



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 14 mai 2025

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations 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.

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à WINREVAIR qui est une audition.

(Gwendoline Boyaval, Professeur Marc Humbert, Docteur Loïc Perchenet rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames de MSD. Merci de vous joindre à nous pour cette réévaluation, cette audition de WINREVAIR. Le dossier va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes précises de présentation. Je mettrai une petite sonnerie. Ensuite, nous aurons 10 minutes tout aussi précises de discussion.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. WINREVAIR, c'est du sotatercept. La Commission a adopté le 26 mars un avis favorable pour cette spécialité qui est indiqué en association à deux traitements d'hypertension artérielle pulmonaire chez les patients, adultes, en classe fonctionnelle II et III dans le but d'améliorer la capacité d'effort. La Commission a rendu un SMR important dans l'indication de l'AMM, pas d'ISP et une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique qui comprend l'ensemble des comparateurs cliniquement pertinents. Le laboratoire sollicite une réévaluation à la hausse de cette ASMR.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. C'est à vous.

M^{me} BOYAVAL.- Très bien. Bonjour à tous. Bonjour mesdames et messieurs les membres de la Commission de la transparence. Merci de vous accueillir aujourd'hui. Je suis directrice du département Accès chez MSD France et je suis accompagnée aujourd'hui par le professeur Humbert, qui est coordinateur du centre de référence de l'hypertension pulmonaire au Kremlin-Bicêtre, ainsi que du docteur Loïc Perchenet, qui est directeur médical Europe chez MSD.

Comme l'a dit le chef de projet, nous sommes ici pour discuter du projet d'avis CT qui attribue une ASMR mineure, une ASMR de niveau IV à WINREVAIR. Selon votre doctrine, une ASMR IV indique un progrès thérapeutique de faible ampleur par rapport au traitement existant. Nous sollicitons aujourd'hui cette audition pour vous apporter tous les éclairages à même vous permettre de réapprécier ce niveau d'ASMR en niveau d'ASMR III. Nous allons revenir pour vous éclairer sur votre évaluation sur l'apport de WINREVAIR dans l'hypertension artérielle pulmonaire, pathologie qui est peu connue. Le professeur Humbert, qui est chercheur et clinicien dans l'HTAP, va revenir sur les critères constitutifs de l'ASMR pour vous donner son avis pertinent de clinicien.

Tout d'abord, l'HTAP est une maladie rare, grave et évolutive, malgré les traitements existants le plus souvent utilisés en association thérapeutique. Ensuite, la méthodologie de notre étude est une méthodologie robuste. C'est une étude de phase III qui est randomisée en double aveugle, avec des critères de jugement pertinents dans cette pathologie et hiérarchisé, ce qui garantit la robustesse des résultats. Enfin, le bénéfice clinique, on peut le qualifier d'inédit puisque c'est la première fois que dans une population de patients lourdement traités en bithérapie et en trithérapie que nous démontrons un bénéfice clinique significatif et cliniquement pertinent.

Je cède maintenant la parole au clinicien, au Professeur Humbert, qui va partager avec vous les résultats de cette étude de phase III.

M. HUMBERT.- Merci beaucoup. Bonjour à toutes et à tous. Merci de m'accueillir à la Commission. Comme l'a indiqué Gwendoline, je suis coordinateur du Centre de référence de l'hypertension pulmonaire à l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris et directeur de l'Unité de recherche sur l'hypertension pulmonaire à l'INSERM et à l'Université Paris-Saclay. J'ai des liens d'intérêts avec les laboratoires développant des innovations thérapeutiques dans l'hypertension pulmonaire et en particulier, pour ce qui nous concerne aujourd'hui, avec Merck MSD.

Comme on l'a déjà évoqué, on parle d'hypertension artérielle pulmonaire, une forme rare d'hypertension pulmonaire qui est grave, qui est fortement invalidante et qui est évolutive malgré tous les traitements actuellement disponibles. On insiste toujours sur le fait que l'hypertension artérielle pulmonaire touche des patients de tous les âges de la vie. Mais quand on regarde les registres, ce sont des patients jeunes, l'âge moyen est encore à 55 ans.

C'est une maladie qui, dans cette population, est particulièrement invalidante avec une interaction négative dans toutes les activités de la vie quotidienne, en particulier les activités physiques. Cela retentit sur la vie personnelle, familiale et sur le travail, beaucoup de nos patients sont en incapacité.

Cette maladie, malgré les traitements actuels qui sont nombreux, a une évolution inexorable avec de nombreuses hospitalisations, environ deux par an et par patient, et une médiane de survie en 2025 qui est à sept ans. On considère dans notre réseau de références que le besoin médical est important, il faut qu'on développe de nouvelles stratégies thérapeutiques pour améliorer l'évolution de la maladie, la qualité de vie, la tolérance à l'exercice et l'insertion sociale de nos patients.

