



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 août 2025

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

Examen – Pré-AMM – Première demande – WINREVAIR (sotatercept) (CT AP-491) - MSD FRANCE

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va terminer avec WINREVAIR et l'on va faire rentrer Serge Kouzan.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Monsieur Leroyer ne peut assister à l'examen de ce dossier. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Kouzan en situation de conflit d'intérêts.

(M. Kouzan rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Serge. On va commencer par la présentation de WINREVAIR par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons la contribution d'une association. Ils ne sont pas présents, c'est une contribution. Ensuite, tu interviendras, puis Sylvie Chevret pour la méthodo. Et, ensuite, discussions.

Un chef de projet pour la HAS.- Merci. Il s'agit d'une demande d'accès précoce pré-AMM de WINREVAIR, le sotatercept. La Commission l'a déjà vu dans d'autres indications. Mais, aujourd'hui, nous le voyons dans le traitement de la HTAP chez des patients qui ont une HTAP de classe 4. Dans trois cas différents. Soit qui reçoivent un traitement standard de la HTAP en trithérapie qui inclut un antagoniste des récepteurs de l'endothéline, un inhibiteur de phosphodiesterase ou un simulateur de guanylate cyclase soluble et une prostacycline par voie parentérale. Ou autres cas, des patients non contrôlés par une trithérapie orale et non éligibles à une prostacycline par voie parentérale ou non contrôlés par une trithérapie et non éligibles à un autre traitement de la HTAP. La Commission l'a déjà vu en accès précoce, pré-AMM et post-AMM, chez des patients qui ont une HTAP de classe 2-3. Et les sous-indications en classe 2-3 correspondent, globalement, de façon similaire à ce qui est demandé en classe 4, aujourd'hui. Et la Commission l'a déjà vu dans le cadre du droit commun, chez des patients qui ont une HTAP de classe 2-3. La Commission lui a accordé un SMR important et une ASMR III.

Très brièvement, dans la stratégie thérapeutique, en première intention, on évalue déjà une minorité de patients qui peuvent être répondeurs à un traitement par inhibiteur calcique. Sinon, selon la recommandation européenne, le traitement dépend de l'évaluation du risque de mortalité. Pour les patients à risque faible, on traite par bithérapie, voire, ensuite, on ajoute une trithérapie. Et chez les patients qui ont un risque élevé, c'est d'emblée une trithérapie, avec des prostacyclines par voie parentérale.

Le laboratoire a fourni les résultats de l'étude ZENITH, à l'appui de sa demande. C'est une étude de supériorité randomisée en double aveugle, qui a comparé le sotatercept chez 86 patients dans un groupe par rapport au placebo chez autant de patients, en association à un traitement de la HTAP chez des patients en classe 3 ou 4. Le critère de jugement principal était le délai de survenue du premier événement de morbi-mortalité, qui inclut les décès toutes causes, la transplantation pulmonaire ou une aggravation de la HTAP qui conduit à une hospitalisation. Il y avait des critères secondaires hiérarchisés et, en premier lieu, la survie

globale, puis la survie en transplantation. Les critères d'inclusion mentionnent qu'il n'y a qu'un quart des patients qui sont en classe 4, ce qui correspond donc à la demande de l'indication sollicitée par le laboratoire pour cet accès précoce.

En termes de résultats, nous avons une démonstration statistiquement significative de ce risque de survenue du premier événement de morbi-mortalité. Avec un délai médian qui n'est pas atteint dans le groupe sotatercept et qui est d'un peu plus de neuf mois dans le groupe placebo. Avec une différence à noter entre les deux groupes, qui est surtout liée à la baisse des hospitalisations de 24 heures pour aggravation de la HTAP.

En termes de critères de jugement secondaires, nous avons des résultats qui sont non significatifs sur la survie globale. À noter, quand même, que l'étude a été interrompue prématurément.

