

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 16 décembre 2020

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 services, 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.

Seul l'avis

Oratoire

1. OFEV 100 - 150 mg (PID) (nintédanib (ésilate de)) (CT-18840) et OFEV 100 - 150 mg (PID-ScS chez l'adulte) (nintédanib (ésilate de)) (CT-18839) Audition Extension d'indication

Messieurs COTTIN, MICHEL, BEDIN et Madame KIND rejoignent la séance.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Pour ce dossier, tous les membres peuvent siéger.

M^{me} le D^r DEGOS.- Bonjour, nous vous remercions d'être venus pour reparler avec nous du dossier OFEV. Notre chef de projet va rapidement nous présenter le dossier et vous aurez un quart d'heure de présentation de vos diapositives. Ensuite, nous vous poserons des questions.

Le Chef de projet.- Merci. Bonjour à tous et à toutes. Le laboratoire BOEHRINGER sollicite cette audition suite à l'avis rendu par la commission du 18 novembre sur deux extensions d'indication de OFEV nintédanib, dans ses deux extensions que sont

- d'une part, les pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques avec un phénotype progressif.
- et la seconde indication est le traitement de la pneumopathie interstitielle diffuses associée à la sclérodémie systémique.

Le laboratoire a aussi fait part d'observations écrites qui ont été transmises à l'ensemble des membres.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci. Vous avez la parole, vous vous présentez rapidement et vous pouvez faire défiler vos diapos. Chacun des membres de la commission a sous les yeux vos diapos.

M. MICHEL.- D'accord. Bonjour, merci beaucoup. Je suis Fabrice MICHEL, Directeur de l'accès au marché, prix et remboursement, pour les laboratoires BOEHRINGER INGELHEIM. Je suis accompagné de Barbara KIND qui est en charge de l'accès au marché, et d'Arnaud BEDIN qui est directeur médical. Nous sommes accompagnés pour cette audition par le Professeur COTTIN, que je laisserai présenter juste après.

Nous sommes ravis, et merci de nous entendre dans le cadre de cette audition pour OFEV concernant de nouvelles indications, qui viennent juste d'être mentionnées. Elles ont été évaluées par la commission de la transparence le 18 novembre dernier, et nous avons obtenu une ASMR V, et un SMR modéré. Et nous revendiquons un SMR modéré et une ASMR IV.

L'ASMR IV, c'est en slide 4 et en slide 5, sur la base du fait qu'hélas nous avons pour ces deux pathologies un besoin médical non couvert et aucun traitement qui a à ce jour une AMM, que ce soit pour les pneumopathies interstitielles diffuses, associées à la sclérodémie systémique, dans lesquelles il existe des médicaments, mais qui sont utilisés dans le cadre hors AMM, et qui sont

mentionnés dans le PNDS. Ou que ce soit dans les pneumopathies interstitielles, diffuses, fibrosantes chroniques progressives, où là, il n'existe pas de traitement, et même souvent où une grande majorité des patients ne sont même pas traités pour cette pathologie.

C'est pourquoi nous sommes devant cette commission et pour lesquelles nous ne revendiquons pas de SMR différents, mais nous voulons rediscuter de l'ASMR. Je laisse bien sûr tout de suite la parole au Professeur COTTIN.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous n'avons pas de son, pas d'image.

M^{me} KIND.- Le Professeur COTTIN m'a indiqué qu'il était en salle d'attente.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Non, malheureusement, on ne le voit pas en salle d'attente.

M^{me} KIND.- Il m'a dit qu'effectivement, il n'est pas rentré. Est-il possible de lui renvoyer l'invitation ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Je lui renvoie le lien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- On peut peut-être débiter en attendant que le Professeur COTTIN se connecte. Vous pouvez prendre le relais à sa place ou pas ?

M. MICHEL.- Oui s'il ne peut pas se connecter, on va prendre le relais. Barbara, tu veux faire le déroulé de la présentation ? Et le Professeur COTTIN prendra le relais à sa connexion.

M^{me} KIND.- Sur la slide 6, je vais avoir du mal à présenter, je n'aurais pas les mots médicaux pour présenter la slide 6 comme elle mérite de l'être.

