



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 février 2026

Commission de Transparence

Examen - Pré-AMM - Première demande - JASCAYD fibroses
pulmonaires progressives (FPP) (CT_AP-543)
Examen - Pré-AMM - Première demande - JASCAYD fibrose
pulmonaire idiopathique (FPI) (CT_AP-544)

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Examen - Pré-AMM - Première demande - JASCAYD fibroses pulmonaires progressives (FPP) (CT AP-543)

Examen - Pré-AMM - Première demande - JASCAYD fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (CT AP-544)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à JASCAYD qui va nous être présenté par notre chef de projet avec deux associations de patients : l'Association fibroses pulmonaires France et l'association ANDAR et comme rapporteurs, Christophe Leroyer et Sylvie Chevret.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a une audition.

Un chef de projet pour la HAS.- Il s'agit de nerandomilast. Ce produit est le premier inhibiteur sélectif de la phosphodiesterase 4, particulièrement exprimée dans les poumons où elle joue un rôle dans l'inflammation et la fibrose. La posologie est à 18 milligrammes deux fois par jour. Dans les études, on a des dosages à 9 et 18 milligrammes.

Il s'agit d'une double demande d'accès précoce pour ce produit dans des indications qui sont un peu similaires. La première indication, c'est dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique en traitement additionnel à un antifibrosant chez les patients dont la maladie s'aggrave de façon cliniquement significative, malgré un traitement antifibrosant en cours. Deuxième sous-indication, c'est en monothérapie chez les patients qui ne peuvent pas bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison de contre-indication ou d'intolérance. C'est une première demande d'accès précoce. La seconde a les mêmes deux sous-populations, mais dans la fibrose pulmonaire progressive.

Ces deux sous-indications sont dans ces deux indications, FPI et FPP, c'est la demande du laboratoire. Néanmoins, l'ANSM a réduit le périmètre de ces deux indications où le B/R est positif à : « Le traitement de la FPI ou de la FPP chez des patients qui ne peuvent pas bénéficier d'un traitement antifibrosant en raison d'une contre-indication ou d'une intolérance au produit. »

Un mot sur ces deux pathologies, la FPI et la FPP. En dehors du statut nosologique, bien sûr, qui change selon la FPI ou la FPP. On peut noter qu'en termes de stratégie thérapeutique, dans la FPI, on donne d'emblée un antifibrosant. Il y en a deux actuellement sur le marché, le nintedanib, OFEV et la pirfenidone, ESBRIET. Alors que dans la FPP, on traite d'abord de façon étiologique la pathologie, puis on traite par nintedanib en cas de progression. À noter que dans la FPP, seul le nintedanib est l'antifibrosant à l'AMM dans cette pathologie.

Concernant les études disponibles, tout d'abord, dans la fibrose pulmonaire idiopathique. On a une étude de phase III, de supériorité, prospective, randomisée, multicentrique, versus placebo, en double aveugle chez les patients atteints de FPI. Les études sont similaires à la fois

dans la FPI et la FPP. Les dosages utilisés dans ces études du nerandomilast sont à 9 et 18 milligrammes, versus placebo. L'étude était stratifiée sur le statut d'antifibrosant.

Je vous ai mis en exergue deux populations, puisque l'AMM a réduit le périmètre aux patients qui étaient « naïfs », c'est-à-dire non traités par un antifibrosant. Dans la fibrose pulmonaire idiopathique, ça représentait environ 22 % des patients. On note qu'on peut distinguer deux types de patients « naïfs » qui n'étaient pas sous antifibrosant. Tout d'abord, 90 étaient précédemment traités par un antifibrosant, mais c'était au moins dans les huit semaines avant l'inclusion, et 172 étaient réellement naïfs du traitement et n'avaient jamais reçu un antifibrosant.

Le critère de jugement principal était la variation de la capacité vitale forcée en millilitres entre l'inclusion et après un an. Le dosage à 18 milligrammes qui va être demandé pour l'AMM est retenu par l'ANSM dans le cadre de l'AP. Dans ce groupe, le nerandomilast à 18 milligrammes, une variation de -115 millilitres environ, et versus placebo, on a 183,5 dans ce groupe après un an de traitement.

Sur le graphique, les courbes pour le 9 et les 18 milligrammes se séparent au bout d'un certain temps alors que ça reste proche pour la majorité de l'année de traitement. On note aussi une petite présentation selon les sous-groupes antifibrosant et pas antifibrosant. Je répète, le B/R est limité aux patients sans antifibrosant. Bien sûr, c'est sans gestion du risque alpha.

Vous avez les valeurs de CVF dans ce groupe, notamment le nerandomilast à 18 milligrammes avec une variation à 125 millilitres au bout d'un an, versus 194 dans le groupe placebo, soit environ 70 millilitres entre les deux.

