



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 novembre 2020

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

## 1. OFEV – Extension d’indication

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Tous les membres peuvent participer à l’examen et au vote.

**[REDACTED], pour la HAS.**- Je présente rapidement le contexte de l’évaluation d’OFEV. C’est une demande d’inscription sur la liste sécurité sociale et collectivité de cette spécialité à base de nintédanib dans deux nouvelles indications, le traitement d’autres pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif et le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuse associée à la sclérodermie systémique.

Le nintédanib est un inhibiteur de la tyrosine kinase déjà évalué par la Commission dans sa première indication, le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique. En mai 2015, la Commission avait octroyé un SMR modéré et une ASMR IV, chez les patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique avec certains critères fonctionnels en fonction de la capacité vitale forcée et de la diffusion de monoxyde de carbone.

Dans les deux nouvelles indications pour lesquelles le laboratoire sollicite un SMR modéré et une ASMR IV, le dossier repose à chaque fois sur une étude de phase III randomisée en double avec versus placebo chez plus de 660 patients dans l’indication des patients avec fibrose chronique avec phénotype progressif et environ 580 dans la pneumopathie interstitielle associée à la sclérodermie systémique.

Je vous propose de laisser la parole à M. Kouzan, membre rapporteur sur ces deux nouvelles indications d’OFEV.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- La molécule est un inhibiteur de tyrosine kinase, qui a une activité assez large, entre autres le PDGF, le VEGF. C’est une extension d’indication dans un groupe assez hétérogène. Dans mon rapport, il y a un tableau où il y a un étalement d’étiologies.

Le prototype de la maladie vue il y a quelques années, c’est la fibrose idiopathique de type standard, qui est une maladie évoluant d’un seul tenant, la plupart du temps vers la mort en trois ou quatre ans. Cette molécule avait montré une capacité de freination d’à peu près 50 %.

Le dossier actuel considère deux groupes de fibroses différentes. Le premier, c’est la fibrose qui est associée à la sclérodermie, et le deuxième groupe est un groupe plus hétérogène pour lequel il y a un certain nombre de pathologies auto-immunes sous-jacentes éventuellement, comme la polyarthrite rhumatoïde, le lupus, etc., mais cela peut être aussi une pneumopathie avec quelques caractéristiques auto-immunes sans une typologie bien précise et également des pathologies sans classification nette, toutes se caractérisant par une atteinte interstitielle pouvant avoir des caractéristiques communes au scanner que celle de la fibrose commune dont le désordre ultime est ce que l’on appelle le rayon de miel, mais il peut y avoir aussi à côté de cela des infiltrats inflammatoires alvéolaires ou interstitiels.

Ce sont des pathologies qui nécessitent d'abord un processus diagnostique rigoureux, puisque l'on doit regarder s'il y a des signes cliniques, des arguments en faveur d'une autre pathologie auto-immune. Il faut un scanner, un lavage alvéolaire, éventuellement des biopsies de tissus. La typologie est, au mieux, précisée dans des réunions de concertation pluridisciplinaire où le radiologue est un élément clé et où, à la suite de cette classification, il y a des orientations thérapeutiques qui sont proposées.

Je propose de passer en revue d'abord la sclérodermie, qui est en fait une mono-étiologie puis le groupe des fibroses progressives.

En fait, dans la sclérodermie, l'existence d'une fibrose n'est pas une obligation, mais quand elle existe, c'est l'élément qui fixe le pronostic de la pathologie, car les deux tiers des décès sont dus à une cause pulmonaire dans la sclérodermie.

En fait, l'étude clinique a inclus des patients pour qui le diagnostic était, selon la classification de l'EULAR de 2013, un diagnostic standardisé avec des manifestations semi-récents. Il fallait que les premières manifestations soient, hors syndrome de Raynaud, dans les sept ans précédents pour éviter d'avoir des formes quiescentes, et avec une atteinte interstitielle par le stress, par la capacité vitale, le DRCO ou une atteinte scanographique de plus de 10 % de la surface.

En termes de critère d'exclusion, les critères les plus pertinents pour l'analyse du dossier, c'était que le traitement immunosuppresseur devait être stable. Il était autorisé, mais il était stable. En particulier, il y a trois médicaments qui sont intéressants dans cette pathologie, le mycophénolate mofétil (MMF), le méthotrexate ou la cortisone.

La corticothérapie était autorisée à des doses inférieures à 10 mg par jour. La méthodologie de l'essai clinique est correcte, en double aveugle contre placebo. La durée de l'étude était de 52 semaines, qui est une durée un peu « courte » dans la mesure où l'évolution de la fibrose pulmonaire dans la sclérodermie est relativement lente. Il y a eu cependant une extension toujours en double aveugle jusqu'à la deuxième année, mais qui était un peu en sifflet. Les gens sont restés en double aveugle jusqu'à ce que le dernier patient inclus ait eu les 52 semaines de suivi en double aveugle. Cela veut dire qu'un certain nombre de patients ont eu 52 semaines de double aveugle (les derniers inclus dans l'essai) et d'autres, une durée variante de 52 à 100 semaines en fonction de leur date d'entrée dans l'essai clinique.

Quoi qu'il en soit, le critère de jugement principal, c'est la capacité vitale, qui est le critère de substitution qui a été déterminé comme le plus pertinent au cours de ces 15 dernières années des études dans les fibroses pulmonaires en général. Il y avait un certain nombre de critères secondaires, des critères ciblés sur la sclérodermie, comme le score de sclérodermie de Rodnan, un score de qualité de vie respiratoire de Saint-Georges, moyennement adéquat puisqu'il est plus adapté au BPCO. Il y avait une kyrielle de critères secondaires non hiérarchisés : dyspnée, DLCO, etc.

Quels sont les patients inclus ? C'est un essai conséquent, 300 patients dans chaque bras grosso modo. Les trois quarts des patients sont des femmes, âge moyen 54 ans. Le délai moyen depuis

l'apparition des premiers symptômes était 3,5 ans. C'étaient des fibroses d'évolution non quiescente. La moitié avait une sclérodermie cutanée diffuse. 61 % avaient des anticorps anti-topoisomérase. La fibrose au scanner était de 36 % en moyenne. La DLCO était de 53 %. Quasiment tout le monde rapportait un syndrome de Raynaud. Il y avait 12 % d'ulcères digitaux à l'inclusion, 38 % dans les antécédents. Les trois quarts avaient des syndromes œsophagiens présents ou passés. La moitié était sous MMF, 20 % sous prednisone, et 6 % sous méthotrexate.

C'était des fibroses pulmonaires de sclérodermies assez évolutives quand nous voyons la DLCO à 53 %. Sur le critère principal, le nintédanib diminue le déclin de 43,8 % sur un an.

En fait, sur la valeur absolue, je ne donne pas les valeurs, car elles sont variables selon les étiologies, mais il vaut mieux retenir le chiffre de 43,8 % de réduction de la capacité vitale sur un an.

Ensuite, il a été regardé si cette réduction était homogène en fonction des groupes. La réponse est oui, en particulier sur la moitié des patients qui avaient du MMF en traitement de baseline. Pour eux, l'évolution de la capacité vitale, dans les deux groupes, était plus faible que dans les gens non traités. Par exemple, en un an, le déclin était de 66 mL dans le placebo des gens traités par MMF versus 119. C'est une variation importante. Donc c'est apparemment une pathologie en freination sous MMF. Dans ce groupe sous MMF, la capacité de réduction est du même ordre de grandeur, soit 45 % environ.

Il n'y a pas non plus d'hétérogénéité d'efficacité que la sclérodermie soit diffuse ou localisée en fonction de la région des patients recrutés ou de la race ou du sexe ou de l'âge.

En ce qui concerne les critères secondaires, apparemment, le médicament n'a aucune efficacité sur l'atteinte cutanée. Le score de Roeman est inchangé. Il n'y a pas de modification significative du score de qualité de vie respiratoire. La mortalité est identique, mais c'était un groupe de personnes où le recul est trop faible : il y a 10 morts d'un côté et neuf morts de l'autre.

Il n'y a pas d'impact sur la variation de la DLCO : -3 % d'un côté versus -2,7 % de l'autre. Il y a un impact sur la capacité vitale, mais pas sur les critères secondaires.

Sur la tolérance, j'y reviendrai après.

Je passe maintenant à l'étude dans les fibroses progressives également, sur le plan méthodologique, double aveugle contre placebo. Il y a 330 patients inclus dans chaque bras. Le sexe-ratio est proche de l'unité. La majorité des patients ont plus de 65 ans. C'est une population plus âgée que dans la sclérodermie. La moitié des gens n'ont pas fumé. Les pathologies sous-jacentes, c'est surtout les pneumopathies d'hypersensibilité qui font un gros quart, les pneumopathies associées à la polyarthrite rhumatoïde, 14 % ; les pathologies associées à une autre connectivité ; la sarcoïdose est très peu représentée ; et il y a un contingent de pneumopathies non spécifiques où il y a des atteintes interstitielles, mais sans éléments cliniques ou biologiques pouvant permettre de classer la fibrose, 20 %.

Je dirais que plus d'un tiers des patients étaient non classables sur le plan immunologique et étiologique.

Le taux d'utilisation des corticoïdes est entre 10 et 15 %. Le taux d'utilisation d'autres immunomodulateurs est beaucoup plus faible, entre 3 et 6 % en fonction des bras.

Là aussi, le critère d'efficacité principal, c'était la capacité vitale.

Concernant l'inclusion, il fallait que la fibrose soit progressive, c'est-à-dire que soit le déclin de la capacité vitale était supérieur à 10 % sur deux ans soit qu'il y avait un déclin moins important, mais avec des symptômes cliniques ou une aggravation scanographique. C'était un peu différent de la sclérodermie où le fait d'avoir la fibrose et un relatif bref délai de diagnostic suffisait pour inclure les patients.

Sur ce chaland de patients avec évolution progressive, là également, le critère principal montre qu'il y a une réduction du déclin de la capacité vitale un peu plus marquée que dans la sclérodermie, puisque c'est de 57 % : -80 ml/an versus -185 ml/an. Il n'y a pas de différence d'efficacité selon qu'au scanner, on ait une fibrose qui se rapproche plus de la fibrose standard, c'est-à-dire qu'il y a plus ou moins de rayons de miel. Cela ne joue pas de rôle. Il n'y a pas de plus de rôle du sexe, de l'âge ou de l'importance de la capacité vitale à l'inclusion ou le type de pathologie pulmonaire sous-jacente, à la restriction près qu'il y avait 2 % de sarcoïdose.

Concernant les critères secondaires, la qualité de vie respiratoire n'est pas modifiée, mais il y a une ébauche de diminution de l'incidence des exacerbations. Il y a plusieurs N points qui ont été considérés : la première exacerbation ou le décès. Nous avons une diminution avec un hazard ratio qui s'accroît quand on prend en compte le recul de deux ans des patients. Il y a une ébauche d'efficacité sur les exacerbations.

Concernant la tolérance de ce médicament, nous connaissons déjà ce médicament dans notre pratique. En fait, l'effet secondaire le plus pertinent, c'est la diarrhée qui peut entraîner l'arrêt du traitement dans 5 à 10 % des cas. On retrouve cela ici.

Le fait que cet inhibiteur de kinase multicible puisse avoir un impact sur le VEGF fait regarder les épisodes thrombotiques ou hémorragiques avec attention. Il n'y a pas de signal particulier de ce point de vue, que ce soit dans l'étude fibrose progressive ou l'étude sclérodermie. Pour l'épistaxis, c'est 1,8 % versus 0,9 % dans un, et 1,7 % versus 2,8. Dans la sclérodermie, il y a plus d'épistaxis que dans le groupe actif. Il n'y a pas de nouveau signal de tolérance dans les deux essais.

Dans le dossier, il y a également une étude observationnelle rétrospective française qui n'amène rien de plus.

Je voudrais terminer sur le fait que lors de l'étude à l'EMA de ces dossiers, ils ont fait appel à un groupe d'experts pour leur demander leur opinion sur un certain nombre de questions. Une des questions, c'était de savoir si les critères d'inclusion dans la pratique courante, concernant le phénotype fibrose progressive, qui est concept relativement nouveau, sont applicables dans la

pratique courante. La réponse est oui. Les experts ont dit que ce n'était pas nécessaire d'enfermer les cliniciens dans une énumération précise des critères d'inclusion.

Deuxièmement, est-ce que les données sont extrapolables à d'autres conditions qui sont plus rares ou sous représentées, comme la sarcoïdose ? La réponse est que l'on ne voit pas pourquoi cela ne serait pas extrapolable. Dans la sarcoïdose, par ailleurs, nous sommes dans une pathologie corticosensible. La nintédanib doit se discuter en centre très spécialisé.

Est-ce que l'on peut envisager le nintédanib en première ligne ou deuxième ligne ? La réponse est que les données sont suffisamment correctes pour que ce soit en première ligne.

Enfin, compte tenu du fait que l'atténuation en valeur absolue le déclin de la CV dans la sclérodermie était plus faible, est-ce médicalement pertinent ? Les experts ont répondu que ça reste médicalement pertinent.

Pour conclure, le médicament montre la même capacité d'influence sur le déclin de la capacité vitale que pour la fibrose commune. Certes, il y a un chiffre pour la fibrose progressive de 57 %, pour la sclérodermie, c'est 43,8 %. Pour la fibrose commune, c'était 52 % dans un essai et 45 % de l'autre. Nous restons grosso modo dans la même marge d'efficacité. Concernant les exacerbations, il y a tendance à la diminution dans les fibroses progressives. Dans la sclérodermie, il n'y a pas d'exacerbations, donc il n'y a pas de question.

Il n'y a pas d'impact sur la mortalité, mais le résultat n'est pas suffisamment important concernant la sclérodermie. Dans les fibroses progressives il y a une tendance à la diminution, mais c'est à préciser sur un suivi beaucoup plus long.

Il n'y a pas de modification sur la qualité de vie, mais nous avons retrouvé cela dans la fibrose standard. Il y a des données à long terme qui, à mon sens, doivent être demandées, qui avaient été demandées dans la fibrose commune lors de l'examen en 2015. Je ne sais pas si nous les avons eues.

Concernant la tolérance, il n'y a pas de nouveau signal.

Pour résumer, l'industriel demande un SMR modéré et un ASMR IV. Cela me semble pertinent. En tant que pneumologue, voir que pour la sclérodermie, il y a une influence sur l'histoire naturelle de la maladie, j'aurais dit SMR important, mais s'il demande SMR modéré, soit !

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci Serge. C'était une analyse approfondie. Nous nous sommes posé la question de la corticothérapie et de sa place dans ces pathologies et de l'opportunité d'une analyse en sous-groupe. Qu'en penses-tu ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Cela a été fait. En fonction des pathologies, le pourcentage de gens sous corticothérapie était relativement faible. Je recherche les chiffres. Dans la sclérodermie, 20 % des gens étaient sous prednisone et 49 % des gens sous MMF. En fait, pour répondre à la question, il y a une place de la corticothérapie. Les critères d'inclusion étaient que la corticothérapie ne soit

pas modifiée au moins dans les six premiers mois. Il y a eu des analyses de sous-groupe. Je ne sais pas si la corticothérapie est incluse, mais dans l'analyse de la moitié des gens sous MMF, l'impact du nintédanib est le même, même si le MMF semble déjà ralentir de manière très significative le déclin de la capacité vitale. Ceux sous MMF ont une croissance deux fois plus petite de la CV que ceux qui ne sont pas sous MMF.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Cher Serge, bravo pour ton analyse complète sur un dossier compliqué. Dans 15 jours, nous avons un autre dossier respiratoire où nous sommes tous les deux rapporteurs. Nous avons peut-être les mêmes questions (ce n'est pas la même maladie), à savoir est-ce que le ralentissement de la détérioration respiratoire se traduit par une amélioration de la qualité de la vie ? Tu dis non ici. En termes de survie, ta réponse est non.

Par conséquent, le niveau de SMR et d'ASMR sera plutôt un peu réduit. Nous ne pouvons pas dire que ce soit inutile, mais c'est plutôt réduit, parce qu'il n'y a pas de preuve que ceci augmente la survie et améliore la qualité de la vie. Qu'en penses-tu ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Nous ne pouvons le savoir qu'après un recul de deux à cinq ans. Là, le recul est trop faible. Il y avait des données à long terme demandées en 2015 pour la fibrose commune demandées par la Commission de la Transparence. Je ne sais pas ce qu'en pense [REDACTED].

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** SMR faible, au mieux modéré ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** De toute façon, ils demandent modéré.

[REDACTED], pour la HAS.- Nous n'avons pas encore les données demandées en 2015.

Pour rebondir sur la question en termes de qualité de vie et survie, c'étaient des critères secondaires non hiérarchisés et nous avons très peu de recul.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** D'accord.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** Pour aller dans le même sens que Jean-Christophe, j'ai été surpris du peu de paramètres de morbi-mortalité. Le simple recours à l'oxygénothérapie à domicile n'a pas été pris en compte ? Ce n'est pas un paramètre important pour ce type de pathologie ?