Dans le cadre de la vie du médicament sotatercept, on a au niveau des centres experts une autorisation d'accès précoce et nous avons dans notre réseau plus de 180 patients traités. C'est un chiffre important qui nous permet d'avoir une sensation claire de la valeur additionnelle de ce traitement dans l'arsenal thérapeutique.

Vous connaissez bien le dossier, donc je ne vais pas vous parler de l'ensemble des médicaments d'hypertension pulmonaire. L'hypertension pulmonaire est une maladie rare, mais qui a beaucoup intéressé les chercheurs translationnels en médecine, du laboratoire à la clinique, avec des beaux travaux de biologie et des beaux travaux de recherche translationnelle avec de très nombreux essais de phase III. Ici, dans cette frise historique, je voulais juste insister sur les jalons majeurs. Le premier jalon, c'est bien sûr le premier médicament mis en place, la prostacycline intraveineuse. Elle a été approuvée en 1998 avec une importante efficacité chez des patients qui, par ailleurs, n'avaient pas de solution thérapeutique, avec un effet sur la tolérance à l'effort et un effet sur la survie.

Ensuite, il y a eu des médicaments oraux qui ont été développés, antagonistes des récepteurs de l'endothéline, inhibiteurs de phosphodiesterase de type 5, stimulateurs de la guanylate

cyclase. Tout cela a été très intéressant, principalement développé chez des patients naïfs de traitement, avec un effet sur le test de marche.

Ensuite, en 2017, la première prostacycline, ou moins agoniste du récepteur de la prostacycline, approuvée, dans un essai thérapeutique de grande ampleur. Cette fois-ci, pour la première fois, c'était avec une majorité de patients traités, mais avant tout par des monothérapies et des bithérapies, et seulement 20 % de patients naïfs. Vous voyez que le critère secondaire du test de marche était moins important. C'est bien connu, plus on a de traitement de fond, plus l'importance de l'amélioration de la tolérance à l'effort est faible.

Voici comment nous, les cliniciens, positionnons les innovations thérapeutiques disponibles et approuvées en Europe. C'est un résumé très schématique des recommandations européennes qui ont été publiées il y a deux ans. J'étais dans le comité d'organisation de ces recommandations. Quand la maladie HTAP est diagnostiquée, on commence avec une combinaison de thérapeutiques a priori par voie orale chez les malades qui sont les moins graves. Ceux qui ont un haut risque de mortalité à un an, on n'hésite pas à commencer par une trithérapie d'emblée avec deux thérapeutiques orales et une prostacycline parentérale. Ensuite, ce qui est très important, c'est que, puisqu'on a de nombreuses solutions thérapeutiques et la transplantation pulmonaire chez les malades qui sont réfractaires au traitement, on réévalue toutes les 24 semaines les patients avec des outils d'évaluation qui sont bien approuvés, des outils de détection du risque de mortalité à un an. Si la réponse est insuffisante, on adapte et on essaie d'améliorer le risque de mortalité à un an.

Ici, les études sur le sotatercept sont positionnées dans le cadre des connaissances actuelles. On a un nouveau médicament qui cible une nouvelle voie qui est dérivée directement des recherches de laboratoires fondamentaux. Elles montrent que la superfamille du *transforming growth factor beta* est très importante dans la genèse et l'entretien de l'hypertension artérielle pulmonaire. Donc cibler un membre de la famille du TGF-beta, en l'occurrence l'activine, devrait aboutir à une amélioration additionnelle, en plus des traitements actuellement disponibles.

Il y a une famille d'essais de phase III, après l'essai de phase II qui a démontré une amélioration des résistances vasculaires pulmonaires en traitement additionnel. Ici, on a trois essais de phase III et aujourd'hui, on parle de STELLAR qui est un essai pivot. Vous l'avez vu dans le dossier. C'est un médicament, le sotatercept, qui est appliqué chez des patients en classe fonctionnelle II ou III de l'OMS et qui sont tous prétraités et, pour la plupart d'entre eux, prétraités par bithérapie ou monothérapie. Dans cette famille d'essais thérapeutiques, il y a 943 patients inclus, dont 7 % en France. Il y a aussi un essai d'efficacité et surtout de sécurité à long terme qui s'appelle SOTERIA. Tous les patients qui complètent les études de phase III passent dans l'étude SOTERIA pour avoir un enrichissement de notre connaissance des effets secondaires et de la tolérance du produit.