Sur le critère de jugement secondaire, dans une analyse principale, Sylvie reviendra sur les deux types d'analyses qui ont été présentées par le laboratoire. Le critère secondaire clé, c'est un critère composé qui analyse à la fois l'exacerbation aiguë, les hospitalisations pour cause respiratoire et les décès. On a pour le groupe nerandomilast 85 patients et pour le placebo 80 patients qui ont eu un de ces événements. Il n'y a pas de différence significative entre le groupe à 18 milligrammes et le groupe placebo.

En termes de qualité de vie, ce sont des données qui ont été exploratoires. On peut noter en termes de tolérance un profil qui semble acceptable où l'effet indésirable le plus marqué est la diarrhée. Généralement, ce sont des diarrhées faibles à modérées avec un effet plus fréquent pour le 18 milligrammes avec plus de 40 % des patients qui ont eu cet effet indésirable versus 18 % dans le groupe placebo. Voilà les données pour la FPI.

Dans la FPP, c'est une étude similaire dans la structure avec une évaluation au bout d'un an aussi de la capacité vitale forcée. Je ne redis pas les chiffres que vous voyez de nombre de patients dans chaque sous-groupe. Dans la FPP, il n'y a que le nintedanib qui a une AMM. Effectivement, il n'y avait qu'un seul patient qui était sous pirfenidone. La variation pour le nerandomilast à 18 milligrammes est d'environ 99 millilitres au bout d'un an versus 166 pour le groupe placebo. Là aussi, on note un effet dose qui est uniquement à la fin du traitement

pour les deux doses à 9 et 18 milligrammes. Dans le groupe non traité par nintedanib, les « naïfs », on a une variation de près de 59 millilitres au bout d'un an entre le groupe placebo et le groupe nerandomilast à 18 milligrammes.

Dans cette analyse principale, on n'a pas de différence sur les critères secondaires clés, c'est-à-dire le critère d'événements de ces exacerbations d'hospitalisation ou de décès. En termes de qualité de vie et de tolérance, on a une analyse exploratoire pour la qualité de vie et la tolérance. Les diarrhées marquent ce profil de tolérance pour la FPP.

C'est Christophe Leroyer et Sylvie Chevret qui sont nos experts. Deux associations de patients ont demandé une audition, l'une est là, l'autre ne peut pas être là aujourd'hui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va faire rentrer l'association.

(Jean-Michel Fourrier rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs-dames. Il y avait deux associations, normalement, l'AFPF et ANDAR.

Un chef de projet pour la HAS.- L'AFPF est là.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Par contre, je présenterai l'association ANDAR après.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. On va commencer par l'AFPF. On vient d'écouter notre chef de projet qui nous a présenté la synthèse du dossier. On va vous écouter pour positionner l'association dans cette maladie et dans ce projet de traitement. Après que vous serez reparti, on écouterait les experts sur le dossier. On vous laisse la parole pour cinq minutes, si vous le souhaitez. Il y aura peut-être des questions de la part de la commission.

M. FOURRIER.- D'accord, avec plaisir. Bonjour à tous. Je suis le président de l'Association fibroses pulmonaires France. C'est une association nationale qui s'occupe des patients atteints de fibroses pulmonaires au sens large dans toutes les formes de fibroses pulmonaires. Aujourd'hui, on a dépassé les 350 adhérents. Les adhérents, ce sont les gens qui cotisent. On touche bien sûr beaucoup plus de gens puisque tout ce qu'on fait est ouvert à tout le monde puisqu'on a une mission d'intérêt général. Je suis moi-même un patient. Je suis atteint d'une fibrose pulmonaire idiopathique. C'est une association où on est tous bénévoles.

En cinq minutes, ce que je voulais dire sur la validation de ce traitement, c'est d'insister, s'il est besoin, sur le côté grave de la maladie, invalidant, mortel qui entraîne vraiment une perte d'autonomie très rapidement avec une altération très profonde de la qualité de vie. On a aussi le phénomène des exacerbations aiguës que vous connaissez avec une mortalité à trois mois pour 50 % des patients quand cela arrive. Je voudrais insister aussi beaucoup sur l'impact majeur de la maladie sur l'état psychologique des patients, l'impact social également des patients et des aidants de leur famille dû à toutes les difficultés du vécu avec la maladie. Je ne

pense pas avoir le temps de reprendre toutes ces difficultés, mais je les avais décrites dans la contribution. C'est pour insister sur le côté grave, grave, invalidant de la maladie.