M. MICHEL.-, Mais est-ce vraiment sa composition ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Sinon vous pouvez le contacter avec vos téléphones portables et le mettre en haut-parleur depuis votre connexion à vous.

M^{me} KIND.- C'est ce que je vais faire. Je l'appelle.

Professeur COTTIN, je suis vraiment navrée, le lien, a priori, ne marche pas avec vous. Je suis au téléphone, vous êtes en haut-parleur avec les membres de la commission de transparence, à cause du temps qui nous est imparti. Je suis navrée de ces conditions, mais nous allons faire l'audition avec mon portable, et vous serez à côté du haut-parleur. Comme cela, les membres pourront vous entendre. La parole est à vous, Professeur COTTIN.

M^{me} le P^r COTTIN.- Bonjour à tous. Je pense que vous avez eu la première partie. Je suis sur la diapositive 6. Désolé, je prends les choses vraiment en cours de route. Je suis pneumologue à Lyon et je coordonne le Centre national de référence des maladies pulmonaires rares qui inclut la fibrose pulmonaire. Je souhaite vous présenter brièvement les maladies qui sont concernées aujourd'hui, et l'importance du traitement pour ces pneumopathies interstitielles diffuse ou PID fibrosantes chroniques.

Ces PID fibrosantes sont un ensemble de maladies que l'on représente maintenant volontiers comme un spectre, un groupe de maladies, volontiers représentées autour de la fibrose pulmonaire idiopathique, la FPI, car c'est à la fois la plus grave et la plus emblématique, mais aussi celle sur laquelle nous avons fait jusqu'à présent le plus de progrès. Beaucoup d'autres maladies interstitielles diffuses comportent de la fibrose et ont un risque potentiel d'évolution. C'est le cas des pneumopathies d'hypersensibilité chroniques fibrosantes. C'est le cas des pneumopathies interstitielles non spécifiques idiopathiques. C'est le cas des PDI des connectivites, dont la polyarthrite rhumatoïde, mais aussi la sclérodémie systémique, les polymyosites et d'autres. Et c'est le cas des pneumopathies interstitielles inclassables.

Et le cercle en pointillé représente le fait qu'une proportion de chacune de ces différentes pneumopathies interstitielles est un risque d'avoir un phénotype d'évolution fibrosante progressive malgré une prise en charge jusqu'au préalable bien conduite. Au centre de la fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie rare, puisque sa médiane de survie sans traitement est de l'ordre de trois ans. Le pronostic est en moyenne un peu meilleur pour les autres qui sont autour.

Sur la diapositive 7, je représente le fait que c'est une maladie, ces PID, avec un phénotype de fibrose progressive existe. Nous avons ici l'exemple d'une étude clinique qui a été conduite dans notre centre, et nous avons étudié de façon consecutive les patients qui ont eu un bilan de pneumopathies interstitielles à l'hôpital, sur huit ans, sur près de 1 400 patients. 617 ont été identifiés comme étant des fibroses pulmonaires autres qu'une fibrose pulmonaire idiopathique, et parmi celles-ci, 27 %, 168, avaient un phénotype de fibrose progressive.

On trouve dans ces pathologies, dans notre centre, l'éventail de ce qui est représenté dans l'essai INBUILD. Il y avait des pneumopathies interstitielles associées aux connectivites, des PID inclassables, mais aussi des pneumopathies d'hypersensibilité ou d'autres formes plus rares.

A droite, vous voyez que la survie est initialement bonne chez ces patients, mais après le 18 ou 24 mois après le diagnostic de la progression, on voit apparaître une certaine mortalité, avec finalement une survie globale de 72 % à cinq ans. Même s'il s'agit d'un pronostic meilleur que dans la fibrose pulmonaire idiopathique, il y a une mortalité qui est certaine dans ce groupe de maladie. Mais cette étude montre que ce n'est pas une situation rare, puisque c'est de l'ordre d'un patient sur quatre ayant une PID fibrosante, autre que la fibrose pulmonaire idiopathique.