Voici l'étude STELLAR de façon, encore une fois, très schématique, mais je voulais insister comme clinicien sur le fait que c'est la première et la seule étude de phase III, de supériorité, randomisée en double aveugle, chez des patients qui sont déjà lourdement prétraités. C'est-à-dire que 96 % sont sous bithérapie ou trithérapie et 39,9 % d'entre eux ont une prostacycline

parentérale. La demande des patients, la demande des chercheurs et cliniciens, c'est d'avoir la démonstration d'un traitement additionnel chez des patients qui sont lourdement prétraités, et qui ont très peu d'options thérapeutiques après cette phase initiale de traitement.

Vous voyez que l'étude est simple, randomisée, double aveugle, contrôlée, avec une stratification pour les classes II et III, et une stratification pour monothérapie, bithérapie ou trithérapie. La moitié des malades sont sous sotatercept plus traitement standard, l'autre moitié sous placebo plus traitement standard, une durée d'évaluation du critère principal, qui est le test de marche de six minutes à 24 semaines, aligné avec les recommandations européennes.

Le résultat de ce critère principal dans cette étude est important : 40,8 mètres chez des malades qui, encore une fois, sont lourdement prétraités, avec, dans notre historique, la connaissance que plus on est prétraité, plus la marge d'amélioration du test de marche est limitée, au moins avant cet essai thérapeutique. Vous voyez ici que le groupe placebo était plat, il n'y a pas de détérioration dans le groupe placebo et il y a une amélioration dans le groupe actif. Ce n'est pas une amélioration relative par déclin sous placebo, mais c'est une amélioration relative réelle par amélioration sous traitement. Pour nous, les cliniciens, des améliorations de 40,8 mètres, ce sont des améliorations que l'on considère importantes, significatives et ressenties par le patient.

Voici comment on se positionne dans l'histoire. On est là pour la première fois chez des patients exclusivement prétraités et pour la majorité en trithérapie, avec un effet inédit sur le test de marche. Si vous comparez l'autre étude, juste à gauche, sur l'UPTRAVI, vous avez des malades qui sont prétraités, mais une amélioration beaucoup plus importante sur le test de marche et avec une amélioration qui nous semble pertinente.

Ici on a le profil des autres critères qui étaient hiérarchisés. Je ne vais pas vous dire en détail tout cela parce que vous avez le dossier, mais vous voyez qu'il y a une amélioration fonctionnelle, une amélioration hémodynamique, une amélioration de la morbi-mortalité et une amélioration de la qualité de vie. Pour nous, les cliniciens, c'est vraiment important de voir que les patients atteignent plus souvent le faible risque, qui est vraiment un objectif thérapeutique. Ils diminuent leur pression, ils améliorent leur biomarqueur et ils ont un délai de survenue du premier évènement d'aggravation clinique ou de décès réduit de 84 %. Deux des trois facteurs d'évaluation de la qualité de vie sont améliorés.

Le profil de tolérance est favorable. On a l'habitude maintenant d'utiliser ce traitement. Vous voyez qu'il y a des effets secondaires. Il y a des effets secondaires hématologiques avec des thrombocytopénies et des augmentations de l'hémoglobine dont on a l'habitude et que l'on manage au quotidien de façon simple ; et des effets secondaires rapportés avec une incidence de plus de 5 %, en particulier en clinique, les saignements de nez et les télangiectasies. Vous voyez que les évènements indésirables graves sont de 22 % sous sotatercept et 27 % sous placebo, avec un arrêt de traitement pour EIG de 2 % contre 5 %, et un EIG conduisant au décès 1 % versus 4 %.

Concernant le profil dans l'étude SOTERIA. On a un maintien du profil de tolérance favorable et du bénéfice clinique avec sur le plan de la tolérance, pas de nouveaux événements indésirables identifiés dans l'étude SOTERIA. On a une confirmation de profil de tolérance favorable et l'efficacité se maintient avec des patients qui peuvent diminuer ou arrêter leur prostacycline.

Cette diapositive résume le sentiment du médecin que je suis. C'est un progrès sans précédent dans la prise en charge de l'hypertension artérielle pulmonaire chez des patients prétraités. Nouveau mécanisme d'action, c'est le premier traitement biologique de l'hypertension pulmonaire. C'est la première fois qu'on a un bénéfice clinique chez des patients qui sont en trithérapie, en bithérapie, une tolérance qui est favorable. Pour nous, cela semble être clair que ce sera un traitement de première intention chez des patients qui sont en classe fonctionnelle II ou III, en ajout bien sûr d'un traitement standard.

Je passe la parole au laboratoire pour conclure.