Sur les traitements actuels, heureusement, on en a. Actuellement ce sont deux traitements antifibrosants qui ralentissent la progression de la maladie. Maintenant, ce sont des traitements qui présentent des contre-indications et des effets secondaires qui excluent de nombreux patients. On a fait une enquête auprès de nos adhérents par exemple, ce n'est pas une enquête scientifique, mais on se rend compte qu'il y a 30 % des patients de notre association qui ne sont pas sous traitement, soit parce qu'il y a eu des contre-indications, soit parce qu'ils ne les ont pas supportés. Parmi ceux qui sont sous traitement, à peu près 10 % aujourd'hui de ceux qui avaient répondu qu'à un moment ou à un autre, ils ont dû être obligés d'arrêter leur traitement, soit définitivement, soit pour le reprendre ensuite. C'est une situation où on a des patients qui se retrouvent sans aucune option thérapeutique. On leur dit qu'ils ont une maladie grave progressive, mais que malheureusement, on n'a pas aujourd'hui de traitement à leur proposer.

Sur ce côté, c'est vrai que le nerandomilast offre pour nous et pour ces patients de nouvelles perspectives thérapeutiques. C'est un réel espoir. J'ai eu récemment plusieurs appels de personnes qui ont pu y accéder en accès compassionnel. Je ne peux pas vous retranscrire la teneur de la discussion et de leur appel, mais ce sont des gens qui, on le sent, ont retrouvé espoir. Ce sont des gens qui étaient face à un mur en disant : « Je vais mourir de la fibrose pulmonaire ». Ils se retrouvent avec l'accès à ce traitement, avec un nouvel espoir de survivre, tout simplement.

C'est le point vraiment le plus important pour moi, sur lequel je voulais insister en si peu de temps. C'est cette ouverture thérapeutique, soit pour ceux qui n'ont pas actuellement de traitement, comme je viens de le dire, soit parfois pour ceux qui en ont, mais qui, malgré les traitements actuels, sont toujours en progression. C'est alors une fibrose qui progresse et une perte de capacité respiratoire, des difficultés de vie qui s'augmentent, une perte d'autonomie, tout ce que j'ai décrit un peu rapidement.

On a aussi une espérance forte dans la mesure où les traitements sont supportés, d'avoir éventuellement à disposition des traitements en bithérapie qui permettraient d'être plus efficaces sur la progression que les traitements aujourd'hui.

En résumé du résumé, pour nous, c'est vraiment quelque chose auquel on tient énormément. Ralentir la progression, c'est nous donner du temps de vie. C'est aussi augmenter notre espérance de vie avec une qualité de vie meilleure. Encore une fois, je ne vais pas décrire le fardeau de la maladie au quotidien. C'est un immense espoir aussi de gagner du temps parce qu'on a aussi espoir. Il y a d'autres molécules qui sont à l'étude. On a l'espoir d'avoir un traitement un jour plus efficace. C'est en gros ce que je peux dire en synthèse de la synthèse.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Merci de nous avoir bien rapporté le fardeau et les attentes. Pourriez-vous nous en dire plus sur les patients qui ont été traités de manière

compassionnelle ? Vous avez parlé de l'espoir qu'ils avaient à travers cette possibilité de traitement, mais avez-vous d'autres informations sur ces patients que l'espoir ?

M. FOURRIER.- Les quelques cas auxquels je pense, ce sont des gens qui nous ont appelés en détresse. Je me rappelle d'une dame qui avait des contre-indications sur les deux traitements existants, qui venait malgré tout d'être diagnostiquée avec déjà une progression rapide et une oxygénothérapie. Cette dame en détresse était suivie par un pneumologue libéral et pas dans un centre expert. Elle m'explique cela et son pneumologue lui disait qu'il n'y avait pas de traitement aujourd'hui et qu'il ne pouvait plus rien faire pour elle. En gros, il disait : « Ma pauvre dame, c'est comme cela, il n'y a rien. »

Le premier point, c'était de l'orienter sur un centre expert proche de chez elle et de lui dire que lors du contact, elle explique sa situation. Je lui ai parlé de cette possibilité d'accès compassionnel à discuter avec son pneumologue si elle remplissait les critères. De mémoire, elle m'a rappelé trois mois après. Elle avait eu son rendez-vous en urgence dans le centre expert. Elle a obtenu l'accès compassionnel et c'était simplement un appel très touchant de remerciements. Je n'ai pas les mots justes, mais on sentait réellement quelqu'un qui se voyait morte trois mois avant la première fois qu'elle m'a appelé et qui se disait d'un seul coup : « Maintenant, j'ai un traitement grâce à l'accès compassionnel. » C'est le type d'exemple qu'on a.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Y a-t-il d'autres questions de la part de la CT ? A priori, pas. Monsieur, on vous remercie beaucoup pour vos propos et vos réponses à nos questions. Merci beaucoup et bonne fin de journée.

(Jean-Michel Fourier quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Je vous présente la contribution de l'Association nationale de défense contre la polyarthrite rhumatoïde, ANDAR, qui est une association nationale agréée, avec 2 500 adhérents, 60 bénévoles et 3 salariés. La contribution se repose sur des retours d'expériences de patients et d'aidants recueillis via le site de l'association, mais aussi des réseaux sociaux, ainsi que des groupes de parole et des webinaires qu'elle organise, et de sa ligne d'écoute. L'association a également pris connaissance des résultats des études cliniques du médicament évalué. Vous voyez à l'écran les financements industriels qu'a déclarés l'association dans sa contribution écrite pour l'année 2024 et que vous pourrez consulter ultérieurement. Elle souhaite que les informations soient rendues publiques.