Sur la suivante, la diapositive 8, je voudrais d'abord revenir en quelques mots sur la capacité vitale. La capacité vitale forcée, c'est une mesure simple qui est mesurée en spirométrie, qui correspond au volume d'air maximum que l'on peut mobiliser entre une inspiration maximale et une expiration maximale forcée. Et cette mesure assez simple, c'est un élément essentiel pour le suivi des pneumopathies interstitielles qui entraînent un trouble ventilatoire restrictif. Et en particulier, on sait depuis de multiples études qu'une diminution de la capacité vitale de 10 % prédit la mortalité dans l'année qui suit au cours de la fibrose pulmonaire idiopathique. C'est pour cela que la capacité vitale a été validée par la communauté internationale, et d'ailleurs par la FDA,

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

comme le critère d'évaluation principal dans les essais de la fibrose pulmonaire idiopathique. Elle a donc été utilisée dans d'autres types de fibrose pulmonaire.

Pour revenir à cette diapositive, ce que l'on sait depuis maintenant quelques années, c'est que le modèle de l'évolution naturelle de la fibrose pulmonaire idiopathique, on le retrouve de façon exactement similaire dans d'autres types de pneumopathies interstitielles qui peuvent avoir un aspect au scanner différent, comme l'illustre ces quelques exemples, un aspect histologique différent, et pourtant, on a une évolution qui est tout à fait similaire. Pour ces trois exemples qui figurent ici, on a pneumopathies d'hypersensibilité chronique, ou des pneumopathies interstitielles non spécifiques idiopathiques, des pneumopathies interstitielles associées à la sclérodermie, à droite. Et j'aurais pu mettre les inclassables, j'aurais pu mettre la polyarthrite rhumatoïde.

Dans tous ces exemples, en bas, les patients qui ont une diminution de la capacité vitale ont une augmentation de la mortalité par rapport aux patients qui ont une capacité vitale qui est stable. C'est le modèle de l'évolution naturelle de ces pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes chroniques.

Sur la suivante, la diapositive 9, avant d'en revenir aux résultats de l'effet INBUILD, je voulais m'arrêter un instant sur ce qui a été observé dans le groupe placebo, de l'essai INBUILD, mais aussi des essais INPULSIS. Dans le groupe placebo de ces essais, bien sûr la capacité vitale a été suivie. Ce que l'on constate, c'est que les patients inclus dans INBUILD et recevant le placebo ont eu un déclin de leur capacité vitale proche de 200 millilitres sur 52 semaines, ce qui est considérable.

C'est assez proche de ce qui avait été obtenu ou observé également dans les groupes placebo des deux essais INPULSIS, donc de patients ayant une fibrose pulmonaire idiopathique. C'est une histoire naturelle tout à fait similaire pour les fibroses pulmonaires progressives, autre que la FPI, et pour la fibrose pulmonaire idiopathique, en dehors de tout traitement, avec un déclin de la capacité vitale dont on vient de voir qu'il est associé à la mortalité.

D'ailleurs, et c'est sur la diapositive 10, cela a été étudié dans ces essais, toujours dans les groupes placebo. Quelle a été la proportion des patients qui ont perdu 10 % de capacité vitale ? Dans l'essai INBUILD cela a concerné 48,9 % des patients ayant une fibrose progressive autre qu'une fibrose pulmonaire idiopathique. C'est quasiment le même pourcentage que ce qui avait été observé pour la fibrose pulmonaire idiopathique, toujours dans le groupe placebo, dans les essais INPULSIS. Presque la moitié des patients, en un an, ont perdu 10 % de capacité vitale. Et effectivement, les patients qui ont perdu 10 % de capacité vitale ont une augmentation du risque de mortalité. Ce risque est multiplié par 3,4 dans INBUILD et par 3,9 dans INPULSIS. Une baisse de la capacité vitale de 10 % est associée à une augmentation de la mortalité, qu'il s'agisse d'une fibrose pulmonaire, idiopathique ou d'un autre type de fibrose pulmonaire progressive, toujours dans les groupes placebo.

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

Maintenant, c'est la diapositive 11, venons-en à l'effet du médicament, nintédanib sur l'évolution de la maladie. Ici, ce diagramme représente l'effet relatif d'une nintédanib par rapport au placebo sur le déclin de la capacité vitale en millilitre par an, en 52 semaines, donc en un an, dans les différents essais de phase III qui ont été conduits avec le nintédanib.

D'abord dans les deux essais INPULSIS 1 et 2, qui concernaient des patients atteints de fibroses pulmonaires idiopathiques, puis dans l'essai SENSICIS, qui concernait les patients avec une fibrose associée à la sclérodémie systémique, puis dans l'essai INBUILD, pour les fibroses pulmonaires progressives avec les deux groupes inaudible 2.32.08 de pneumopathie interstitielle connue ou non au scanner thoracique.

Ce que l'on voit dans l'analyse combinée et dans le diagramme, c'est que la taille de l'effet thérapeutique est extrêmement comparable dans ces différents essais, même si en valeur absolue, on peut avoir des vitesses de progression de la maladie qui sont différentes parce que ce sont des maladies différentes, la taille de l'effet thérapeutique est tout à fait similaire sur le plan relatif, et l'analyse combinée montre un effet relatif du nintédanib versus placebo sur le taux de déclin de la capacité vitale de 51 %. Finalement, dans tous ces types de fibrose, bien qu'il y ait des causes et des évolutions à des vitesses différentes, le médicament a réduit la vitesse d'aggravation de la maladie à peu près de moitié, quel que soit le type de fibroses. Pour nous, c'est vraiment quelque chose d'important sur l'évolution à long terme de la maladie.

Sur la diapositive 12, je reviens très brièvement sur le schéma de l'essai INBUILD. Bien sûr, le critère d'évaluation principal a été évalué à 52 semaines, mais pendant qu'il était évalué après la première fermeture de base, les patients ont continué quelques semaines, toujours en double aveugle, nintédanib versus placebo, jusqu'à une deuxième fermeture de base, la deuxième analyse de la base de données, qui nous donne quelques semaines supplémentaires avec quelques événements supplémentaires. C'est ce que je vais vous présenter maintenant, parce que je crois que ces résultats sont importants. Ils confortent vraiment les résultats obtenus sur la capacité vitale.

Sur la diapositive 13 figure l'effet du nintédanib sur la survie sans progression. Là, il s'agit bien de la progression pendant l'essai, et non pas la progression comme critère d'éligibilité dans l'essai. Il y a un temps dans l'essai qui a été défini à nouveau par un déclin absolu de la capacité vitale de 10 % ou plus dans les 52 semaines de l'essai. Vous voyez que le nintédanib a réduit le risque de progression de la maladie. On sait que cette diminution de capacité vitale lorsqu'elle survient est associée à une augmentation de la mortalité.

Sur la suivante, la 14, il y a eu une analyse comparable, toujours sur la deuxième fermeture de base, des patients suivis en moyenne 15 mois, en double aveugle. À gauche, la puissance de l'essai n'était bien sûr pas suffisante pour évaluer la mortalité globale, le résultat n'est donc pas significatif. À droite, en revanche, il y a une réduction qui est statistiquement significative du risque de décès ou d'exacerbation aiguë des pneumopathies interstitielles dans le groupe traité par nintédanib en bleu marine versus placebo en bleu clair. On sait que les exacerbations aiguës

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

de fibroses pulmonaires sont l'une des principales causes de décès des fibroses pulmonaires. Elles sont plus fréquentes lorsque la fibrose pulmonaire est à un stade plus avancé, mais réduire le risque d'exacerbation aiguë est pour nous un objectif absolument prioritaire.

Sur la diapositive 15, il y a un résultat également extrêmement important à mon sens, puisqu'il concerne l'effet du médicament sur les symptômes et sur la qualité de vie. Ce résultat a pu être obtenu avec une nouvelle échelle de mesures ou d'évaluation des symptômes qui est LPF, pour *Living with pulmonary fibrosis*. C'est une échelle de symptômes qui a été vraiment développée spécialement pour évaluer les symptômes chez les patients qui ont une fibrose pulmonaire, avec une place importante consacrée à la dyspnée et à la toux.

Le diagramme de gauche montre un bénéfice significatif à 52 semaines pour le nintédanib versus placebo pour le score de dyspnée à gauche, mais également pour le score de toux à droite. La toux est un symptôme parfois extrêmement gênant chez les patients qui ont une fibrose pulmonaire. Ici on a une tendance à la diminution de la toux chez les patients traités versus une aggravation de la toux chez les patients recevant le placebo, avec une différence significative.