M^{me} BOYAVAL.- Merci, Professeur Humbert. Pour conclure, de notre point de vue, en nous appuyant sur la doctrine de votre Commission, considérant les éléments constitutifs de l'ASMR, il nous semble justifié de revendiquer une ASMR de niveau III. Pourquoi ? Premièrement, sur le niveau de preuve, comme vous l'a présenté le Professeur Humbert, la qualité de démonstration respecte les plus hauts standards de la HAS. Une étude en double aveugle, une étude avec des critères de jugement principaux et secondaires qui sont ceux qui sont attendus dans la maladie par le clinicien, avec un contrôle strict du risque alpha qui permet de conclure de façon très robuste. Ensuite, le délai d'évaluation à la semaine 24, qui a été l'objet de la discussion lors de votre première évaluation, ce délai est conforme aux recommandations européennes.

Deuxièmement, la pertinence clinique de l'effet, le bénéfice est, comme l'a dit le Professeur Humbert, est inédit. C'est la première fois que nous avons, pour des patients traités par bithérapie et par trithérapie, une supériorité statistiquement significative et une amélioration cliniquement pertinente. Le Professeur Humbert a bien insisté sur ce point. Ce n'est pas un déclin, c'est une amélioration du bénéfice, tant sur le test de marche, critère pertinent pour les cliniciens, tant sur le gain en termes de morbidité, le tout associé à un gain de qualité de vie, tout en maintenant un profil de tolérance favorable. Ce bénéfice additionnel est d'autant plus important dans le contexte grave et évolutif de cette maladie, où, comme l'a dit le Professeur Humbert, le besoin médical des patients lourdement prétraités reste important.

Enfin, nous nous permettons de souligner que cette demande d'un niveau d'ASMR III est en cohérence avec l'évaluation des autres médicaments dans cette pathologie, notamment TRACLEER, qui a également fait l'objet d'une ASMR III. Par conséquent, voilà pourquoi nous soumettons aujourd'hui une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique.

Nous vous remercions pour votre écoute et nous sommes à votre disposition pour répondre aux questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci à tous les deux. Je vais passer la parole à la CT avec Jean-Christophe Lega.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Bonjour à tous. Merci beaucoup à Monsieur Humbert pour votre présentation que j'ai beaucoup appréciée. Je suis un interniste en médecine vasculaire, mais je me suis intéressé à la méthodologie des critères de jugement utilisés dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Je voulais vous poser une question par rapport à ça. Le premier critère dans la hiérarchie inclut à la fois de la biologie et des critères cliniques qui sont plus pertinents pour les patients et les prescripteurs. Je peux avoir votre avis par rapport à ça, pourquoi mélanger de la biologie et des critères plus pertinents ?

La deuxième question : le laboratoire soutient l'amélioration de la morbi-mortalité. On a un critère composite secondaire dans la hiérarchie extrêmement large. On comprend parfaitement la pertinence pour les patients, mais qui ne répond pas à la problématique habituelle de la validation des critères composites, la fréquence des événements, le poids clinique de tous les événements. Évidemment, la mortalité n'est pas la même chose qu'une septostomie atriale qui n'est pas la même chose qu'une dégradation, avec des effets traitements qui sont très variables. J'ai bien conscience, fort heureusement pour nos patients, que la mortalité n'est plus un critère atteignable dans un essai, vu la fréquence de cette maladie rare, mais je pense que ça méritait tout de même un commentaire de votre part, vous qui connaissez bien le sujet.

M. HUMBERT.- Merci beaucoup pour la question qui est très pertinente. Premièrement, dans l'étude STELLAR, le critère principal est unique. C'est un test de marche de six minutes. Le mélange de critères biologiques et de critères cliniques est dans la hiérarchie d'analyse des patients.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je parle du composite, Monsieur Humbert.

M. HUMBERT.- Quand on regarde le critère composite qui descend assez bas dans la liste de la hiérarchie, il y a effectivement plusieurs critères qui sont soit très lourds, comme la mortalité. Comme vous l'avez souligné, c'est très difficile et ce n'est peut-être pas éthique de laisser les patients dans des études jusqu'à ce que mort s'ensuive en 2025. D'autre part, dans les critères composites qui ont été étudiés, il y a effectivement des analyses de tests de marche, de traitements associés, biologiques, etc. Mais il n'y a pas, pour moi, de problème particulier dans la hiérarchisation parce que nous atteignons le critère de morbi-mortalité après une série de critères positifs. Le laboratoire a positionné les critères secondaires dans un ordre assez rationnel, avec des critères cliniques, avec des critères hémodynamiques, avec des critères *outcome*, d'évolution, et avec des critères de qualité de vie. Par exemple, on ne met jamais le critère BNP en critère principal, par contre le BNP, lorsqu'il décline dans la vie quotidienne chez nos patients, c'est tout de même un marqueur très associé avec l'évolution en long cours. Ensuite, le critère de morbi-mortalité qui a été utilisé dans l'étude STELLAR est bien validé. Mais bien sûr, l'étude STELLAR est une des trois études de phase III.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Monsieur Humbert, je ne pense pas qu'il soit validé. Je crois qu'il est utilisé de manière homogène d'un essai à un autre essai, mais je n'en ai jamais eu...