L'association est une association de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Elle se concentre sur la fibrose pulmonaire associée à cette pathologie. Elle décrit l'impact de ces deux pathologies sur les patients et les aidants. Elle décrit un parcours de soins qui est difficile avec de l'errance diagnostique, puisque les symptômes sont souvent attribués à d'autres causes et à tort. L'inégalité d'accès au centre expert, qui a été mentionné par l'association AEPF. Il y a un cumul des symptômes, puisqu'aux douleurs articulaires, raideur et fatigue dues

Commission de Transparence

Examen - Pré-AMM - Première demande - JASCAYD fibroses pulmonaires progressives (FPP) (CT_AP-543)

Examen - Pré-AMM - Première demande - JASCAYD fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (CT_AP-544)

à la polyarthrite rhumatoïde s'ajoutent le handicap respiratoire, qui commence par un essoufflement à l'effort, puis au repos, une toux chronique et une fatigue extrême qui est exacerbée par la polyarthrite rhumatoïde.

Le retentissement sur la vie quotidienne, professionnelle et scolaire du patient et de l'entourage est majeur, avec une réduction des loisirs, limitation des déplacements, renoncements à des projets, l'isolement social pour les patients et pour les proches qui deviennent des aidants. Ils doivent se substituer aux tâches ménagères, être présents pour tout l'accompagnement médical, être là en surveillance quand il y a des crises respiratoires, mais aussi apporter un soutien psychologique. La charge émotionnelle est majeure, cela a été mentionné également, les deux contributions sont très cohérentes. Il y a une crainte d'angoisse permanente de crise d'exacerbation, mais aussi cette crainte de manquer d'air et d'être hospitalisé. Un sentiment d'injustice est vécu par beaucoup de patients, notamment au regard de l'inégalité d'accès au centre d'experts.

Côté aidant, il y a une anxiété face à cette évolution de la maladie et les options thérapeutiques qui se présentent, à savoir l'oxygénothérapie, l'hospitalisation et la greffe d'organes, la greffe de poumons.

Par rapport au traitement de la fibrose pulmonaire associée à la polyarthrite rhumatoïde, l'association ANDAR insiste sur le fait qu'il n'y a pas de traitement spécifique à cette sous-population, puisque les antifibrosants sont indiqués pour la fibrose pulmonaire idiopathique. Malgré tout, ils indiquent que ces antifibrosants peuvent ralentir la progression de certaines fibroses pulmonaires progressives, mais elles ne la stoppent pas et n'inversent pas son évolution avec des effets indésirables digestifs fréquents, des nausées, des diarrhées et des pertes de poids, qui impliquent des adaptations des arrêts, comme cela a été mentionné par l'association précédente. Elle mentionne aussi des traitements qui ne sont pas médicamenteux, à savoir la réhabilitation respiratoire, l'oxygénothérapie, la prise en charge des comorbidités, les exacerbations, l'éducation thérapeutique et le soutien psychologique.

Dans les avantages, on a une amélioration de la qualité de vie, la capacité fonctionnelle du pronostic global, mais l'association souligne toujours cette difficulté d'avoir accès à cette prise en charge, qui est faite dans des centres experts, il y a une complexité organisationnelle supplémentaire. Outre le problème d'accès, pour ceux qui y ont accès, il y a aussi beaucoup de déplacements de délai de rendez-vous, il y a une charge assez lourde.

Sur l'expérience, les attentes et les craintes. Les attentes sont claires et très cohérentes avec l'association précédemment entendue, à savoir : conserver le plus longtemps, sans essoufflement, constant la capacité de marcher, parler, interagir, retarder le recours à l'oxygénothérapie à domicile, rester à domicile dans des conditions compatibles avec l'autonomie, la prise d'un comprimé oral est un plus, mais aussi et surtout moins d'effets secondaires qui seraient attendus. Le pendant de cela, la crainte est qu'il y ait des effets secondaires importants et que le schéma thérapeutique soit complexe, puisqu'il faut à la fois

jongler entre les prises de médicaments pour la polyarthrite rhumatoïde et pour la fibrose pulmonaire.

Par rapport aux critères d'autorisation précoces, l'association estime que c'est une maladie rare, grave et invalidante, puisqu'il y a une perte progressive et irréversible des capacités respiratoires, un surrisque de mortalité important ; il y a une absence de traitement approprié, aucun traitement spécifique pour cette population, avec une efficacité partielle et une tolérance difficile des traitements existants ; une impasse thérapeutique pour les patients qui sont soit intolérants ou inéligibles ; elle estime que le traitement est présumé innovant, puisqu'il y a un mécanisme d'action inédit et les preuves d'efficacité dans les fibroses progressives se basent sur les publications, et les effets indésirables sont attendus, mais gérables pour la majorité des patients.