Ma deuxième question est sur la sclérodermie. Si j'ai bien compris, on traite le poumon, mais pas la maladie.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Cutané, oui, c'est exact. Il n'y a pas d'influence sur la maladie cutanée.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** Et digestive ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Je ne crois pas que cela ait été regardé. Je n'ai pas la réponse.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** Et pour le recours à l'oxygénothérapie ?



**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** La réponse est simple. En fait, l'oxygénothérapie est nécessaire dans les derniers mois de la vie. Là, on est plusieurs années avant. Aucune personne dans ces essais cliniques n'en a besoin. C'est un critère qui n'est pas pertinent.

D'ailleurs, les traitements expérimentaux dans la fibrose, cela fait 20 ou 30 ans que nous les essayons. Un problème initial, entraînant un échec très important, puisque la fibrose est un cimetière de médicaments expérimentaux, c'était de se rendre compte que quand nous essayions le médicament quand le poumon était totalement détruit, cela n'avait plus d'impact. L'oxygénothérapie n'est nécessaire que dans les derniers mois de la vie.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** Nous avons retoqué le dossier précédent parce que nous étions sur un critère intermédiaire. Là, nous y sommes toujours. Est-ce vraiment pertinent, cliniquement, cette diminution de la dégradation qui ne se traduit ni en amélioration de la qualité de vie ni en amélioration de la survie ?

Je sais que sur les autres dossiers (il faudra être homogène), nous avons conclu sur du modéré et IV ou V, mais nous avons des niveaux de démonstration très faibles.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Je ne suis pas d'accord dans la mesure où l'on parle de cinétique de maladies très lentes. C'est comme si sur la mucoviscidose, on n'acceptait le traitement que s'il y avait une amélioration de la mortalité pendant l'année du traitement.

Là, nous nous plaçons à un stade où il y a 15 % d'atteinte pulmonaire au scanner. À ce moment-là, les gens ont un peu de dyspnée pour les efforts importants, mais sans plus. Dans la vie de tous les jours, on ne le ressent pas.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** C'est une remarque sur la remarque de Bernard sur le dossier précédent. Il y a aussi les alternatives et la stratégie thérapeutique est très différente entre les deux pathologies, même si ce sont des critères intermédiaires. Nous n'avons pas des milliers d'alternatives dans ces atteintes pulmonaires.

**M. le P<sup>r</sup> GUILLOT.-** On le prene, je suis d'accord, mais avec un niveau de SMR limité. On perd 114 ml, 80 ou 52. C'est mieux que le placebo, mais on se dégrade de façon assez précise.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** On est d'accord que ce n'est pas le traitement qui stoppe l'évolution de la maladie. C'est un traitement freinateur. En tant que spécialiste de l'organe, je peux vous garantir que nous voyons cela avec admiration. Jusqu'à présent, nous étions purement contemplatifs.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Oui, c'est un traitement relativement spécifique. Je propose de passer au vote.

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.-** Il y a une contribution de patients.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** Oui, il y a même de deux associations agréées.

Ce sont des contributions très complètes avec une très forte description de l'impact sur la qualité de vie (je pense pour des formes graves). L'ASF (sclérodermie) rappelle que la fibrose touche 40

à 50 % des patients. L'étude est faite sur un petit nombre de patients. Sous forme de poster, elle est consignée par les membres de conseils scientifiques de 5 CHU français, montrant un impact fort à partir de la dyspnée, de l'atteinte pulmonaire, sur la vie personnelle et professionnelle, un impact fort chez les aidants et un impact matériel et financier chez 50 % des patients.

Ils balayent les traitements thérapeutiques en insistant sur le risque infectieux pour les immunosuppresseurs, les corticoïdes. Sont également cités le rituximab et le tocilizumab. Ce sont les formes graves, car il y a l'oxygénothérapie, une prise en charge lourde avec la kiné respiratoire et le soutien psychologique.

Il y a de fortes attentes sur le médicament. Ils le voient comme un tournant évolutif, puisqu'il y a eu un seul médicament avec AMM depuis 2002. C'est une nouvelle classe qui ouvre des développements sur une nouvelle classe de produits.

Ils soulignent que la forme de comprimés est facile d'usage. Ils reviennent sur les conséquences négatives. Apparemment, dans cette association, il y a deux patients, un ATU, ils demandent qu'ils soient reçus par la Commission de la Transparence. Donc il y a une forte attente.