C'est un panel d'experts qui s'est réuni qui a proposé de créer un composite sur la pertinence des événements, mais comprenez que le composite, c'est la fréquence d'événements qui doit être homogène, l'effet des traitements qui doit être homogène, et le poids des événements qui doit être normalement à peu près homogène. Juste pour conclure, la morbi-mortalité est plus près des données que de dire qu'il y a une réduction, ce qui est tout à fait louable, de la morbidité, mais pas de la mortalité, parce qu'on ne peut pas conclure sur la mortalité.

M. HUMBERT.- Je suis d'accord.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Mais le poids de la mortalité dans l'évaluation du composite est faible, fort heureusement.

M. HUMBERT.- Je comprends mieux la question. Effectivement, vous avez raison. Les experts se sont réunis et l'agence européenne a endossé le critère de morbi-mortalité. C'est tout de même important. C'était pour nous un jalon important.

Ensuite, sur la morbi-mortalité les patients de l'étude STELLAR ont un faible risque de mortalité à 24 semaines ou à un an. Il y a d'autres études comme je le disais, phase III, ZENITH chez des patients à haut risque de mortalité qui vient de sortir dans le *New England Journal of Medicine* et qui devrait probablement être transmise à l'agence sous peu. Une autre étude qui s'appelle HYPERION, sur des malades moins sévères, mais qui a aussi un *outcome* qui est mesuré en critère principal. Merci pour vos commentaires.

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

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais revenir aussi sur le choix du critère de jugement principal, pour deux raisons. D'une part, vous avez insisté sur le fait que c'est une maladie grave avec un risque de mortalité à un an qui était élevé. Je voulais rappeler que la population incluse incluait des malades de classe II qui me semblent sûrement moins graves, comme on le voit sur le nombre de décès dans le critère composite. Vous avez choisi un suivi d'évaluation de ce critère à six mois, à 24 semaines, ce qui me semble assez court pour une maladie chronique. En plus, vous avez utilisé comme mesure des faits sur la population une différence de médiane. Vous l'avez interprétée après comme un effet individuel. Je rappelle qu'une médiane, c'est l'effet observé chez 50 % des patients. Les 40 mètres que vous nous montrez comme un effet important concernant au mieux la moitié des patients. Si je regarde même l'intervalle de confiance, la moitié des malades n'ont amélioré leur test de marche que de 27 mètres. Par rapport à l'attente clinique pour ces malades, n'aurait-il pas été pertinent d'utiliser un autre critère de jugement principal ou mesurer plus tardivement ou avec une mesure d'effet différente ?

M. HUMBERT.- Je vais peut-être commencer, il y a peut-être des gens du laboratoire qui doivent s'exprimer là-dessus. Sur le critère principal, toute ma vie, c'est l'hypertension pulmonaire, donc on y travaille beaucoup. Bien sûr, le test de marche de six minutes, c'est le test de référence dans cette maladie, avec un effet plafond qui a été bien documenté chez

des patients lourdement prétraités, comme c'est le cas dans l'étude STELLAR. C'est vrai que là, avoir un tel effet chez des malades prétraités, c'est réellement inédit pour nous, les cliniciens.

Ensuite, que veut dire : une amélioration de 40 mètres ? Il y a eu plein d'essais qui ont été faits sur la valeur minimale prédictive d'un bon résultat. C'est sûr que c'est autour de 33 mètres. C'était à l'époque où il n'y avait pas de traitement associé, et c'est quelque chose qui n'avait jamais été atteint récemment.

Ensuite, vous avez raison, il y a des analyses, il y a des décisions prises au moment où les laboratoires décident de faire leurs essais de phase III. Il y a l'essai pivot, ensuite les autres essais qui vont soutenir la revendication de valeur ajoutée du traitement. Je voulais vraiment insister sur le fait que nous, nous avons été engagés avec les patients dans le développement d'une innovation. Il y a d'autres essais qui sont vraiment en critère principal *outcome*. Là, c'était un critère secondaire, mais hiérarchisé. Vous avez tout de même un effet sur l'*outcome*.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais surtout revenir sur la taille de l'effet. Vous n'avez pas bien répondu sur la taille de l'effet, d'autant plus qu'il pouvait y avoir une surestimation possible, vu la façon dont vous avez géré les données manquantes qui étaient plus fréquentes dans le groupe contrôle d'ailleurs.