Et à droite, il s'agit d'un score global de qualité de vie, là encore développé pour des patients atteints de fibrose pulmonaire. Ces résultats sur les symptômes et sur la qualité de vie, c'est quelque chose que jusqu'à présent, on n'avait jamais vu dans un essai portant sur la fibrose pulmonaire. On a donc un bénéfice qui est vraiment, il me semble, assez global dans cet essai, puisqu'il porte sur le critère d'évaluation principal bien sûr qui est la capacité vitale, mais aussi sur la progression de la maladie, sur la survie sans exacerbation aiguë, sur les symptômes que sont la dyspnée et la toux, et sur la qualité de vie.

Dans un domaine où jusqu'à présent n'avions aucun traitement, cela représente à mon sens vraiment un progrès considérable pour la prise en charge des patients qui ont une fibrose pulmonaire progressive.

Diapositive 16, c'est la dernière que je présenterai, avant de repasser la parole au laboratoire. Je voudrais rappeler que nous étions dans une situation en 2015 assez similaire, avec deux essais INPULSIS qui montraient pour nintédanib un bénéfice relatif d'environ 50 % sur les points de la capacité vitale. Cela se traduisait par une différence absolue au bout d'un an de traitement entre le groupe placebo et le groupe nintédanib d'environ 110 millilitres. Il y a eu beaucoup de discussions à cette commission je ne sais pas, mais au sein de la communauté pneumologique, pour savoir si les 110 millilitres au bout d'un an, c'était cliniquement significatif.

En plus, un résultat tout à fait comparable avait été obtenu avec la pirfénidone, qui est un autre anti fibrosant développé par un autre laboratoire dans des essais de phase III. En 2015, on se posait la question de savoir quel serait l'effet à long terme de ces deux anti fibrosants sur l'évolution de la fibrose pulmonaire idiopathique.

On sait maintenant que la réponse est oui, il y a un bénéfice à long terme de ces traitements. Et là, je reviens à la fibrose pulmonaire idiopathique, je ne suis plus dans les fibroses pulmonaires

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

progressives. C'est une réponse qui n'a pas le niveau de preuve d'un essai randomisé portant sur la mortalité, bien sûr, mais il n'y a maintenant plusieurs registres et un certain nombre d'études observationnelles dans les bases de données des assurances notamment.

J'ai sélectionné ici deux autres exemples de figure provenant de registres académiques, à gauche, le registre australien, à droite, le registre allemand, qui sont deux registres de bonne qualité. On voit, il est clair qu'il y a un bénéfice de survie chez les patients qui ont une fibrose pulmonaire idiopathique et qui reçoivent un traitement anti fibrosant ou anti fibrotique versus ceux qui n'en reçoivent pas. Cela reste vrai lorsque les différents facteurs confondants sont contrôlés autant que l'on puisse. Sous réserve bien sûr...

M^{me} le D^r DEGOS.- Il va falloir que vous concluez, parce que malgré le temps qu'on vous avait rajouté, vous êtes largement au-delà de votre temps de parole.

M. le P^r COTTIN.- Très bien, Madame, j'ai fini. Je vous remercie de votre attention.

M. MICHEL.- Merci, Professeur COTTIN. Mesdames et Messieurs, merci pour votre écoute, je vais conclure très vite. Mais sur les éléments qui viennent de vous être présentés, déjà, j'espère que l'on a répondu à vos interrogations. C'est pourquoi nous sollicitons auprès de la commission une ASMR IV. Bien sûr nous nous tenons à votre disposition si vous avez des questions.

M^{me} le D^r DEGOS.- Très bien. Merci de cette présentation. Excusez-nous pour ces exigences. Y a-t-il des membres de la commission qui ont des questions à vous poser ? Serge KOUZAN

M. le D^r KOUZAN.- Bonjour Vincent. Merci de votre présentation. J'espère que vous avez été convaincant sur la pertinence du critère de la capacité vitale qui, bien que pouvant être perçu comme *low tech*, est le plus pertinent après 20 ans dans les essais cliniques dans les fibroses pulmonaires.

J'avais juste un commentaire. C'est le fait que dans le dossier tel qu'il nous avait été soumis à la commission de transparence, les données de qualité de vie ne sortaient pas parce que c'était le *end point*, c'était à un questionnaire *K Build* et les variations étaient non significatives.

Par contre, vous préchez un converti, en ce qui concerne le niveau d'ASMR.

M. le P^r COTTIN.- Effectivement le questionnaire *K Build* n'est pas significatif. C'est pourquoi je crois que, comme vous le savez, la mesure de la qualité de vie ou de l'estimation de la qualité de vie est quelque chose de difficile. Un progrès a été fait entre temps avec *Living pulmonaire fibrosis*, qui est beaucoup plus proche du ressenti des patients et qui visiblement mesure mieux le changement des symptômes et le changement de qualité de vie.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'autres questions.

M. le P^r GUEYFFIER.- C'est François, est-ce que vous m'entendez ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, vas-y François.

M. le P^r GUEYFFIER.- Je pense que c'est effectivement un candidat extrêmement intéressant, mais avec la problématique d'une évaluation sur un critère qui reste intermédiaire, même s'il a l'air d'être très corrélé à l'évolution, à la fois pronostic avec la mortalité, et à la fois sur le confort de vie des patients. Est-ce que cela paraîtrait totalement irréaliste de vouloir faire des études sur des critères aussi exigeants que la mortalité ? Ou alors que sur d'autres critères, mais plus pertinent cliniquement ? Est-ce quelque chose de raisonnable et sur quels arguments ?

M. le P^r COTTIN.- Cela a été discuté. Il y a une littérature sur le sujet dans les meilleures revues internationales pour la fibrose pulmonaire idiopathique, qui ont conclu que c'était parfaitement impossible. D'abord, d'une part, à cause de la taille des essais que cela nécessiterait, mais surtout, et avant tout, parce que maintenant que l'on a des traitements qui ont une efficacité vraiment démontrée sur l'évolution de la maladie, pas un patient n'accepterait en essai versus placebo, et d'ailleurs pas un comité d'éthique non plus, avec un critère d'évaluation sur la mortalité globale.

Et même si un patient acceptait de commencer à participer, il quitterait l'étude avant de décider dès lors qu'il aurait une progression de la maladie. Les patients se sentent vraiment... Vous avez le déclin de la capacité vitale, pourquoi est-il important ? Parce que les patients le ressentent. Il est habituellement très bien corrélé avec une augmentation de la limitation à l'effort et de la dyspnée. Malheureusement, j'allais dire, pour la science, il n'y aura jamais d'essai de phase III portant sur la mortalité globale.

Il y a quand même inaudible 2.44.09 de la pirfénone qui montre un bénéfice statistiquement significatif, mais de très loin.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour essayer de pallier à cela, est-ce que dans les centres de référence, il y a des registres de ce type de patients et en fonction des traitements qu'ils reçoivent, ils pourraient donner des chiffres de morbi et mortalité dans un délai relativement bref ?

M. le P^r COTTIN.- Oui, dans la diapositive 16 que j'ai commentée portait sur les registres de fibroses pulmonaires idiopathiques et montrent clairement que les données de survie, sont tout à fait ce qui était attendu, si on estime que prévenir le déclin de la capacité vitale va être associé à une amélioration de la survie. Pour ce qui est des fibroses pulmonaires progressives, on s'y emploie dans le registre RADIGO PID, qui est un registre de l'INSERM de la cohorte RADIGO, nous sommes en train de mettre en place l'inclusion de patients ayant une fibrose pulmonaire progressive autre que la FPI. Et je m'attends à ce que l'on ait la même observation que ce que nous en avons fait depuis plusieurs années dans la FPI.

M^{me} le D^r DEGOS.- Très bien. C'est un élément important. Merci beaucoup. D'autres questions de la commission ? Ecoutez, merci beaucoup. On va maintenant discuter entre nous. On vous remercie de votre présentation, en s'excusant des bugs techniques qui sont survenus.

M. MICHEL.- Merci beaucoup, bonne fin de journée.

Messieurs COTTIN, MICHEL, BEDIN et Madame KIND quittent la séance.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il a tout de même apporté des éléments qui permettent de conforter ce que Serge nous avait laissé supposer.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Françoise vous avez des commentaires dans le chat.