Concernant la tolérance, il n'y a pas de nouveau signal de tolérance par rapport à ce que nous avons déjà vu pour le sotatercept, en termes d'événements qui sont essentiellement liés à l'effet pharmacologique du produit.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. On va avoir la contribution de l'association, présentée par Fatiha.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Il s'agit de l'association Hypertension Artérielle Pulmonaire HTAP France, qui est une association agréée au niveau national, 460 adhérents, 25 bénévoles et 1,8 équivalent temps plein. La nature de la contribution est basée sur un questionnaire adressé par mail, téléphone et à travers les groupes fermés sur les réseaux sociaux. Vous disposez du tableau des sources de financement sur 2024 et 2025 en prévisionnel. Sachant que l'association ne s'oppose pas à ce que ce dernier soit communiqué.

Concernant l'impact de la maladie sur les patients et les aidants, chez les patients, l'association parle d'essoufflement, de fatigue, d'isolement social, de cessation d'activités professionnelles ou de réorientation, d'une perte de confiance en soi et des dépressions. Concernant les aidants, ils mettent en avant l'isolement social et la maladie qui plonge les malades dans une situation psychologique et sociale dégradée.

Concernant les traitements actuellement disponibles, en dehors du médicament évalué, l'association met en avant uniquement les inconvénients de ces traitements, qui sont les risques infectieux avec le traitement intraveineux, la lourdeur du mode d'administration, qui rend le traitement très contraignant. Avec des douleurs par rapport au traitement avec pompe en sous-cutané.

Enfin, concernant l'autorisation d'accès précoce, l'association y est favorable, car la maladie est invalidante. Elle est grave, évolutive à court terme et engage le pronostic vital. Concernant le caractère présumé innovant du médicament, il est le premier dans sa classe thérapeutique et c'est la première biothérapie dans cette pathologie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Serge, c'est à toi.

M. le Dr KOUZAN.- Bonjour. Je vais juste insister sur quelques points. En réalité, on parle seulement d'une catégorie des hypertensions artérielles pulmonaires, la classe 1. Sachant que les plus fréquentes sont d'autres classes, en particulier, les hypertensions artérielles pulmonaires consécutives aux insuffisances ventriculaires gauches. Ici, ce sont des pathologies rares, où l'obstacle se situe avant la capillarisation pulmonaire, avec un remodelage de l'artère pulmonaire. C'est une maladie à prédominance féminine. Et c'est une maladie grave, puisque, quand on fait le diagnostic, la première étape est de catégoriser le risque de mortalité à un an. Et il y a trois catégories, dont la dernière, où le risque est estimé à plus de 20 %.

Il s'agit d'un dommage de l'endothélium de l'artère pulmonaire, qui est prolifératif. Je vous présente, ensuite, une artère pulmonaire normale, puis une artère pulmonaire d'hypertension artérielle pulmonaire primitive. On imagine facilement que ce n'est pas la vasodilatation qui va régler la problématique de cette maladie, puisqu'il y a une prolifération pseudo-tumorale.

Voilà, actuellement, comment l'on évalue le risque à un an. Il y a une catégorisation en trois ou quatre strates, peu importe, ce sont des subtilités. Mais, en gros, tout le monde est d'accord pour faire cette catégorisation. Et, en l'occurrence, récemment, il y a eu des scores cliniques qui ont été agréés, dont la plupart des composantes sont des composantes faciles à obtenir, comme la classe fonctionnelle, le test de marche de six minutes et le dosage du BNP. Et l'un des scores récemment adoptés est le score REVEAL Lite version 2. J'en parle parce que c'est l'un des points d'inclusion dans l'essai dont on va parler tout de suite. C'est une échelle de 1 à 14 et le risque à un an de mortalité est supérieur à 20 %, quand le score est supérieur ou égal à 8.

Voilà les médicaments dont on dispose. En réalité, il y a eu toute une flopée de médicaments qui ont été développés dans les années 2000 à 2010 et qui ont été valorisés en 2011. Ensuite, il y a eu un grand trou en ce qui concerne la productivité de la R&D de l'industrie pharma. Et, en 2020, est arrivé l'anticorps dont on parle, le sotatercept, qui a été récemment valorisé pour les classes 2 et 3 en mars, avril ou mai, et donc, avec un important III.