M. PERCHENET. - Si je peux me permettre de répondre à cette question. Je suis directeur médical à l'Europe pour MSD. Oui, c'est vrai que les règles d'imputation pour les valeurs manquantes ont pu affecter le résultat du critère principal, mais on a fait des analyses de sensibilité, notamment pour la publication de l'étude au *New England Journal of Medicine*. On a exclu pour les patients qui étaient morts, et on a imputé pour les patients avec des valeurs manquantes la moyenne du changement de l'étude. Dans ces conditions, on retrouve un effet traitement d'environ 37 mètres qui est consistant avec l'effet traitement observé sur l'analyse principale.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Là encore, il y a des hypothèses derrière ces méthodes d'imputation. Appliquer la moyenne à des gens qui sont décédés, c'est sûrement tout à fait correct...

M. PERCHENET. - On a même exclu les gens décédés de cette analyse.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Oui, mais il n'en demeure pas moins que par rapport à vos demandes sur l'ASMR, la taille de l'effet nous semblait plus que modeste dans cette étude.

M. HUMBERT. - Je vais vous répondre sur la modestie de l'effet. Dans les centres de référence, on suit tous nos malades, toutes les 30 à 50 semaines par test de marche. Des améliorations de cette amplitude sont considérées comme importantes. On a des patients qui sont réellement avec une amélioration dans leur qualité de vie, comme vous l'avez vu dans les critères secondaires un peu plus bas dans la liste. Pour moi, 12 mètres, 15 mètres, je n'en doute pas, cela ne veut pas dire grand-chose. 40 mètres ou même 37 mètres après analyse,

pour le clinicien, pour le patient, il y a un effet qui est ressenti et qui va se traduire par des bénéfices.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous n'avez pas répondu non plus au fait qu'on l'a évalué à 24 semaines, alors que la durée de l'étude était beaucoup plus longue. C'est aussi quelque chose qui nous a gênés dans cette évaluation d'analyse à un point assez précoce.

M. HUMBERT.- Pour nous, encore une fois, les recommandations européennes, c'est 24 semaines, l'évaluation après toute intervention thérapeutique. C'est comme ça que la pratique s'est installée. On sait qu'à ce moment-là, on a des données qui sont informatives, parce que c'est là tout le problème, c'est être informatif. Le critère principal est à 24 semaines. C'est seulement les *outcomes* qui sont prolongés tout au long de l'étude. L'analyse systématique des critères à 24 semaines, c'est quelque chose de très traditionnel dans notre milieu. C'est même dans les autres essais parfois faits à 12 ou 16 semaines, ce qui est vraiment court, surtout quand on voit ce que l'on a accumulé comme connaissance avec tous les registres disponibles dans le monde. 24 semaines, c'est une période qui nous permet confortablement de dire que le patient a une modification.

M^{me} BOYAVAL.- Je me permets de rajouter que dans l'EPAR, il y a la donnée à 60 semaines, Madame Chevret, qui montre 47,4 dans le bras sotatercept versus 4,3 mètres dans le bras standard, soit un différentiel de 43 mètres. C'est la conclusion de l'EPAR dans un tableau, la donnée à 60 semaines est mentionnée.

M. PERCHENET.- Les patients sont maintenant suivis dans l'étude long terme en ouvert, où ces 40 mètres d'amélioration sont maintenus au cours du temps à un an et voire à deux ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Le temps imparti est terminé. Merci de vos présentations et de vos réponses à nos questions. Merci à tous.