M. le D^r KOUZAN.- Est-ce que tu peux rajouter...

M^{me} le D^r DEGOS.- Serge tu peux y aller.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais juste bien renfoncer le clou de la capacité vitale, ce n'est pas du tout comme le cholestérol ou la Hb1C, etc. C'est vraiment la conséquence mécanique de la rigidité du poumon. Si la capacité vitale diminue, c'est que le poumon est rigide, ce n'est pas uniquement un critère biologique.

M^{me} le D^r DEGOS.- OK. Merci. Bernard GUILLOT.

M. le P^r GUILLOT.- J'ai relu le dossier et les verbatim, et je me suis aperçu que dans les verbatim que j'avais été assez dubitatif justement sur la valeur de cette capacité vitale forcée, que je prenais vraiment pour un critère intermédiaire plutôt mou. Et Monsieur COTTIN nous a tout de même démontré assez fortement la relation entre l'abaissement de ce paramètre et la mortalité des patients. Je crois qu'il l'a démontré de manière assez précise. Les arguments de Serge restent valables, et pour ma part, je pense que j'ai été sans doute un peu dur sur mon interprétation initiale que j'avais faite de ce critère.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est vrai.

M. le P^r GUEYFFIER.- Vous me permettrez ? Il nous a montré que c'était un critère pronostic indiscutablement. Par contre, ce n'est pas une démonstration que c'est un critère de substitution, ce qui nécessiterait beaucoup plus d'informations. Il n'y a pas de critères de substitution parfaite de toute façon.

M. le P^r GUILLOT.- Non, mais c'est un critère pronostic.

M. le P^r GUEYFFIER.- Oui, comme l'hypertension, comme l'hémoglobine glyquée aussi.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, c'est probablement un peu mieux. Jean-Claude DAUBERT.

M. le P^r DAUBERT.- Juste un commentaire sur la faisabilité d'une étude de mortalité. Monsieur COTTIN nous a montré des données qui ne sont pas publiées, mais où il était tout proche d'obtenir une diminution significative de la mortalité. Il aurait suffi, dans cette étude, de quelques mois supplémentaires et de quelques dizaines de patients supplémentaires pour démontrer de façon claire une réduction de la mortalité. C'est un peu dommage qu'il ne soit pas allé jusque-là.

M^{me} le D^r DEGOS.- Olivier SAINT-JEAN.

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

M. le P^r SAINT-JEAN.- J'ai une question à Serge, qui n'est pas une question de néophyte. Un papier est sorti il y a très peu de temps dans le JAMA sur un traitement par Bactrim dans les fibroses pulmonaires, modérément sévères ou sévères. C'est un essai relativement important qui se passe en Grande-Bretagne. Il y a 150 malades dans chaque bras. Cela suppose que les infections dans les fibroses sont un facteur d'aggravation. Mais ils ont réussi à faire un essai un peu de longue durée sur 160 malades dans chaque bras, avec comme critère de jugement, la mortalité et l'hospitalisation. J'ai une question, d'abord, cette histoire d'infection est-ce vraiment un élément important pour le pronostic ? Et deuxièmement, ce que les Anglais ont réussi à faire avec le Bactrim, pourquoi n'ont-ils pas réussi à le faire eux ?

M. le D^r KOUZAN.- Je dois dire que je n'ai pas lu ce papier. Tout ce que je peux dire, c'est qu'on est en train de se rendre compte que la charge bactérienne, le microbiome bronchique, broncho-alvéolaire semble jouer un rôle dans le pronostic des fibroses. Mais je ne l'ai pas lu le papier, je ne peux pas plus commenter.

Mais ils ont réussi à faire un essai de longue durée, avec comme critère le décès, et l'hospitalisation, donc quelque chose de robuste et de faisable.

M. le P^r GUEYFFIER.- Sur quelle population ?

M. le D^r KOUZAN.- Ce que je voudrais dire, c'est que le monde de la fibrose pulmonaire est un monde peuplé de molécules qui ont échoué. Initialement, il y a par exemple 10 ou 15 ans, on essayait ces molécules sur des malades à un stade plus évolué, avec des *end points* de mortalité. On s'est rendu compte que c'était des échecs, parce que dans cette pathologie, lorsque le poumon est détruit, il n'y a aucune possibilité de régénération.