Je vous remercie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci Anne-Pierre, on va passer à Christophe.

M. Le Pr LEROYER, membre de la CT.- Merci. Bonjour à toutes et à tous. Beaucoup de choses ont déjà été dites, je voulais revenir sur globalement les deux entités, la fibrose pulmonaire idiopathique et la fibrose pulmonaire progressive. Ici, sur cette figure qui date de 2021, vous avez les idiopathiques sur la gauche. Ce sont des classifications qui ont évolué constamment. Au départ, on était uniquement dans un classement anatomopathologique, puis après on a rajouté la radio, puis la clinique. On n'a pas fini, puisque là, vous avez une présentation de 2021 et actuellement, ils ont proposé une nouvelle classification où les pneumopathies d'hypersensibilité disparaissent. Peu importe, on retrouve tout de même les deux indications : la fibrose pulmonaire idiopathique à gauche.

Il a été souligné que les exacerbations sont des événements très graves et qu'ils doivent être pris en urgence. C'est là où l'on retrouve en général une dégradation des patients qui ne récupèrent pas forcément sur le plan clinique et fonctionnel respiratoire leur état antérieur. Il y a forcément une altération très importante de la qualité de vie. C'est une maladie rare, je dis cela en référence aux critères d'accès précoce.

Cela a été dit, qu'il y a deux traitements, la pirfenidone et le nintedanib, qui ont des mécanismes d'action différents et qui sont tous les deux autorisés pour la fibrose pulmonaire idiopathique. Mais pour la fibrose pulmonaire progressive, ce ne sera que le nintedanib. Ce sont des traitements qui aussi ont été évalués de la même façon sur le déclin de la CVF, qui n'ont pas d'impact vraiment bien identifié par des études contrôlées sur les critères d'exacerbation et de décès. Ils ont des effets secondaires digestifs assez importants qui peuvent amener les patients, cela a été souligné par les associations de patients, à arrêter le traitement. Il existe des traitements, mais il reste un besoin. Il a été souligné qu'ultimement, ces patients peuvent être candidats à la greffe, mais les résultats sont moins bons que dans d'autres indications de greffe. Il faut souligner aussi l'importance majeure de la réadaptation

respiratoire qui se développe beaucoup pour ces patients avec des résultats sur leur performance d'effort et sur leur qualité de vie.

Vous avez vu les deux essais. Je ne vais pas tout redétailler. L'un et l'autre sont vraiment similaires avec trois bras. Il y a une particularité : ces deux essais ont été publiés en 2023 et dans leur publication, il y a deux parties. Il y a une partie A pour les 52 semaines de traitement et il y a une partie B où les patients suivent dans les bras sans changer, en recevant soit l'une ou l'autre dose de traitement, soit le placebo jusqu'à la fin des 52 semaines du dernier patient inclus. Normalement, les critères secondaires clés devraient être analysés uniquement à la fin de cette partie B, d'après ce que l'on lit dans les protocoles publiés. Vous avez compris, dans la présentation du chef de projet, ce n'est pas ce qui a été fait, cela m'a paru un peu curieux.

Dans l'essai sur la fibrose pulmonaire idiopathique, la majorité des patients sont sous traitement, soit pirfenidone, soit nintedanib. Pour moi, c'est un essai qui compare une monothérapie à une bithérapie, puisque les patients sont aussi randomisés, à la fois sur des critères radiologiques et sur l'existence ou non d'un traitement antifibrosant. On compare une monothérapie à une bithérapie pour 77,7 % des patients. On retrouve donc cette différence en termes de CVF. Il a été souligné dans le rapport de l'ANSM que ces patients ne savaient pas très bien à l'inclusion, il n'y a aucun critère pour cet essai. Il n'y a aucun critère pour dire qu'ils étaient en progression, mais quand on regarde dans le bras placebo, il y a une chute très importante de la CVF, ce qui fait qu'on peut penser qu'ils sont en progression.

L'autre essai sur la fibrose pulmonaire progressive. Pour aller vite, les patients aussi étaient pour la moitié sous traitement antifibrosant. Deux choses. Premièrement, si on regarde le critère secondaire au gel de base et en fin de partie B, pour moi, il est atteint, c'est-à-dire qu'il y a un effet sur le critère secondaire clé qui est l'hospitalisation, l'hospitalisation pour causes respiratoires, les exacerbations et les décès. C'est essentiellement les hospitalisations. De plus, là aussi, il y a une différence très importante, il y a vraiment une bonne caractérisation de la progression sur des critères qui sont soit fonctionnels, soit fonctionnels et cliniques.

