ne plus être décisionnaire là-dessus. Le miroir insuffisant en monothérapie, c'est clair qu'on n'a pas de data, donc c'est logique. Après, au-delà de la monothérapie, et d'ailleurs, ça rejoint le libellé et l'AMM, laisser le libre choix de la bi- ou de la trithérapie, quelle que soit l'association, je ne sais pas. En gros, pour répondre à la question, miroir, oui, pourquoi pas, puisque de toute façon, on n'a zéro data sur la monothérapie.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Tu dis qu'en monothérapie, les patients, il n'y en a pas.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y en a quelques-uns dans l'essai, tout de même, puisque dans le *forest plot* qu'ils nous donnent, ils le montrent.

M. KOUZAN.- ... Oui, il y en a quelques-uns. La colonne verte n'est pas inexistante, mais on met un traitement et on les voit quelques semaines après. S'ils sont stables, tant mieux, mais s'ils ne sont pas stables, très rapidement on passe à la bithérapie. Et aussi, l'étude AMBITION ayant montré que c'était mieux de faire bithérapie d'emblée, la monothérapie initiale va devenir anecdotique.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et pourquoi, dans l'essai, ils ont mis ensemble les mono- et les bithérapies versus la trithérapie ? Parce que la strate de randomisation, c'est ça, les bi ne sont pas avec les trithérapies.

M. KOUZAN.- L'essai a été élaboré avant les résultats d'AMBITION. Il a été élaboré avant que la bithérapie montre sa supériorité sur la monothérapie d'emblée.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On peut aussi parfaitement rester sur l'AMM en tant que telle.

M. KOUZAN.- Oui, qui est assez large et qui autorise ce que l'on veut du moment que c'est plus qu'un médicament.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Il y a d'autres questions ? Serge, encore une fois, merci et on te dit à la prochaine.

M. KOUZAN.- OK, à la prochaine et bonne fin de réunion.

(Serge Kouzan quitte la séance)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Le chef de projet veut rajouter quelque chose ?

Un chef de projet pour la HAS.- Je veux bien ajouter que les patients en monothérapie sont tout de même en très faible nombre dans l'étude. Aujourd'hui, il y en a très peu. J'échange avec Marina, qui me dit qu'il y a très peu de patients qui sont en monothérapie. Les recommandations européennes recommandent une bithérapie d'emblée, une bi- ou tri. Il n'y a que les recommandations françaises qui sont maintenant toutes anciennes et qui recommandent dans certains cas une monothérapie. Effectivement, on pourrait faire un libellé du SMR dans l'ensemble de l'indication de l'AMM.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Charlotte, penses-tu qu'on peut d'emblée discuter dans l'indication de l'AMM et rester dans le périmètre de l'indication de l'AMM ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui, tout à fait. C'est dans la mission de la CT que de se positionner dans l'AMM, c'est tout à fait une possibilité pour vous. Si vous jugez que les patients pourraient y trouver un bénéfice.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est ce qu'on a entendu.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Le fait qu'on n'a pas de données dans cette population, ce n'est pas gênant ?

Un chef de projet pour la HAS.- Dans l'étude, c'est normal d'avoir que 4 % de population, ce qui représente environ ce qu'il y a en pratique. Il y a très peu de patients aujourd'hui qui sont en monothérapie, c'est difficile de dire qu'on n'a pas de données, parce que c'est difficile d'en avoir, de toute façon. C'est une mini-population.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je propose qu'on vote dans l'ensemble du périmètre de l'AMM. Dans la réflexion du bureau, on était pour un SMR important et plutôt pour une ASMR IV sans ISP, mais je vous laisse le soin de votre vote personnel : ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Et si je n'ai pas fait d'erreur, vous avez voté à l'unanimité pour pas d'ISP, un SMR important et une ASMR de niveau IV.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est : pas d'ISP, SMR important et ASMR IV.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Michel, peut-on adopter sur table WINREVAIR ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, absolument. Il n'y a pas d'opposition, au contraire.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

minorité3

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire