



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 17 décembre 2025

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

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

**Examen - Post-AMM - Première demande - OFEV (CT AP-570)****Examen – Extension d’indication - OFEV 25 - 100 et 150 mg (CT-21312)**

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Je vois que Madame Hadchouel est dans la salle d’attente, on va passer à l’OFEV.

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Sur ce dossier, il n’y a pas de déport et il n’a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Hadchouel en situation de conflit d’intérêts.

*(Pr Alice Hadchouel rejoint la séance)*

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Bonjour Madame Hadchouel. On vous remercie d’avoir accepté de nous aider à évaluer ce dossier OFEV, pour lequel nous avons une demande d’accès précoce post-AMM et d’évaluation en droit commun dans le remboursement. Nous aurons une présentation par notre chef de projet, il n’y a pas de contribution de l’association, vous serez rapporteur externe et nous aurons deux rapporteurs internes, le professeur Leroyer et le professeur Chevret.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Bonjour à toutes et à tous. Vous allez examiner une demande d’extension d’indication à la population pédiatrique pour tous les dosages ainsi que l’inscription d’un nouveau dosage à 25 milligrammes et une demande d’accès précoce post-AMM pour tous les dosages pour OFEV, nintédanib.

Pour présenter un peu le contexte, c’est une demande du droit commun et post-AMM, pour l’inscription en ville et à l’hôpital. Les deux indications qui concernent la demande de droit commun, c’est les pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes progressives et cliniquement significatives pour les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans. La deuxième indication, c’est dans les pneumopathies interstitielles diffuses associées à une sclérodémie systémique. Pour l’accès précoce 2, il n’y a qu’une seule indication qui est concernée, c’est celle des pneumopathies interstitielles diffuses fibrosantes progressives et cliniquement significatives.

L’AMM d’OFEV a été octroyée pour la première fois en 2015 et récemment, en février 2025, il y a eu une extension à la population pédiatrique pour ces deux indications. En sachant que la commission a déjà rendu un avis pour ces deux indications chez l’adulte lors de la commission du 16 décembre 2020, et pour lesquelles les conclusions étaient de donner un SMR modéré et une ASMR IV. Autre information, il faut savoir qu’OFEV a fait l’objet d’un plan d’investigation pédiatrique. Les revendications du laboratoire pour le droit commun, c’est d’avoir un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique et pas d’ISP. Il revendique les quatre critères d’accès précoce.

Ces demandes sont soutenues par une étude pédiatrique de phase III randomisée en double aveugle, évaluant la tolérance et la pharmacocinétique du nintédanib par rapport au placebo et suivie d’une partie en ouvert. Cette étude a été réalisée chez 39 patients, enfants et

adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui sont atteints de PID fibrosante cliniquement significative. Le but était de tester une nouvelle posologie pédiatrique adaptée au poids de l'enfant. Durant cette étude, les traitements concomitants ont été autorisés, y compris les immunosuppresseurs. 42 % des patients étaient traités par des immunosuppresseurs et 33 % étaient traités aussi par des corticoïdes pour traiter leur PID. La durée de traitement était de 24 semaines.

Le critère de jugement principal est un critère de pharmacocinétique. Il s'agit de la concentration plasmatique du nintédanib en fonction du temps à l'état d'équilibre qui a été évaluée à la deuxième semaine des traitements lors de l'analyse principale. Les moyennes géométriques de l'aire sous la courbe étaient de 175 nanogrammes par minute par heure pour les enfants de 6 à 12 ans et de 170 nanogrammes par minute par heure pour les adolescents de 12 à 18 ans, avec des coefficients de variation de 85,20 % et 83,8 % respectivement. Ces résultats ont été comparables aux moyennes observées chez l'adulte. Le laboratoire a proposé une valeur de référence de 181 nanogrammes par minute.

Concernant les données de tolérance, globalement, en termes de fréquence d'effets indésirables, lors de l'analyse principale, 84,6 % des patients dans le groupe nintédanib ont eu un effet indésirable et 76,9 % dans le groupe placebo. Le profil était globalement comparable à celui de l'adulte, qui était caractérisé majoritairement par une toxicité digestive, principalement des diarrhées, nausées, douleurs abdominales et vomissements. La seule différence était l'apparition de troubles du développement dentaire spécifiques à cette population pédiatrique et pour lesquels le lien de causalité n'a pas été confirmé lors de l'évaluation de l'AMM. Néanmoins, cela reste un point d'incertitude et le RCP recommande la surveillance de ces risques.

Pour ce dossier, nous avons sollicité trois experts. Nous avons sollicité le professeur Hadchouel, le professeur Christophe Le Royer et le professeur Sylvie Chevret.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.** - Vous avez la parole, Madame Hadchouel.

**M<sup>me</sup> HADCHOUEL** - Bonjour à tous. La pathologie concernée par cette demande est un groupe de pathologies qui sont les pneumopathies interstitielles fibrosantes progressives de l'enfant. Il faut savoir que les pneumopathies interstitielles de l'enfant sont des maladies hétérogènes, parce que cela regroupe plusieurs causes. Il y a encore un certain nombre de patients pour lesquels on reste en errance diagnostique. Il n'y a pas de diagnostic étiologique aujourd'hui établi dans environ 30 % des cas dans la cohorte française, qui est la plus large cohorte publiée dans le monde et qui est la cohorte la plus récente. Ces maladies sont des maladies rares et qui, lorsqu'il y a une évolution fibrosante, sont des maladies graves qui peuvent évoluer vers l'insuffisance respiratoire chronique. Ce potentiel d'évolution fibrosante existe quasiment pour toutes les étiologies de pneumopathies interstitielles de l'enfant. La fibrose pulmonaire constitue un tournant évolutif de la maladie, puisqu'elle entraîne effectivement un risque d'évolution vers l'insuffisance respiratoire chronique irréversible, pour laquelle aujourd'hui on n'a pas de traitement médicamenteux spécifique.

En effet, les recommandations se basent sur le protocole national de diagnostic et de soins en France de 2017. Elles se basent sur les recommandations internationales, qui sont les recommandations de l'*European respiratory society* qui datent de 2013 ou 2015, et les recommandations américaines de l'*American thoracic society* qui sont à peu près de la même période. Tous les traitements qui sont utilisés actuellement chez le nourrisson et l'enfant sont des traitements qui sont hors AMM.

Le traitement de première intention repose pour quasiment toutes les étiologies sur les corticoïdes, qu'on donne en général en perfusion intraveineuse à forte dose, ce qu'on appelle de façon assez commune les bolus. Ce sont en général des bolus mensuels et qui peuvent être associés à une corticothérapie orale entre les bolus prolongés, voire même dans certaines indications, uniquement une corticothérapie orale prolongée.

Lorsque ce traitement de première ligne ne permet pas de mettre la maladie en rémission ou pas de façon satisfaisante, ce qui est assez souvent le cas, on se pose rapidement la question de mettre en place des traitements additionnels d'épargne cortisonique possibles. Ceux qui sont recommandés par les sociétés savantes françaises et internationales sont l'hydroxychloroquine et l'azithromycine pour leurs propriétés anti-inflammatoires et immunosuppressives. Après, au cas par cas et grâce aux réunions de concertation pluridisciplinaire, on peut discuter d'autres traitements, comme principalement l'azathioprine, le MYCOPHENOLATE MOFETH, le cyclophosphamide, le rituximab et les inhibiteurs de JAK.

Pour le médicament dont on parle aujourd'hui, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent, puisque tous les traitements dont je viens de vous parler sont des traitements qui sont anti-inflammatoires et immunosuppresseurs et qui n'ont pas d'action sur la prévention ou le ralentissement de la fibrose. On essaie toujours que ça va la prévenir, mais, une fois que la fibrose est là, puisque l'indication, c'est la pneumopathie interstitielle fibrosante, on n'a pas de traitement aujourd'hui qui a montré son efficacité pour ralentir ou stopper le processus de fibrose pulmonaire. Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent et il y a un besoin médical pour le ralentissement de l'évolution fibrosante qui n'est pas couvert aujourd'hui.

En ce qui concerne l'étude dont vient de parler le chef de projet, qui est la seule étude prospective dans le cadre d'un essai clinique disponible pour cette molécule, la population étudiée est représentative. On a effectivement un effectif qui est assez faible, de 30 par groupe, mais avec des causes qui sont celles qu'on voit dans la pratique clinique. Le choix du comparateur est non applicable parce qu'il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent. L'essai a été réalisé versus placebo. Le critère de jugement principal était celui de la pharmacocinétique, ce qui est souvent le cas dans les essais pédiatriques pour une drogue qui a déjà montré son efficacité chez l'adulte, puisqu'un des premiers objectifs dans ces essais est déjà de vérifier qu'on puisse prescrire le médicament avec une bonne sécurité et une bonne tolérance clinique. C'est pour cela que les investigateurs ont choisi ce critère de jugement principal.

Concernant les critères secondaires, ils étaient aussi pertinents puisqu'ils correspondent, sur l'efficacité, aux critères que l'on utilise en pratique courante en pédiatrie. C'est une première chose. Deuxième chose, ce sont ceux qui ont été utilisés dans les essais cliniques de phase III chez l'adulte qui étudiaient l'efficacité, le critère principal de jugement étant la capacité vitale forcée. Les autres critères étaient la distance parcourue au test de marche, qui est bien corrélée au pronostic, et la saturation, qui est moins utilisée chez l'adulte, mais qu'on utilise facilement chez l'enfant puisque les EFR sont parfois difficiles à réaliser.

La quantité d'effets observés est faible puisqu'il n'y a pas eu de résultats significatifs sur ces critères secondaires d'efficacité. Il n'y a pas eu de différence significative sur les critères secondaires d'efficacité, la CVF, la saturation, la distance parcourue au test de marche, avec tout de même une séparation des deux groupes, entre le placebo et le groupe traité au cours du temps, mais sans être significatif. Quand on regarde la quantité d'effets observés, elle est faible, mais comparable à ce qui est observé chez l'adulte pour toutes les études disponibles quand on les *pool*e. Les résultats chez l'adulte étaient significatifs, probablement du fait d'une meilleure puissance des essais chez l'adulte, puisque le nombre de patients inclus dans ces essais est beaucoup plus important.

Concernant la tolérance, les effets secondaires sont essentiellement digestifs. Ce sont des effets qui sont en général non graves, à type de diarrhées, nausées, vomissements. Lorsque ces soucis surviennent, on peut baisser d'un palier de dose, donc on a une solution à proposer. En effet, chez l'enfant, la vigilance doit être renforcée vis-à-vis du risque qui reste pour l'instant théorique d'impact sur la fusion précoce des épiphyses et donc sur la croissance staturo-pondérale de l'enfant et sur les troubles du développement dentaire, puisque ce sont des données qui sont issues de modèles animaux rongeurs. Mais rien n'a été démontré chez l'homme.

Les limites, c'est que la durée de l'essai était de 24 semaines, alors qu'en vie réelle, on sera probablement sur une durée plus longue si la CVF se stabilise. Néanmoins, c'est tout de même une durée de presque six mois, on peut raisonnablement se dire, en comparant aux données disponibles chez l'adulte, que le risque d'apparition secondaire d'effets indésirables alors que l'enfant aurait bien toléré le traitement pendant six mois semble faible. Mais la vigilance et la surveillance vis-à-vis de la croissance osseuse et dentaire doivent être maintenues de toute façon.

En conclusion, aujourd'hui, en pédiatrie, il n'y a pas d'alternative existante pour un traitement qui permettrait de ralentir l'évolution de la fibrose pulmonaire une fois qu'elle apparaît.

Le progrès est important, mais l'effet attendu est modéré.

L'impact sur la morbi-mortalité n'a pas été étudié dans l'essai.

Il n'y avait pas d'impact significatif sur la qualité de vie, mais c'est toujours, je trouve, un critère qui est difficile. L'impact est possible de façon indirecte si la tendance observée sur la CVF se confirme en vie réelle. Cela permettrait de stopper l'évolution de la maladie chez ces patients,

d'éviter l'évolution vers une insuffisance respiratoire terminale. Cela aurait, de ce fait, un impact sur l'organisation des soins en termes de modification de la prise en charge, puisque cela pourrait diminuer ou allonger le délai de recours à une oxygénothérapie continue chez un enfant et, in fine, à la transplantation pulmonaire lorsque la fibrose a évolué vers une insuffisance respiratoire terminale.

L'impact sur la qualité de vie est non démontré.

La place du médicament dans la stratégie thérapeutique. Mon expertise, et je suis beaucoup d'enfants avec une PID de sclérodémie systémique à Necker puisqu'on est un centre de référence, je pense que ce traitement devrait être proposé en première intention d'emblée en association avec les autres traitements recommandés dans la PID de sclérodémie, puisque c'est une PID rapidement fibrosante et d'extrêmement mauvais pronostic une fois qu'elle est installée. Dans les autres PID, le traitement pourrait être mis en première intention avec les autres traitements si le score de FHAN, qui est un score en pédiatrie qui évalue l'importance de l'insuffisance respiratoire, était supérieur ou égal à 3 ou si l'enfant avait d'emblée une fibrose étendue au scanner, quelle que soit la cause. En seconde intention, ce serait dans les formes plus modérées, mais pour lesquelles, après six mois de traitement dont je vous ai parlé avant, il n'y aurait pas d'amélioration ou même une progression surtout de la fibrose sur le scanner ou une aggravation de l'état clinique du patient.

Concernant l'évaluation de la population cible, j'avais noté une erreur dans le dossier soumis par la firme, puisqu'ils ont compté séparément les PID et les PID de sclérodémie. Or, dans l'étude épidémiologique qu'ils utilisent pour établir ce calcul, les PID de sclérodémie sont incluses. Ça fait donc un peu moins de patients, on serait entre 25 et 35, dont 2 à 4 nouveaux cas/incidents par an.

Les recommandations particulières sont effectivement de surveiller les effets secondaires digestifs et surtout de surveiller les examens dentaires. Sur les plaques de croissance, on en avait déjà discuté avec nos radiologues ici à Necker, puisqu'il y a quelques patients qui ont pu bénéficier d'un accès compassionnel. Ce qu'on avait déterminé comme examen le plus pertinent était de faire une IRM au moins d'un des deux genoux pour surveiller ce problème chez les enfants qui sont encore en croissance.

Je vous remercie de votre attention.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.** - Merci. C'est Christophe qui parle d'abord, et Sylvie, après.

**M. Le Pr LEROYER, membre de la CT.** - Merci. Je n'ai pas de diapositive particulière, ça a été très bien expliqué. Ce qu'on peut dire, c'est qu'il y a un effort français et européen considérable ces derniers temps pour s'organiser face à ces maladies qui sont tout de même rares. On ne peut pas transposer à l'adulte, si j'ai bien compris, parce que vraiment, les étiologies sont différentes. Il y a beaucoup plus de pathologies du surfactant, par exemple, chez l'enfant et beaucoup moins chez l'adulte. Cet effort de structurer tout ça est important et c'est vraiment une affaire de centre de référence. On voit, et cela a été dit par l'experte,

qu'il y a des médicaments qui sont donnés sans évaluation, notamment l'hydroxychloroquine et l'azithromycine. Cela participe à des recommandations, mais quels sont vraiment les effets de ces traitements ? Ce n'est pas très bien évalué.

Là, on a le mérite d'avoir tout de même une première évaluation en termes de pharmacocinétique. Je ne suis pas pharmacologue, mais j'ai compris qu'il y avait des variations, et je me suis demandé si le fait qu'il y ait tous ces traitements corticoïdes, hydroxychloroquine, azithromycine et d'autres ne créait pas des interactions qui faisaient que c'était assez difficile à appréhender, finalement, du fait de la multiplicité des traitements associés.

Après, en ce qui concerne la tolérance, on retrouve les mêmes effets secondaires que ce qu'on a chez l'adulte, qui sont gérables. Cela a été bien dit. Il y a tout de même deux arrêts de traitement. Peut-être que cela pourrait être commenté.

Je pense qu'on ne peut pas du tout juger de l'efficacité. Des paramètres cliniques ont été donnés. Ils auraient peut-être été demandés par les cliniciens pour voir s'il n'y avait au moins pas d'aggravation, mais sur le temps imparti de l'étude, même si c'est tout de même relativement long, on ne peut pas juger des paramètres cliniques. Il ne semble pas y avoir de signaux très importants. Voilà ce que je peux rajouter. Merci.

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

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.** Je vais aller vite, puisque vous avez pratiquement dit tout ce que je voulais dire. C'était une étude qui était stratifiée sur le groupe d'âge. Ce qui m'avait frappée, c'était qu'en France, l'ANSM avait refusé que le protocole puisse avoir lieu chez les enfants de 6 à 12 ans. Alors qu'après il y a eu une autorisation d'accès compassionnel, ce qui m'avait un peu étonnée, même si j'imagine que c'est lié au niveau de données qu'on avait chez l'enfant avant l'étude, sûrement.

Il y avait deux objectifs, pharmacocinétique, mais aussi un objectif de mesure de tolérance sur le pourcentage d'IG lié au traitement à la semaine 24. J'ai un peu regretté que dans le dossier, cet objectif de tolérance soit un peu noyé, sans quantification précise de ce critère de jugement qui apparaissait comme principal dans le protocole.

Je ne vais pas revenir sur l'hétérogénéité de la population, mais sur le fait qu'il n'y a eu que 19 enfants de 6 à 12 ans sur les 39 inclus. Il y avait une grande variabilité interindividuelle sur l'AUC, avec un coefficient de variation de plus de 80 %, ce qui est tout de même énorme. Je voulais l'avis de l'experte là-dessus. Qu'en pense-t-elle ? Ce n'est pas lié à la taille de l'échantillon, c'est le rapport entre la moyenne et l'écart-type de la variable. Ça m'a tout de même interpellée.

Enfin, si on regarde les événements indésirables liés au traitement, ils sont tout de même augmentés. On passe de 38 % dans le groupe placebo à 54 %.

Comme l'a dit l'experte, j'avais été tout de même un peu chagrinée par le fait que les effets sur les critères cliniques soient excessivement faibles, puisqu'on nous rapporte une différence moyenne entre les bras sur la variation de CVF de 0,9 %, une différence moyenne de la variation de SpO2 de 1,1 %, une différence moyenne de la variation du test de marche de 2,6 mètres, une différence moyenne de la variation du score de qualité de vie de 0,7 %. Je voulais revenir sur le fait que cela n'a rien à voir avec la précision, ces estimations ponctuelles. Le nombre de sujets peut jouer sur la largeur de l'intervalle de confiance, mais pas sur l'estimation de l'effet, sauf à penser que les malades inclus ont été sélectionnés. Je voulais revenir un peu là-dessus avec l'experte. Ça me semblait plus faible encore que ce qui avait été observé chez l'adulte, est-ce lié à la durée de l'étude ou pas ?

Enfin, l'acceptabilité du produit semblait tout de même modeste par rapport au placebo, puisqu'il y avait environ 50 % des inclus qui considéraient que c'était bon ou OK, mais ce n'était pas très bon comme acceptabilité.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Madame Hadchouel, vous pouvez réagir sur les interrogations.

**M<sup>me</sup> HADCHOUEL.**- Oui, j'ai noté quelques éléments. Pour revenir à certains commentaires de Monsieur Leroyer, quand on dit que les causes ne sont pas transposables, c'est tout de même compliqué. Effectivement, chez l'enfant, on ne a pas de fibrose pulmonaire idiopathique telle que c'est décrit chez l'adulte. En revanche, il y a des causes pédiatriques qu'on ne cherche pas assez chez l'adulte dans certaines fibroses. Notamment les maladies du surfactant, les mutations de la protéine C du surfactant ont une pénétrance très variable et ça peut parfois être découvert chez l'adulte. Depuis quelques années, notamment du fait des réunions de concertation pluridisciplinaires et les panels génétiques qui nous donnent beaucoup plus de facilité pour faire un diagnostic, on peut trouver des causes qui étaient dites prévalentes chez l'enfant et qui existent et que l'on découvre à l'âge adulte. C'est vrai que certaines entités sont spécifiques à l'enfant, mais finalement, peut-être de moins en moins. C'était juste sur le fait que c'est hétérogène chez l'enfant, mais c'est aussi hétérogène chez l'adulte. Finalement, peut-être qu'en effet, le groupe des pathologies du surfactant va être un peu plus représenté chez l'enfant, mais pour le reste, par exemple, pour les PID connectivites, on va partager les mêmes étiologies, pour les maladies auto-inflammatoires émergentes, on va partager les mêmes causes. Il y a tout de même pas mal de causes qui se rejoignent.

Pour les interactions, il me semble que j'avais regardé à un moment, ça devait être lors d'un accès compassionnel pour un patient, de mémoire, je n'avais pas trouvé vraiment d'interactions décrites avec les molécules qu'on utilise habituellement.

En ce qui concerne les interrogations et les commentaires de Madame Chevret, effectivement, la tolérance, je suis d'accord avec vous qu'elle est moins bonne dans le groupe nintédanib que dans le groupe placebo. Effectivement, je ne peux pas le nier, c'est un fait. Mais si on prend par exemple les autres traitements qu'on peut utiliser, certains aussi vont donner des effets secondaires digestifs. Il y a encore cette possibilité de descendre d'un palier. On risque de diminuer la concentration plasmatique, etc., mais c'est tout de même possible. Nous, en

pratique courante, ça vaut ce que ça vaut, mais on l'a prescrit en accès compassionnel chez déjà au moins cinq ou six patients et finalement, il n'y a qu'un seul patient où il y a eu des effets secondaires digestifs et pour lequel on a dû baisser la dose. Sinon, ça a été en général bien toléré. Mais en effet, c'est à surveiller et c'est sûr que cette tolérance est à mettre en balance avec l'effet qu'on en attend.

Je vais tout de suite répondre à votre commentaire sur la quantité d'effets observés, puis je reviendrai après sur le reste. L'effet est aussi très faible chez l'adulte. Je ne suis pas biostatisticienne, je n'ai pas toutes ces compétences, mais, quand on compare à toutes les études chez l'adulte, finalement, l'amplitude de l'effet est à peu près comparable. Ce qui est important surtout, c'est de se dire qu'on ne s'attend pas à ce que la CVF s'améliore, mais qu'on s'attend à ce qu'elle ne bouge plus. Si déjà elle se stabilise, même si sur les contrôles, elle décline progressivement, nous, en pédiatrie...

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.** - J'ai dit la différence entre les deux bras de l'étude. Ce n'est pas la variation d'un bras traité par rapport à l'inclusion. C'est la différence moyenne qui existe sur le critère à la semaine 24 entre les deux groupes.

**M<sup>me</sup> HADCHOUEL.** - Oui, mais de ce que je me rappelle, il y avait un déclin très léger dans le groupe placebo, il perdait 0,9, je crois, alors que dans le groupe traité, elle augmentait un peu, ou elle restait stable. Mais quand on se place chez l'enfant, c'est une problématique très importante, c'est que l'espérance de vie qu'on espère avoir chez un enfant ne va pas être de la même durée que chez un adulte, mais on espère pas amener à l'âge adulte. Si la CVF se stabilise pour toute leur vie dans le groupe traité, alors que dans le groupe placebo, même s'il y a un déclin lent, elle va finir par décliner. Si on se place chez un enfant, on ne parle pas du tout-petit, mais de ceux qui seraient concernés, à partir de 6 ans, si elle décline même très lentement, à un moment, il va finir par évoluer vers une insuffisance respiratoire et avoir besoin d'oxygène, alors que si elle reste stable, on peut éviter ça. Chez l'adulte, la durée va être moindre, on va se dire qu'on va peut-être le faire vivre dix ou vingt ans, mais on n'a pas le même objectif finalement. Même si cela permet juste de stabiliser et que dans l'autre groupe, le déclin est très ralenti, sur une durée de trente ans, on sera tout de même content.

Après, pour ce qui est de l'AUC, la variation, je ne suis pas pharmacologue, je ne serai pas compétente pour vous répondre. Je ne sais pas ce qui peut expliquer cette variabilité individuelle. Ce qu'on a l'habitude de faire en pratique courante et ce qu'on fera probablement, c'est de faire des AUC pour vérifier qu'effectivement, on est dans ce qui est retrouvé chez l'adulte. Ce sont des pratiques que l'on a très souvent en pédiatrie, surtout quand on manque de données sur de larges effectifs et que l'on utilise des traitements qui ne sont pas AMM. On essaie de les faire le mieux possible pour pouvoir vérifier cela.

Sur l'acceptabilité, je vous rejoins, mais malheureusement, c'est un problème récurrent qu'on a, à mon avis, avec les firmes pour ce qui concerne les populations pédiatriques. Quand on a fait les accès compassionnels, on en a aussi discuté avec la firme. Ce sont des capsules gélatineuses, on ne peut même pas adapter les dosages. L'enfant est obligé de les avaler. On ne peut pas les couper. C'est pour cela aussi que l'acceptabilité est peut-être difficile, parce

qu'en pédiatrie, ce qui fonctionne le mieux, chez les enfants jeunes, c'est d'avoir une suspension buvable ou des trucs qui fondent dans la bouche. Là, c'est une capsule molle, on ne peut rien en faire. On ne peut pas l'ouvrir et la vider comme si c'était une gélule. On ne peut pas la casser comme si c'était un comprimé. Il est obligé de l'avaler comme cela. Je pense que ça explique la difficulté et, malheureusement, le laboratoire n'avait pas envie de faire plus de R&D pour développer une galénique spécifiquement pédiatrique. Ils se sont dit : « On va prendre la même galénique et on va la développer à l'identique ». C'est une critique, c'est sûr.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- Surtout pour les petits, non ? À partir de 6 ans, avaler une grosse gélule...

**M<sup>me</sup> HADCHOUEL.**- Les capsules de 25 ne sont pas très grandes. La taille était dans le protocole initial de l'essai. Elles sont assez petites, donc cela ne pose pas de souci. Dans l'accès compassionnel qu'on a eu, pour une petite de 6 ans, cela ne posait pas de souci pour qu'elle les prenne.