Pour moi, ce sont deux essais ont le même devis que les études sur les deux antifibrosants qui ont été analysés précédemment.

Pour le deuxième, sur la fibrose pulmonaire progressive, les critères de progression étaient bien établis, c'est un peu différent du premier.

Les patients sont sous traitement antifibrosant majoritairement pour la fibrose pulmonaire idiopathique et moitié-moitié à peu près pour l'autre essai.

Le critère CVF me paraît adéquat. Il a été souligné dans le rapport de l'ANSM qu'on avait une plage de trois mois de stabilité, avec l'absence d'exacerbations et un traitement stable. Mais, c'est normal si on prend un critère fonctionnel respiratoire parce qu'on ne peut pas avoir des patients qui rentrent dans un essai comme ça avec une exacerbation proche parce qu'ils peuvent récupérer un peu de leur CVF.

Il y a ce problème des deux points d'analyse que je n'ai pas bien compris. Je suis intéressé par l'avis de Sylvie.

La tolérance est proche de celle des antifibrosants disponibles avec des effets digestifs. On a du mal à savoir si c'est mieux. Il y avait un point de vigilance sur la tolérance neurologique avec notamment des effets psychiatriques, la dépression et les suicides. Cela a été suivi particulièrement et il n'y a pas de signal défavorable.

Je m'arrête là. Je suis disponible pour vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Christophe. On regroupera les questions après Sylvie. Sylvie, je te passe la parole.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai fait une diapositive résumée des deux études pour simplifier et aller plus vite. Comme on vous l'a dit, les deux études ont suivi le même *design*, le même schéma et ont inclus quasiment le même nombre de patients. Il y a un sujet de moins dans la FPP. Ce sont des populations différentes. J'ai compris que FPP, ce sont des pathologies hétérogènes, mais dans le protocole, la progression était très bien définie. Alors que pour la FPI, c'est une maladie plus homogène, mais la progression n'était pas définie. Comme l'a dit Christophe, la description des malades laisse penser qu'ils étaient tout de même en train de s'aggraver.

Il y a une différence aussi sur les antifibrosants. Sur le protocole FPP, 44 % des malades prenaient un antifibrosant lors de l'inclusion. C'est uniquement du nintedanib, sauf un ou deux patients, je crois. Alors que dans l'étude sur les FPI, c'est plus de trois quarts des malades qui prenaient un antifibrosant, en majorité du nintedanib aussi.

Le schéma est identique. Ce qui m'a frappée, c'est que c'est un schéma à trois bras. C'est habituel dans les pathologies pulmonaires, qui ajoutent deux doses, 9 et 18 milligrammes, si c'est la dose 18 qui a été retenue, bien qu'il n'y ait jamais de prévision, de planification, de comparaison de ces deux doses. D'ailleurs, vous verrez dans les résultats qu'il n'y a pas d'effet dose, voire même sur le critère principal, on a même l'impression que l'effet est inversé. Comme vous l'a dit Christophe et d'ailleurs le chef de projet aussi, c'est un schéma qui était marqué en deux parties, avec une partie A qui s'arrête à l'évaluation de 52 semaines et une partie B qui correspond à la fin d'étude, mais qui est vraiment très mal définie dans le protocole, puisque c'est d'une façon variable. On nous dit que c'est quand la décision d'arrêt d'étude de la part du promoteur sera prise pour tous les sujets. Cela a des implications, puisqu'on va voir qu'il y a deux analyses sur le critère secondaire clé.

Sur le critère de jugement principal, je voulais revenir. J'ai bien entendu l'attente très importante dans cette maladie qui est effectivement catastrophique pour des malades d'un traitement efficace. Je voulais mettre en avant le fait que la taille de l'effet sur le critère principal, qui est la variation absolue en millilitres de la CVF à un an, est modeste voire faible. La taille d'effet est quasiment de même ordre, voire inférieure à celle attendue en millilitres dans les deux essais. Elle était même plus importante avec la dose 9 milligrammes. Par ailleurs,

Commission de Transparence

Examen - Pré-AMM - Première demande - JASCAYD fibroses pulmonaires progressives (FPP) (CT_AP-543)

Examen - Pré-AMM - Première demande - JASCAYD fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) (CT_AP-544)

si on s'intéresse à des variations exprimées en pourcentage des valeurs prédites, ce qui me semble aussi, pour certains experts importants, c'est de l'ordre de 2 % de différence entre les deux groupes. Ça me semble tout de même rappeler aux malades que leur attente risque d'être partiellement déçue par cet effet qui m'apparaît modeste dans le retard de l'aggravation de la fonction respiratoire.