La deuxième contribution est celle de l'ANDAR, association nationale de défense contre l'arthrite rhumatoïde. Elle a à peu près 3500 adhérents. J'ai oublié de dire que la première, l'ASF, en avait 1200.

Une enquête a été réalisée sur la qualité de vie auprès des patients atteints de sclérodermie. Ils citent l'étude de l'ASF. Ils soulignent, au-delà des données de qualité de vie qui sont comparables, qu'en réalité, il y aurait un déficit de diagnostic puisqu'à la fois la fibrose associée à la polyarthrite rhumatoïde serait peut-être moins diagnostiquée. Ils citent une étude dans la littérature rapportant que 25 à 50 % des patients n'ont pas de traitement adapté. Ils citent les traitements qui sont nombreux.

Avec une comorbidité plus documentée, l'attente est grande pour réduire les conséquences de la fibrose accompagnant la polyarthrite rhumatoïde.

Voilà ce que nous pouvons dire des deux contributions.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Merci.

Je propose de passer au vote : SMR/ASMR. Nous faisons les deux en même temps, Mathilde ?

**Mme GRANDE, pour la HAS.** - Oui, soit vous faites suffisant/insuffisant, soit vous allez directement au vote du SMR et de l'ASMR. Au regard de vos discussions, les deux options sont possibles.

**M. LE PRÉSIDENT.** - La deuxième sera plus rapide.

*(Il est procédé au vote par appel nominal.)*

Résultat du vote :

SMR modéré : 17 voix

SMR faible : 2 voix

ASMR IV : 8 voix

ASMR V : 11 voix

**[REDACTED], pour la HAS.-** Voulez-vous que comme dans son indication initiale, le médicament soit un médicament d'exception ? Il y a une étude post-inscription en vie réelle. Comme dans sa première indication, limitons-nous le SMR et l'ASMR sur les critères respiratoires, la capacité vitale et DLCO ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Le médicament d'exception, cela ne me gêne pas. C'est comme ça que nous faisons actuellement. Je n'ai pas compris la deuxième question.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Dans l'indication initiale, en fonction des critères d'inclusion des études sur la capacité vitale et la DLCO, vous aviez limité le remboursement à des patients avec capacité vitale à 30 ou 35 % et grosso modo des patients assez peu atteints. En fonction des critères d'inclusion, vous voulez limiter SMR et ASMR avec ces mêmes critères respiratoires ou nous faisons toute l'indication d'AMM ?

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Personnellement, je suis partisan à ne pas toucher à l'indication de l'AMM. Quand il y avait eu la demande lors de l'évaluation à l'EMA, est-ce qu'il faut que les critères soient stringents ou pas pour les fibroses progressives ? La réponse était non. Il n'était pas nécessaire de faire plus stringent que ce qu'il y a dans les critères d'inclusion.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous pourrions mettre dans la stratégie que, même si le SMR est global, les données ont été obtenues uniquement chez les patients avec un CVF supérieur à 40-45 et DLCO supérieur à 40 %, soit des patients à un stade peu avancé de la maladie.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Il n'y a aucun intérêt de prescrire le médicament au stade avancé.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous pouvons le mentionner dans la stratégie. C'est obtenu chez les patients qui ne sont pas trop avancés.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** C'est une évidence.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Si c'est la pratique, il vaut mieux le mettre.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** On ne traite pas les fibroses à un stade avancé. Ce n'est pas un traitement compassionnel.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Il n'y a pas d'intérêt à restreindre le remboursement. Cela fait sens uniquement. Nous pouvons le mentionner dans la stratégie.

**M. le Dr KOUZAN.-** Sachant que tous les médicaments doivent être discutés en RCP. C'est une étape indispensable. On ne prescrit pas dans son coin un médicament comme cela.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Je l'ajoute également.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Il y a un commentaire de François : éviter le terme « vie réelle ». Fondamentalement, il est discutable. C'est vrai.

**M. le Pr GUEYFFIER.-** Je fais régulièrement, mais je préfère le faire par écrit plutôt que cela reste.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Je suis trop trendy dans les verbatims.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Il est utilisé tout le temps par les industriels et tout le monde. Il est aberrant.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Nous mettrons « observationnel ». Il n'y a pas de problème.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous nous comprenons.

**[REDACTED], pour la HAS.-** J'ai bien noté de ne pas limiter les SMR et ASMR. Nous mettrons les critères respiratoires dans la stratégie thérapeutique.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Et la RCP.