L'autre chose dans l'acceptabilité, c'est que ce sont des enfants qui ont souvent un historique de traitement très important, des soins très lourds et qui ont souvent des troubles de l'oralité, des choses qui font que, de toute façon, c'est compliqué, quel que soit ce qu'on leur proposerait. C'est la clinicienne qui parle, mais je vous le dis, parce que c'est vrai. Surtout dans les pneumopathies interstitielles, leur insuffisance respiratoire, leur dépense respiratoire fait que, ce qu'il faut aussi imaginer, c'est que pour un petit enfant, c'est vrai pour les nourrissons, mais comme ils sont malades parfois depuis qu'ils sont nourrissons, cela évolue très longtemps, ils développent des troubles de l'oralité. Au tout début, leur insuffisance respiratoire va les empêcher de manger correctement, parce que pour eux, c'est comme monter les escaliers, c'est l'équivalent d'un effort, la dyspnée au biberon du nourrisson. Ils ont tout de même souvent des troubles de l'oralité, ces enfants qui sont malades depuis très petit. Cela aussi explique l'acceptabilité qui n'est pas forcément idéale, mais je vous rejoins sur le fait que la capsule gélatineuse n'est pas le top en pédiatrie.

**M<sup>me</sup> le Pr CHEVRET, membre de la CT.**- Merci beaucoup.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Avez-vous d'autres questions ou des commentaires ? Vous nous avez dit tout ce qu'il était important de savoir, Madame Hadchouel, je vais vous remercier et vous souhaiter une bonne fin de journée.

(Alice Hadchouel quitte la séance)

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- C'est au chef de projet.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Je voudrais ajouter quelques éléments qui pourraient expliquer la différence de variabilité. Il y a une liste des traitements concomitants qui ont été reçus durant l'étude et parmi lesquels on voit pas mal de molécules qui interagissent avec le transporteur P-gp. Dans le RCP, OFEV est considéré comme substrat du P-gp, c'est peut-être pour cela que l'on observe une certaine variabilité élevée.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Christophe, tu veux proposer un petit commentaire ?

**M. Le Pr LEROYER, membre de la CT.**- C'est vrai qu'on a très peu de données. Il y a un effort de la communauté des pneumopédiatres pour s'organiser. Ce serait probablement, si c'est accepté, un produit qui va être réservé aux centres de référence qui, nommément, sont à Lyon et à Paris. Ce n'est pas dans les autres endroits que cela pourrait être prescrit.

Après, de ce que j'en ai compris, parce que je ne soigne pas les enfants, l'experte a dit qu'on va retrouver les mêmes étiologies chez les adultes et chez les enfants, mais pas tout à fait. Il faut souligner ce qu'elle a dit aussi : c'est quelquefois très compliqué de bien caractériser les maladies. Il y a à peu près 10 % pour l'adulte de ces pathologies fibrosantes qui ne sont pas vraiment bien caractérisées. On n'arrive pas à les mettre dans une case précise. Je suppose que chez l'enfant, cela doit être à peu près la même chose. On voit la liste des traitements associés. Il y a forcément des interactions, notamment avec l'azithromycine, je pense, pour expliquer les variabilités. Voilà ce que je pouvais dire.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- D'autres questions ou commentaires ? S'il n'y en a pas, nous avons, en réfléchissant à ce dossier, envisagé que la meilleure des solutions nous paraîtrait être un alignement sur l'évaluation adulte dans laquelle, en écoutant ce qu'elle nous a dit, il y avait un SMR modéré et une ASMR IV. Nous étions plutôt favorables à l'accès précoce. Si vous êtes d'accord, on va voter.

**Un chef de projet pour la HAS.**- Excusez-moi, une petite question. Souhaitez-vous que ce soit un médicament d'exception, comme pour l'indication adulte ?

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- On a entendu effectivement que c'est un traitement qui est proposé par les centres de référence. On peut parfaitement envisager, comme pour l'adulte, que ce soit un médicament d'exception, donc il faut le prescrire sur les ordonnances spéciales, etc. Oui, cela paraît logique.

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

**M<sup>me</sup> LUZIO, pour la HAS.**- Vous étiez 18 votants. Concernant l'ISP, j'ai 18 voix pour pas d'ISP. Pour le SMR, 17 voix pour modéré, 1 voix pour faible. 18 voix pour le niveau IV. Pour l'autorisation d'accès précoce, c'est favorable, vous avez voté 18 voix pour les quatre critères.

**M. Le Pr CLANET, Vice-Président.**- Merci Stéphanie.