Le problème principal dans l'interprétation des données, qui me semble un peu contredite par ce qu'on vient d'entendre, c'est que fait-on du critère secondaire clé, qui est la survie sans événement, sans exacerbation aiguë, hospitalisation ou décès ? Le problème, c'est que quand on lit le protocole, comme l'a dit le chef de projet, c'est le parti pris du SEM, c'est de présenter l'analyse première. Dans le protocole, c'est écrit clairement que tous les critères d'efficacité seront évalués à la semaine 52 sur tous les sujets. Alors que dans un amendement au protocole qui est plus tardif, on fait apparaître, et c'est ce que présente d'ailleurs l'article du *New England*, le fait que le critère secondaire clé est analysé sur toute la durée de l'étude. Il y a potentiellement, ce qu'a dit Christophe, le fait qu'on ne regarde comme analyse principale que la seconde.

Cela dit, pour moi, il n'y a pas grande difficulté à choisir l'une ou l'autre, puisque soit on prend la première, c'est ce qu'a présenté le chef de projet, et l'effet n'est pas significatif, même s'ils flirtent avec la signification sur les FPP, alors qu'il n'est absolument pas significatif sur les FPI. Si on prend la stratégie de Christophe, le problème, c'est que d'abord, l'effet sur les FPP, c'est juste l'intervalle de confiance qui bouge du bon côté. J'ai regardé, le suivi médian passe de 15,4 mois à 16,4 mois, en médiane, ça fait 15,9 à 16,4. Il y a très peu de données supplémentaires, ça suffit tout de même à faire en sorte que la borne supérieure de l'intervalle de confiance passe de 1,01 à 0,99. Pour moi est à la limite de poser toute une décision sur un petit p-value alors que, vraiment, en termes de taille des effets, c'est la même chose. D'autant plus que la deuxième analyse n'a absolument pas tenu compte du fait qu'il y en avait eu une première auparavant. Il n'y a donc pas de contrôle de l'inflation du risque d'erreur, et on imagine que si on change l'alpha, ça va devenir non significatif.

Je crois que j'ai dit ce que je voulais dire sur ces dossiers.

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

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci à tous les deux pour vos rapports. J'avais deux petites questions. Quand j'ai regardé le dossier, j'ai voulu, comme tout le monde, comparer avec les évaluations d'OFEV et d'ESBRIET. Le critère de jugement dans les études pour les deux antifibrosants, c'était plutôt un déclin de la capacité vitale en pourcentage de la capacité prédite avec une catégorie de ceux qui se dégradaient de plus de 10 % ou moins de 10 %. Je voulais avoir ton avis, Christophe, sur la pertinence d'avoir ce qui a été évoqué par Sylvie, un critère de jugement qui était basé, dans cet essai, sur une valeur absolue. En plus, de fait cela empêche de comparer avec la quantité d'effets des autres études. Était-ce à peu près la même ?

Le deuxième point, c'était que je voulais bien avoir ton avis sur le fait que la différence qu'ils observent ne se traduit pas vraiment en une différence de délai d'événements cliniques. Il me semblait pourtant que le déclin de la capacité vitale était tout de même assez relié au devenir des patients. Or cela ne semble pas forcément super évident dans les données de cet essai.

M. Le Pr LEROYER, membre de la CT.- C'est peut-être mieux de le présenter comme cela. On n'est pas tout à fait d'accord avec Sylvie, c'est-à-dire de ne pas mettre en pourcentage de valeur prédite, d'autant qu'il faudrait savoir quelle valeur prédite il faut utiliser, puisqu'il y a des modifications actuellement, donc ce n'est pas très simple. Cela permet au moins de voir que le déclin, de toute façon, dans quel que bras qu'il soit sur cette étude, est supérieur à un déclin physiologique apprécié grosso modo autour de 40 millilitres par an. Là, ce sont des gens qui, même avec traitement, ont un déclin accéléré.

Dans l'étude sur les deux antifibrosants, il y a aussi les valeurs absolues, pas que le pourcentage, il me semble, parce que je les ai retranscrites dans le rapport, mais c'est un peu du même ordre.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- OK, mais, ce n'est pas facile de comprendre le bénéfice substantiel de la différence entre le déclin placebo versus le traitement.

M. Le Pr LEROYER, membre de la CT.- Pour moi, ce qui est le plus difficile dans l'étude sur la fibrose pulmonaire idiopathique, c'est de voir que la majorité des gens sont déjà sous traitement. Pour moi, c'est comme si on comparait une monothérapie à une bithérapie. Que peut-on dire du tout petit groupe, ces 20 % des patients qui n'ont pas été traités, qui n'avaient aucun traitement ? C'est un peu bizarre. Dans ces 20 % de patients, 90 avaient eu un traitement antérieur. Pourquoi ça a été arrêté ? Probablement parce qu'ils étaient en progression. C'est un sous-groupe qui n'est pas facile à analyser pour moi.