Qu'est-ce que le sotatercept ? C'est un anticorps qui va absorber les médiateurs qui sont liés au TGF β et qui vont essayer de rétablir un équilibre entre une fonction proliférative exubérante, en l'occurrence, et une fonction antiproliférative. Il faut garder cela en mémoire parce que l'on va parler aussi de quelques effets secondaires qui sont liés à un blocage un peu excessif de la partie gauche.

On l'a déjà vu plusieurs fois, il a eu une AMM, l'année dernière, pour les classes fonctionnelles 2 et 3. Ce qu'il faut se rappeler, c'est que, comme tous les médicaments qui avaient été mis sur le marché auparavant, le critère primaire d'efficacité était juste un critère fonctionnel, le test de marche de six minutes. On l'avait regretté. Toujours est-il qu'il y avait eu aussi une concordance avec d'autres critères plus cliniques. Et c'est cela qui avait fait que l'évaluation avait été quand même significative, avec un important III. Aujourd'hui, on parle du même médicament, mais sur une extension sur une classe clinique plus grave et avec un critère primaire qui est moins fonctionnel et plus clinique.

Il y a une étude clinique qui n'avait pas été présentée dans les dossiers précédents. C'est une étude en double aveugle contre placebo. La nouveauté, c'est que non seulement cela a inclus des classes 3, mais également des classes 4. Et, quelle que soit la classe fonctionnelle, les patients devaient avoir un risque de mortalité important à un an, d'après le score REVEAL Lite 2. Normalement, la barre est à 8 et, en l'occurrence, je ne sais pas pourquoi, ils l'ont mise à 9. Donc, non seulement ils devaient avoir un risque de mortalité important, mais ils devaient avoir un traitement de référence estimé comme maximal et pas nécessairement une triple thérapie. Les critères d'exclusion étaient standards pour ce type d'essais cliniques. Le protocole était parti sur une durée de quarante mois. Mais, en réalité, vous verrez que cela a été raccourci de manière très importante. Le point à signaler est qu'au lieu d'avoir un critère comme le test de marche de six minutes, qui avait été le critère pour tous les médicaments précédents, ici, le critère primaire était un premier événement clinique qui était, soit hospitalisation, soit décès, soit transplantation. Il y avait des critères secondaires hiérarchisés et d'autres non hiérarchisés.

Concernant les patients inclus, il y avait peu de patients, 172. La typologie habituelle, c'est-à-dire prédominance de femmes, des prédominances d'idiopathies, un peu de HTAP familiale, un peu de connectivité. Des classes 3 pour les trois quarts, classes 4 pour un quart. Mais, encore une fois, je rappelle qu'ils soient classes 3 ou 4, ils devaient avoir un risque de mortalité supérieur à 20 % à un an. Et d'ailleurs, le TM6 était à 270 mètres. Alors que, dans les dossiers précédents, il était plutôt aux alentours de 400. La plupart des patients étaient sous trithérapie et la plupart avaient une prostacycline par voie parentérale. Et, comme le disait l'association des patients précédemment, c'est une charge importante, puisque c'est comme une chimiothérapie en permanence, étant donné que la durée de vie de la prostacycline est de 30 secondes, donc il doit y avoir une infusion permanente. Le critère d'efficacité principale était ce critère composite. Et l'on voit la divergence entre l'actif et le placebo. Et la première analyse intermédiaire s'est transformée en analyse définitive parce que le comité indépendant a demandé d'interrompre l'essai.

On regarde, ensuite, les détails du critère principal. On voit le nombre d'événements, 15 actifs, 47 placebos. Et, en réalité, on voit que la majorité des événements étaient des hospitalisations de courte durée, 8 contre 43. Il y avait des décès, 7 contre 13 et des transplantations, 1 contre 6. Bien sûr, compte tenu de la précocité de l'interruption de l'essai, les autres critères ne sortent pas statistiquement. Mais, quand on regarde les chiffres, aussi bien des décès que des transplantations, on voit que tout est cohérent. Et, d'ailleurs, tous les autres critères, que ce soit le BNP ou autres, montrent également toutes ces cohérences, même le TM6, le test de marche de six minutes. La seule chose qui ne sort pas, c'est la qualité de vie. Mais cela est habituel dans tous les essais que j'ai vus dans La commission de transparence.

Les critères d'efficacité secondaire, j'en ai déjà parlé. Normalement, on ne doit pas les examiner parce qu'en hiérarchie, la mortalité était non significative. Ils montrent tous la même tendance, que ce soit le BNP, la pression dans l'artère pulmonaire, les résistances des artères pulmonaires, etc., l'amélioration de la classe fonctionnelle.

Concernant la tolérance, il s'agit d'une tolérance qui est connue. C'est un effet hors cible, off-target. Donc, il y a une pathologie qui est un peu analogue aux télangiectasies héréditaires

hémorragiques qui, pour le moment, en ce qui concerne la gravité et la fréquence, ne remet pas du tout en question le rapport bénéfice/risque. Mais l'on voit qu'il y a des saignements gingivaux, des épistaxis, des thrombopénies. Sachant qu'ensuite, il y a une tolérance plutôt améliorée, puisque l'on est dans un listing d'effets indésirables d'essai clinique. Donc, il y a une diminution des événements indésirables liés à l'insuffisance cardiaque droite, les œdèmes périphériques, etc.

Pour résumer, on voit donc l'amélioration des événements indésirables liés à la maladie et au prix de quelques événements indésirables liés à un effet hors cible.

In fine, c'est l'un des premiers essais où il y a une amélioration de la morbi-mortalité, même si cela est tiré par les hospitalisations qui, pour la plupart, sont de courte durée. Tous les autres marqueurs montrent une tendance cohérente, même si c'est non significatif. Mais l'essai a été interrompu prématurément, les effectifs sont petits. Quel est l'effet à long terme, c'est-à-dire deux, trois, quatre ans ? On n'en sait rien. Y a-t-il une modification de l'histoire naturelle ? Pour le moment, on n'en sait rien. On ne le savait pas non plus il y a six mois ou un an. La tolérance est correcte. Je rappelle que c'est, quand même, une pathologie de type pronostic carcinologique. Et, d'ailleurs, dès que l'on fait un diagnostic de HTAP primitive, on a à l'esprit de faire des soins palliatifs à la fin. Mais il y a donc ce point de vigilance, avec une analogie avec les télangiectasies héréditaires hémorragiques.

Et je crois qu'il manque une diapositive sur les critères d'accès précoce, parce que je me rappelle que, la dernière fois, je n'avais pas été rigoureux pour un autre dossier. En gros, c'est une maladie rare, oui. C'est une maladie grave, oui. Surtout les classes 4 et le pronostic isolé par ce test de mortalité à 20 % à un an. C'est un traitement qui n'a pas d'équivalent. Et l'essai clinique est de méthodologie correcte.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci beaucoup. Sylvie ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - C'est un essai qui a été conduit dans cette maladie, mais, comme tout le monde l'a dit, sur une population plus large que celle qui est demandée, revendiquée pour l'accès précoce. Et, notamment, les classes 4 ne représentaient qu'un quart de la population incluse. De plus, la randomisation n'étant pas stratifiée sur ce critère, une fois encore, on n'est pas assuré de l'absence de biais de confusion possible sur cette sous-population. Même si les résultats ne sont pas présentés, en dehors d'un forest plot sans test d'interaction, mais qui a l'air de montrer un effet homogène sur ces deux sous-groupes.

Ce que je voulais dire, c'était, quand même, que cet essai a eu de nombreuses modifications de planification sur les hypothèses sous-jacentes à l'effet du médicament, qui ont conduit à modifier, également, la date de l'analyse intermédiaire. Cela a eu des répercussions, puisque vous voyez que l'on est parti d'une hypothèse d'effet de 0,5 à 0,60 sur un HR, puis à 0,55. Que le laboratoire justifie sur les résultats de l'essai Stella, qui avait commencé en janvier 2021 pour se terminer en décembre 2021. Alors que Stella a commencé en décembre 2021 pour s'arrêter au moment de ce que l'on va dire être l'analyse intermédiaire.