Après des années d'échecs, comme le disait Vincent COTTIN, il y a eu un accord international sur le fait que cela devait être pris en charge de manière plus précoce, et avec la capacité vitale comme *end point* principal. Malheureusement, je n'ai pas lu ce papier, donc je ne peux pas avoir d'avis dessus. Je ne sais pas répondre à la question, à quelle efficacité comparative sont-ils arrivés ?

Mais là, en l'occurrence, dans la fibrose et avec les médicaments anti fibrosant ce sont des données qui sont concordantes, non seulement avec le nintédanib, mais avec la pirfénidone. Ce n'est pas comme si un industriel dans le cancer cherchait à couper, à faire du court-circuit et faire des trucs à la va-vite. Je ne sais pas à en dire plus.

M. le D^r DEGOS.- Autre question ?

M. le P^r GUEYFFIER.- Bernard est assez raisonnable. C'est vrai que les courbes de survie, même si elles ne sont pas définitives sur une étude de puissance, inaudible 2.52.03 le bénéfice risque d'être extraordinaire, il est très fort et indiscutable sur la fonction respiratoire, sur la survie, c'est inaudible 2.52.12, mais ce n'est pas assez démonstratif.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, malheureusement, on ne pourra pas l'avoir. Vous trouvez-vous assez renseignés pour passer au vote ? Il a apporté des arguments qui plaident pour accéder à sa demande d'un ASMR IV.

M. le D^r KOUZAN.- Je voudrais souligner qu'il ne demande pas un ASMR III de loin.

M^{me} le D^r DEGOS.- Non, il reste en modéré IV.

M. le D^r KOUZAN.- Ils sont modérés, mais c'est juste.

M. le D^r BLONDON.- Même modéré, c'est étonnant.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si vous avez d'autres questions. Nous allons voter.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Merci, nous avons 13 voix favorables au passage en ASMR IV et 1 voix pour le maintien d'une ASMR V.

(La Commission de la transparence adopte à l'unanimité sur les observations faites en séance.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Très bien. Y avait-il des observations ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui. On va vous les partager.

Le Chef de projet.- Il y avait quelques observations. Déjà je voulais vous signaler que vous aviez demandé à avoir des données sur la mortalité avec les registres dans quelques années. Il y a une étude post-inscription qui est demandée.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, cela me paraît très important.

Le Chef de projet.- Sinon il y a (coupure son) qui vous ont été transmises. Sur la plupart, on vous propose de répondre favorablement à leur demande. Je voulais signaler qu'ils avaient fourni une étude observationnelle et deux enquêtes observationnelles auprès de patients atteints de pneumopathie associée à une sclérodémie, mais aucun patient n'était traité par OFEV dans ces enquêtes. (coupure son) Ce sont les remarques principales.

M^{me} le D^r DEGOS.- Si cela ne concerne pas ce médicament, c'est hors sujet.

Le Chef de projet.- Oui, tout à fait. C'est pour cela que l'on veut dire que cela a été déposé, mais comme aucun patient n'est traité par OFEV ou par ce qui aurait pu être un comparateur, les résultats ne sont pas présentés.

M^{me} le D^r DEGOS.- Très bien.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Excusez-moi, mais je n'ai pas compris. L'EPI, c'est quoi ? Tu proposais de rajouter l'EPI ? Le libellé ?

Le Chef de projet.- L'EPI était déjà demandé.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord, donc il n'y a pas d'évolution par rapport à la demande ?

Le Chef de projet.- Non, c'était pour le rappeler, puisque cela a été évoqué, d'avoir des données de mortalité. On a demandé une EPI avec des données de morbi-mortalité.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Et la réévaluation aura lieu dans un délai de combien ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Cinq ans de l'âge de cinq ans, on avait mis un délai maximum de cinq ans.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avec les données de survie qu'ils nous ont montré, cela me paraît raisonnable.

Le Chef de projet.- Oui, il ne faut pas demander cela dans un délai trop bref.

M^{me} le D^r DEGOS.- Surtout si cela marche.

Le Chef de projet.- Exactement.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le produit est adopté.

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

Index

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

RADIGO, 9

registre RADIGO PID, 9

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