Un chef de projet pour la HAS.- Je voulais rappeler que vous devez vous positionner uniquement sur les patients sans traitement. Là, les résultats sont sur les patients avec une FPI ou une FPP au global. Je vous rappelle que le B/R est uniquement chez les patients naïfs, qui ne peuvent pas recevoir un antifibrosant, une sous-population de ces études.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Francis.

M. Le Dr BONNET, membre de la CT.- D'une part, mon interrogation rejoignait celle de Sylvie et d'Étienne sur l'importance de l'effet. Je ne commente pas ça.

Je voulais demander à Christophe si on avait voulu voir un critère de qualité de vie, un test de marche de six minutes aurait-il été plus adapté et aurait pu permettre de quantifier l'intérêt ou non d'un delta de 50-70 millilitres entre les groupes traités et placebo ?

M. Le Pr LEROYER, membre de la CT.- On pourrait même le prendre comme critère principal, comme dans les études sur l'hypertension pulmonaire. Pourquoi pas ? La CVF décline dans ces maladies, c'est un critère tout à fait acceptable. Effectivement, comme a dit Étienne, c'est un

critère qui est relié à la morbi-mortalité. La qualité de vie peut être explorée puisqu'il y a un questionnaire spécifique pour la fibrose qui est validé en français.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, Albert. On s'arrêtera après Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je voudrais aborder la question de la tolérance. Christophe. A priori, les effets digestifs sont globalement un peu les mêmes que ceux des antifibrosants. Tu me dis si c'est vrai ou pas. Première question, ça se cumule ? Dans le groupe, même si ce n'est pas la population qui nous intéresse, quand on prend les deux, l'antifibrosant et ce médicament, a-t-on encore plus de troubles digestifs ? Les gens qui ne peuvent pas prendre les antifibrosants pour des troubles digestifs auront-ils un bénéfice à prendre celui-là s'ils vont avoir les mêmes effets indésirables ?

M. Le Pr LEROYER, membre de la CT.- Effectivement, ça se cumule. On le voit dans la publication. Il y a plus d'effets digestifs quand les patients sont notamment sous nintedanib. Après, les causes d'arrêt pour effets digestifs sont un peu plus importantes dans les bras traités que dans le bras placebo. En *switchant* à ce médicament, y aura-t-il moins d'effets digestifs ? Je n'en suis pas sûr du tout. Ce que nous disent les experts dans les congrès, c'est que ces effets digestifs sont gérables. Après, vous avez entendu les associations de patients, on voit tout de même des gens qui trouvent ça très pénible.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Il n'y a pas un bénéfice en termes de tolérance avec ce médicament par rapport à l'autre, puisque le mécanisme semble être un peu le même.

M. Le Pr LEROYER, membre de la CT.- Il y a des effets digestifs. Ce qui est rassurant, c'est qu'il y avait tout de même toute une surveillance sur les effets neurologiques. Compte tenu de la classe de médicaments sur les dépressions et les suicides, ça ne sort pas du tout. Il n'y a pas de signal là-dessus, parce que cela aurait été très ennuyant.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En revanche, il y a un effet dose sur les diarrhées. Le seul effet dose qu'il y a c'est sur les diarrhées.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer au vote. On va faire deux votes, parce qu'il y a deux dossiers. Christophe, j'ai juste une dernière question à te poser. Es-tu d'accord, en tant qu'expert pneumo, avec le seuil qui avait été prédéfini dans l'étude ? Convient-il ou l'aurais-tu proposé différemment ?

M. Le Pr LEROYER, membre de la CT.- Non.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il te va ?

M. Le Pr LEROYER, membre de la CT.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Très bien. Je propose qu'on passe au vote. Il faut qu'on vote séparément, puisqu'il y a deux dossiers. Je propose que vous disiez vos réponses dans l'ordre :

FPI d'abord, FPP ensuite, mais qu'au moins formellement, vous disiez deux fois pour chacune des indications, vos quatre réponses.

Avant de poursuivre le vote, je me questionne à propos de mon propre vote qui est un peu sous-tendu par le plan de développement et on n'en a pas suffisamment parlé. Je vous rappelle que c'est un AAP pré-AMM. Il n'y a rien de prévu.

Un chef de projet pour la HAS.- Il n'y a rien de prévu.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Ce sont les études pivots.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas d'autre chose de prévu. D'accord. On peut y aller.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant le premier vote FPI, pour le premier critère, nous avons 21 voix pour, 1 abstention ; deuxième critère, 21 voix pour, 1 abstention ; troisième critère, 9 voix pour, 12 voix contre, 1 abstention ; quatrième critère, 9 voix pour, 12 voix contre, 1 abstention. Concernant le vote FPP, premier critère, 21 voix pour, 1 abstention ; deuxième critère, 21 voix pour, 1 abstention ; troisième critère, 9 voix pour, 12 voix contre, 1 abstention ; quatrième critère, 9 voix pour, 12 voix contre, 1 abstention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un refus d'AP dans les deux cas, FPI et FPP. Très bien, merci.