Il est vrai que cet essai Stella, je ne sais pas si vous vous rappelez, qui était donc dans les classes 2 et 3, avait montré sur le critère principal, qui était le test de marche de six minutes, un bénéfice. Ainsi que sur ses critères secondaires hiérarchisés, dont le délai de survie sans aggravation. Ici, le critère de jugement principal est le délai de survie sans aggravation ou, plus exactement, sans hospitalisation liée à une aggravation, ni sans transplantation. En juin 2023, il a été décidé de réaliser l'analyse intermédiaire sur une fraction d'information de 50 % du nombre total d'événements prévus, 118. Et donc, sur un nombre d'événements qui était de 59. Ce qui a conduit le laboratoire à réaliser l'analyse sur 172 malades, ce qui est proche de 166. Mais avec, non pas 59 événements, mais, je crois, 72.

Sur cette population plus large, on vous a montré le bénéfice majeur sur ce délai de survie sans hospitalisation, aggravation, transplantation. Je voulais revenir, quand même, sur le fait que l'on dispose d'un suivi médian, effectivement, ce qui est cohérent avec le fait que cette analyse intermédiaire a été réalisée en 2024, alors que les inclusions remontaient à juin 2023. Avec un suivi médian de moins de neuf mois. Et 91 % des événements du bras placebo sont, effectivement, des hospitalisations. Je pense que ce n'est pas la majorité, ce sont quasi exclusivement des hospitalisations. Alors que, dans le bras sotatercept, cela représente environ la moitié des événements qui sont observés. Des décès toutes causes qui sont survenues sans hospitalisation. De même que ce qui nous a un peu étonnés, c'est de voir qu'il y a deux greffes pulmonaires qui ont été réalisées sans hospitalisation préalable liée à une aggravation. Mais, peut-être Serge voudra-t-il commenter. Toujours est-il qu'il n'y a pas de bénéfice en survie, ce qui a interrompu la séquence hiérarchique. Et, effectivement, je pense que, si l'on est strict, on s'arrête et l'on ne porte pas de conclusion sur les autres critères. Qui, du fait de ce suivi médian très court, n'ont pas à être regardés, de toute façon, puisqu'ils ne contrôlent pas les risques d'erreur.

On a parlé du problème de la tolérance. J'étais surprise de ne pas voir de vertiges, mais l'on m'a dit que ces malades ne devaient pas être debout et que c'est pour cela qu'ils n'avaient pas de vertiges.

Selon moi, le problème n'est pas tant l'accès précoce, puisque je comprends pourquoi on le restreint à une population la plus sévère, etc. Je m'interroge, quand même, sur ce que sera notre avis sur le droit commun et sur les contradictions potentielles qu'il peut y avoir, du fait que la population analysée ici ne correspond pas à celle de l'indication revendiquée, puisque ce n'est qu'un quart des malades.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On ne peut pas les identifier.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai. Merci Sylvie et Serge. Jean-Christophe ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup pour vos différentes contributions.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas 20 mois, c'est 20 semaines. J'ai oublié de vous le dire, comme il y a un suivi court, toutes les courbes ne sont pas en mois, mais en semaines. Et j'ai fait une erreur sur ma diapositive, que je croyais avoir corrigée, mais non. C'est 20 semaines, pas 20 mois.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- On bute toujours sur le critère composite, où, normalement, on devrait regarder l'estimation ponctuelle, l'homogénéité des effets sur chacun des sous-critères. Comme cela n'a jamais été validé de manière bien faite, en utilisant des données des essais pour s'assurer de l'homogénéité, on se retrouve toujours avec un nombre d'événements qui n'est pas suffisant, finalement, pour conclure nominalement sur chacun des sous-critères. Les agences de régulation ou les key opinion leaders dans les groupes d'investigateurs ne se sont pas saisi de l'affaire. Donc, on sera toujours confronté à ce mur. Qu'en pensez-vous ?

M. le Dr KOUZAN.- Personnellement, je pense que, depuis le temps que l'on demandait des end points primaires, dans la HTAP, j'entends, autres que le test de marche de six minutes, c'est la première fois. C'est digne d'intérêt. Et c'est non seulement digne d'intérêt, mais c'est pertinent, même s'il est vrai que...

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Serge, ce n'est pas du tout mon point. Je ne voudrais pas laisser croire que je suis malheureux des résultats. Mais, normalement, quand il y a un critère composite, tu dois regarder non pas la valeur nominative des p-value pour chacun des sous-critères comportant le composite, mais tu dois regarder l'homogénéité des effets. Là, on a 0.5, 0.1, 0.1, donc cela va tout dans le bon sens. Mais le problème est que cela n'a pas été validé à l'échelle de l'ensemble des essais, préalablement. Ce critère a été proposé sur des avis d'experts, en réalité. Normalement, il y a des manières de valider des composites. Cela n'a jamais été fait. Et comme cela n'est pas fait, à chaque fois, on se retrouve avec le même problème. C'est-à-dire que l'on a des variabilités sur les estimations et l'on n'a pas assez de puissance pour aller conclure sur l'ensemble des sous-critères parce que les essais ne sont pas faits pour cela. Donc, ce sont toujours les hospitalisations qui tirent, quand tu regardes la p-value nominale, mais l'interprétation bute sur la construction intrinsèque du composite.

M. le Dr KOUZAN.- Mais ce que tu dis est spécifique à la HTAP ou cela inclut-il...

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est vrai en général. C'est vrai pour l'insuffisance cardiaque. Mais ces critères sur les composites, dans la HTAP, sont assez variables. Parfois, on met aussi les septostomies atriales – on dit cela ainsi, je dois un peu écorcher le terme – à la grande époque, mais ce n'est plus fait. Mais, d'un essai à un autre, en réalité, cela varie un petit peu. Normalement, c'est très peu fait, mais les composites doivent être validés préalablement, méthodologiquement. En utilisant

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui me gêne un peu, c'est le fait que Serge utilise le mot de démonstration sur un critère de morbi-mortalité. Parce qu'en définitive, quand on regarde ces résultats et la distribution des événements sur les composantes, justement, du critère composite, j'ai du mal à penser que cela mesure vraiment la morbi-mortalité, étant donné qu'il y a tellement peu d'autres événements que les hospitalisations. Et cela rejoint ce que dit aussi Jean-Christophe.

M. le Dr KOUZAN.- Il ne faut pas oublier que toutes les autres composantes, en particulier, celles qui sont intégrées dans l'évaluation du risque REVEAL Lite 2, en particulier, le TM6, le BNP, etc., varient toutes dans le même sens.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- C'est cela. Mais on ne peut pas être sûr, en réalité, de la prédiction d'un effet sur un autre, d'un essai à un autre. Puisque cela n'a jamais été testé. Quand on le fait sur données agrégées, cela ne fonctionne pas. Il y a une variabilité qui est très importante. Donc, en réalité, si tu as une réduction de 50 % de l'hospitalisation, tu ne sais pas combien de pour cent tu vas avoir de réduction sur le décès. Cela sera-t-il 70 ? Dans cet essai, il y a une réduction de 90 %, qui est non significative, mais il y a une réduction très importante. Et comme l'on n'a pas de validation sur l'ensemble des essais, pour l'ensemble des thérapeutiques, on bute. Mais je n'insiste pas, c'est plus un point méthodo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Dans ce cas, Serge, on te remercie d'avoir accepté (*inaudible 01 :19 :09 enregistrement 6*) et de nous avoir fait un topo très clair. Merci. Bonne fin de journée. Au revoir.

M. le Dr KOUZAN.- Bonne fin de journée. Au revoir.

(M. Kouzan quitte la séance.)

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Juste une question. Dans le plan de développement, y a-t-il quelque chose qui permettra d'identifier l'effet sur les patients de classe 4 ? Parce qu'en l'occurrence, on sait qu'ils sont inclus, mais l'on ne sait pas distinguer si les effets qu'on observe sont...

Un chef de projet pour la HAS.- Non, on ne sait pas cela.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On ne le sait pas. Mais le saura-t-on ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non. On aura, de toute façon, cette globalité.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- D'accord.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Parce que l'AMM va être déposée uniquement sur les classes 4 aussi ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, ils ont demandé les classes 4 sans l'ensemble des critères, des sous-critères. Il y a un avis du CHMP qui est prévu pour cette hiver.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Excusez-moi, j'ai dit une bêtise, mais c'est une réduction de 90 % sur les autres critères et c'est 50 % sur la mortalité – je crois avoir fait un non-sens – sur l'essai global.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Je propose que l'on vote pour cet accès précoce sur les quatre critères. Le Bureau était favorable. Avec, peut-être, une restriction d'indication, mais cela devient un petit peu ambigu si l'on sait que l'on n'aura pas...

Un chef de projet pour la HAS.- Ils ont déjà le droit commun, en tout cas, ils ont la classe 2 et la classe 3. Et leur demande, dans l'AMM, c'est classe 4. Et cela se comprend que l'on ne redemande pas la classe 3.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Donc, on en reste à classe 4. OK.

Un chef de projet pour la HAS.- Le produit pas remboursable à ce jour. Il y a un avis favorable, mais c'est toujours un accès précoce.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Mais ils ont l'AP dans la classe 3.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Et dans les autres classes ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, dans la classe 2 et 3, il y a un SMR important, mais...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais aucun n'est remboursé.

Un chef de projet pour la HAS.- Voilà.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ils sont tous en accès précoce.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, REVER est toujours en accès précoce dans les deux autres indications.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je t'avoue ne plus me souvenir si on l'avait vu une fois ou plusieurs fois pour les autres classes.

Un chef de projet pour la HAS.- Vous l'avez vu deux fois. On l'a vu en pré-AMM, post-AMM et classes 2 et 3 dans le droit commun. Et, depuis, il y a le droit commun avec un avis favorable.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Et ils roulent toujours sur l'accès précoce.

Un chef de projet pour la HAS.- Ils roulent toujours sur l'accès précoce.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et la restriction sur le score de risque n'existe plus ?

Un chef de projet pour la HAS.- Sur le score REVEAL ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui. On prend toutes les classes 4, on ne prend donc pas tout à fait les mêmes, si ? Je ne me rends pas compte. J'ai oublié de demander à Serge si c'est bien corrélé. Y a-t-il beaucoup de classes 4 avec un score REVEAL inférieur à 9 ?

Un chef de projet pour la HAS.- De toute façon, dans l'étude Zenith, ils étaient tous avec un score REVEAL élevé.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, je sais, mais je demande, puisque, comme ce score n'apparaît plus, ma question est, dans les classes 4, y en a-t-il beaucoup qui ont un score REVEAL inférieur à 9 ? Puisqu'en réalité, on n'a pas de données chez eux, c'est cela ?

Un chef de projet pour la HAS.- Dans REVEAL, ils avaient tous un score supérieur ou égal à 9.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais si...

Un chef de projet pour la HAS.- Dans l'étude Zenith, ils avaient tous un score REVEAL supérieur ou égal à 9. Donc, il y a des classes 3 qui peuvent avoir un REVEAL supérieur ou égal à 9.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Mais sait-on s'il y a des stades 4 qui ont un score REVEAL inférieur à 9 et pour lesquels on est donc sûr de ne pas...

Un chef de projet pour la HAS.- Non, puisqu'ils le sont tous. Ils ont tous.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais pas dans Zenith, mais dans l'AP ?

Un chef de projet pour la HAS.- Dans l'AP, on ne sait pas.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Donc, il faudrait peut-être...