(Gwendoline Boyaval, Professeur Marc Humbert, Docteur Loïc Perchenet quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je voulais discuter avec vous de la quantité d'effets. Le test de marche de six minutes, ce n'est pas complètement évident. On ne connaît pas bien les patients ou cette maladie, même si je rejoins l'avis peut-être de Monsieur Humbert. Ce qui paraît plus simple dans la liste, c'est la survie sans aggravation, qui a un effet composite, qui associe décès, avec les limites. Il y a un décès dans chaque bras, fort heureusement, le recours à la transplantation, l'initiation d'un traitement par prostacycline en augmentation. C'est un traitement qui est assez lourd, injectable, vous l'avez entendu. L'hospitalisation pour détérioration de l'HTAP, c'est-à-dire que les patients ne vont pas bien. Là, on a un *hazard ratio* à 0,16. Si on était dans le domaine de la vaccinologie, on dirait que c'est une efficacité à 84 %, ce qui en thérapeutique est beaucoup en taille d'effet. Je ne sais pas quel était votre avis, mais ce n'est pas habituel en thérapeutique générale de voir un *hazard ratio* aussi bas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mathieu.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- Je suis assez d'accord avec le commentaire de Jean-Christophe, c'est une amplitude d'effets qui paraît importante. C'est vrai que cette ASMR, il faut aussi la mettre en perspective par rapport aux ASMR des autres traitements de la maladie. Finalement, c'est vrai qu'en revoyant la frise, on se dit que peu d'essais ont fait l'effort d'avoir des plans de développement aussi ambitieux. Finalement, avec des résultats, je trouve aussi avec une amplitude d'effets importante. Même si je suis complètement d'accord avec toutes les limites qui ont été apportées, il y a peut-être une surestimation de cette taille d'effets qui est liée aussi à des limites méthodologiques. Malgré tout, cela reste important.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans le critère composite, ils ont tout de même mis dans les composantes la modification de traitement. Cela pesait beaucoup dans la mesure.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Dans ces essais, c'est toujours le cas, les événements sont plus rares, il y a tout de même eu des transplantations. L'inscription des gens sur la liste de transplantation, cela veut dire que cela traite pas mal. Mais l'*outcome* qui sort principalement, c'est la dégradation des patients qui nécessitent soit hospitalisation soit modification du traitement. On ne peut pas faire beaucoup mieux si l'on passe pas par les tests de marche, la qualité de vie et les résistances vasculaires. Si tu veux vraiment objectiver les choses tu repasses à de la biologie au sens large.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je trouve déjà que l'expert était très bon. Je trouve aussi que la quantité d'effets, on est tout de même en dernière ligne. On est chez des patients qui ont déjà une bithérapie. On est à une troisième thérapie sur des patients qui sont au bout du rouleau pour lesquels il n'y a pas d'alternative thérapeutique. Sur un test de marche de six minutes, l'amélioration qui est rapportée, même si on prend la borne minimale autour de 20 mètres et quelques, ce n'est pas négligeable, mais la médiane, comme tu l'as dit Sylvie, c'est 50 % des patients qui ont 40 mètres ou plus, c'est important. Il y en a donc qui ont plus, comme il y en a qui ont moins, c'est l'autre moitié. En plus, ce que la représentante du laboratoire a dit par rapport à l'EPAR, c'est une donnée qui est importante aussi. Méthodologiquement, ce n'est pas très robuste parce qu'il y a beaucoup moins de patients, mais tout de même, c'est intéressant. J'ajoute que je suis tout de même assez sensible à l'analyse qui a été faite par le Professeur Humbert. Il y avait Patrick d'abord ensuite Catherine.

M. Le Dr MAUDET, membre de la CT.- Je voulais juste rappeler que dans son rapport, Serge Pouzan avait proposé une ASMR III si on comparait à TRACLEER qui avait aussi une valorisation d'ASMR III. Cela a été dit par le laboratoire. Je pense que ce serait justifié.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'était en 2011, mais c'est vrai tout de même. Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- C'était une très bonne présentation. En effet quand on a une maladie où le déclin est avancé, quand on voit une amélioration sur ce traitement sur des patients hyper-traités, effectivement, il faut se poser des questions. C'est un progrès pour les patients indéniable. Après les limites méthodologiques, je les entends, mais en attendant, si les patients ont ce traitement, il y aura peut-être plus de chances pour qu'ils s'en sortent derrière.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Patricia.

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- Je voudrais rappeler la contribution des usagers de la dernière CT qui précise non seulement qu'ils se sentent améliorés, mais que pour eux, le traitement était moins contraignant et peu invasif. C'était d'autant plus intéressant pour eux.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pour répondre à Catherine, nous l'avons tout de même valorisé à IV, ce qui est tout de même une vraie reconnaissance. Deuxièmement, je reviens sur le rapport de Serge Kouzan qui faisait référence aux critères de qualité de vie. Ils l'ont mis en avant et Dieu sait si c'était important dans cette situation. Or, Serge était tout de même un peu perplexe quant à la taille de la qualité de vie qui était partagée en trois critères. J'aurais aimé lui poser la question de savoir s'il pouvait nous traduire le bénéfice en termes de qualité de vie, pour laquelle l'analyse a été peut-être un peu superficielle de la part du laboratoire. Ce sont les propos de Serge à l'époque. Cela relativise un peu le passage à III.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Alex.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Je voulais revenir sur différents points. Le premier, c'est que, bien sûr, on s'est concentré sur les études et les patients inclus, mais le SMR et l'ASMR que vous avez rendu, c'est bien dans une population d'indication large. C'est-à-dire que ce sont les patients en classe fonctionnelle II/III, pas les classes fonctionnelles IV, dans l'ensemble des traitements de l'HTAP. C'est pour des patients qui vont recevoir des monothérapies, des bithérapies ou des trithérapies. Cette indication ne se concentre pas que sur des patients graves ou des patients en dernière ligne. C'est important de savoir qu'on vote aujourd'hui ou on revote, sur une indication qui est large. C'est la première chose.

Deuxièmement, c'est une valorisation, SMR important et ASMR IV, dans la stratégie thérapeutique. C'est tout de même aussi une valorisation qui est large.

Enfin, on a eu des diapositives où, effectivement, on remet des résultats comme ça de plusieurs années sur le test de marche, sachant que la Commission a toujours eu un regard sur les résultats de mortalité et de morbi-mortalité. Là, on va reprendre des résultats isolés de plusieurs études, 15 mètres, 20 mètres, 30 mètres, 40 mètres, isolément, à des dates différentes avec des valorisations il y a 10 ans, il y a 15 ans. Mais ce qui nous intéressait aussi par rapport à cette évaluation, et on l'a discuté dans cette pathologie, ce sont les résultats qu'on peut observer sur des critères de morbi-mortalité ou de mortalité. Le laboratoire n'est pas revenu là-dessus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je voulais indiquer deux choses. La première, c'est que sur le document que j'ai consulté, qui est un des rapports qu'on nous avait transmis, il y a un décalage sur les évènements et le nombre d'évènements. Les numéros que j'ai indiqués sont faux, c'est pour la retranscription. Par rapport à l'effet traitement en fonction de la classe des patients, c'est vrai, si je ne m'abuse, je voudrais avoir confirmation, même si on n'a pas de

tests d'interaction, que l'effet paraît plus petit chez les patients en classe OMS 2 versus OMS 3. Cela voudrait dire qu'on différencie, on retient le fait que l'effet traitement soit hétérogène en fonction de la gravité des patients. Souvent, on fait une évaluation globale ou on différencie la quantité d'effet en fonction de la gravité des patients, mais ce n'est pas super évident.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je voudrais rappeler à Alexandre qu'en ce qui concerne la monothérapie, on s'était même posé la question de savoir s'il fallait faire une modification du périmètre. Je pense donc que la monothérapie, il faut la laisser de côté.

M. Le Pr COCHAT, Président.- En écho à ce que disait Alex, OK, l'indication AMM est large, n'empêche qu'il y a cette population de dernière ligne. C'est celle-là pour qui est tout de même très importante. Je serais concerné par la maladie, c'est tout de même ce qui est le point important. Pour moi la valeur ajoutée est là. L'ASMR, c'est la valeur ajoutée.

Un chef de projet pour la HAS.- Dans la continuité de ce que tu veux dire et de ce qu'a dit Alex, ce ne sont pas des patients qui sont forcément en dernière intention. On ajoute ce traitement à des patients qui peuvent être en mono ou en bithérapie. C'est pour améliorer leurs conditions de vie, leur prise en charge de la pathologie, mais ce ne sont pas des patients qui sont en classe IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, mais cela peut-être déboucher aussi au lieu de proposer des monothérapies, il n'y en a presque pas, mais au lieu de proposer une bithérapie qui est presque systématique, de proposer d'emblée une trithérapie qui donnera d'emblée de meilleurs résultats.

Un chef de projet pour la HAS.- Aujourd'hui, on n'a pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord, mais on peut très bien le concevoir comme cela, à terme.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais poursuivre sur ce qu'a dit Alex, j'ai l'impression que parfois on risque de confondre la valeur du SMR et de l'ASMR. Le SMR est important. La Commission a octroyé un SMR important uniquement pour la prostacycline parentérale. C'était il y a longtemps, il y a 14 ans, et sur des données en mortalité. Les autres produits dans l'HTAP ont un SMR modéré ou faible. Le dernier, c'était UPTRAVI qui a été mis en avant, le selixipag qui a un SMR faible et dans un périmètre restreint avec une ASMR V. Là, on a une étude tout de même qui est versus placebo. On peut comprendre cette stratégie et on a mis en avant tout de même aussi, en dehors des limites méthodologiques, uniquement cette étude qui était versus placebo, en *add-on*.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un point important que tu soulèves. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? On va passer au vote, maintien ou pas maintien. Pour mémoire, c'était important, IV, pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants, il y a 16 voix contre le maintien et 4 voix pour.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire un deuxième tour avec l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants, il y a 15 voix pour le niveau III et 5 voix pour le niveau IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, c'est un III. Merci.

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