Un chef de projet pour la HAS.- On peut limiter.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Les classes 3 sont traitées, non ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais ne peut-on pas rajouter les classes 4 avec un score REVEAL supérieur ou égal à 9 ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Les classes 3 sont traitées à ce moment-là, aussi, non ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On ne parle pas des classes 3. On est dans les classes 4.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est dans les classes 4. Je suis assez d'accord avec Sylvie parce que ce sont les seules pour lesquelles on a des données tangibles.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Même si l'on ne peut toujours pas les identifier, en tout cas... Si, on peut.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais il est embêtant quand même de ne pas les identifier.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Peut-on faire cela pour l'AP.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on peut toujours restreindre.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- De toute façon, on ne peut pas identifier les classes 4 tout court, en réalité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais l'on n'aura pas la réponse. Cela veut dire que les classes IV qui ne sont pas dans ces critères, ils seront exclus de tout. Et cela est un petit peu embêtant quand même.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Mais pour ceux-ci, on est sûr de ne pas avoir de données, puisque, dans l'étude clinique, c'était un critère d'inclusion.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais est-ce une hérésie de les inclure ou pas ? La question est là.

Un chef de projet pour la HAS.- On n'a, effectivement, pas de données chez les classes 4 qui ont un REVEAL inférieur à 9.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Et quelle proportion y en a-t-il ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce que je demandais, mais on ne sait pas

Un chef de projet pour la HAS.- On ne sait pas.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- La classe 4, c'est grand.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais dans la littérature, on ne sait pas ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, on ne sait pas. La proportion, non.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faudra, quand même, demander si c'est pertinent.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais ce sont eux qui l'ont choisi comme critère d'inclusion. Ce n'est pas nous qui avons fait cette...

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- J'entends bien, mais ils ont des classes 3, les classes 3 sont traitées, les classes 2 sont traitées. On a des classes 4 qui sont à 9 et des classes 4 entre les deux. Et ceux-là, il n'y en a peut-être pas beaucoup, on ne va pas les traiter. Cela ne me paraît pas pertinent.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas pertinent. Ce n'est pas logique.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va exclure des patients dont on connaît la gravité et pour lesquels on a, quand même, pas mal d'arguments pour dire que, même s'ils ne sont pas inclus, le traitement ne sera pas (*inaudible 01 :25 :06 enregistrement 6*).

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Et savoir combien il y en a, surtout. Combien y en a-t-il ? On ne sait pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on ne le sait pas.

Un chef de projet pour la HAS.- Cela est peut-être un peu gênant parce qu'il est vrai que les classes 4 sont quand même graves. Même si le score REVEAL...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, par définition.

Un chef de projet pour la HAS.- Ils ont un risque de mortalité, quand même, peut-être pas évalué sur le score REVEAL de façon très juste, mais, en tout cas, ils ont un risque de mortalité élevé.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, sûrement. Mais...

Un chef de projet pour la HAS.- Mais je n'ai pas la proportion.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais ce sont eux qui ont fait cette distinction. Ce n'est pas nous qui avons dit...

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Il n'y a pas que la mortalité. Ce sont des gens qui sont horriblement handicapés en classe 4.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On n'a pas de données chez eux, c'est tout.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il n'est peut-être pas cliniquement pertinent de les exclure.

M. BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT.- Dans le registre REVEAL, de ce que l'on peut voir, ce serait de l'ordre de 10 à 20 % des patients qui sont classe 4 et qui sont inférieurs ou égal à 9.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, donc c'est une minorité.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- C'est une minorité, mais...

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est important, je suis d'accord. Mais l'on sait que l'on n'aura pas la réponse, a priori. Donc, est-il utile de s'exciter à exclure ces patients-là ? Comme le disait Michel, on va avoir les 2, les 3, 90 % des 4 et pas 10 % des 4.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Sachant que l'effet est plus important sur la mortalité.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On l'a déjà fait, non ? Je trouve que cela n'est pas très reproductible sur ce genre de restrictions. Il faudrait revoir, d'ailleurs, ce que l'on a fait l'année dernière, mais il me semble qu'on l'a déjà fait de restreindre le périmètre par rapport aux données.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, bien sûr, je suis d'accord. Mais, en l'occurrence, on est dans un contexte où l'on a les autres classes qui sont couvertes, des classes moins graves. Cela me gêne, encore une fois.

Un chef de projet pour la HAS.- Cliniquement, il est difficile d'accepter que l'on ne prenne pas en charge les patients de classe 4.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. Donc, on les vote dans la globalité.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 19 votants et vous avez voté à l'unanimité pour les quatre critères. C'est donc un avis favorable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.