



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 avril 2020

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. MEPSEVII – Inscription

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous pouvons demander à M. Daubert de se reconnecter.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous faisons entrer l'expert, M. Salles. Il y a des aspects sur l'autre expertise. Je n'ai pas suivi. Peut-être que quelqu'un peut prendre la parole pour M. Besson.

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- M. Besson a des difficultés à se connecter. Il ne pourra pas se connecter. Mais nous avons son rapport.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous accueillons M. Salles.

M. le P^r SALLES.- Je suis là.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous avoir rejoints. La chef de projet va situer le produit et nous vous cérons la parole.

[REDACTED], pour la HAS.- MEPSEVII, c'est une solution à diluer pour perfusion à base de vestronidase alpha, indiquée dans le traitement des manifestations non neurologiques de la mucopolysaccharidose de type VII (maladie de Hurler). MEPSEVII s'administre en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines.

C'est l'examen de la deuxième demande d'inscription sur la liste des collectivités. Dans un avis du 27 février 2019, lors de la première demande d'inscription de MEPSEVII, la Commission avait estimé que son SMR était insuffisant et avait rendu un avis défavorable à sa prise en charge. La Commission avait motivé ce SMR insuffisant notamment par la démonstration d'une efficacité reposant uniquement sur un critère biologique, réduction de l'excrétion urinaire de GAG avec MEPSEVII par rapport au placebo après 24 semaines de traitement sans bénéfice démontré sur un critère cliniquement pertinent. Il y avait l'absence de corrélation établie entre la réduction de l'excrétion urinaire de GAG et un bénéfice clinique. La Commission avait relevé le profil de tolérance de MEPSEVII, caractérisée par des réactions liées à la perfusion, y compris d'hypersensibilité et d'autres effets indésirables (diarrhée, confusion, ataxie, douleur abdominale, vomissements, convulsion fébrile).

La commission avait noté la contrainte du mode d'administration, perfusion intraveineuse toutes les deux semaines, et l'absence de démonstration d'un bénéfice en termes de qualité de vie pour les patients traités par MEPSEVII.

La Commission avait également, dans son avis, encouragé à poursuivre le développement de ce médicament chez des patients à un stade précoce de la maladie.

La demande de réévaluation de MEPSEVII s'appuie sur les résultats à plus long terme d'une phase d'extension en ouvert prévue sur une durée de 144 semaines. Il s'agit d'une phase d'extension d'une étude de phase III que la Commission avait examinée en février 2019. L'étude

était randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo. La Commission à l'époque avait évalué les résultats après 24 semaines de traitement.

Le laboratoire a également fourni des résultats de suivi d'une étude de phase II, non comparative, incluant huit patients pédiatriques âgés de moins de cinq ans. Là, la Commission avait également évalué des premiers résultats en février 2019, notamment des résultats à 48 semaines pour cinq patients. Il y a des résultats disponibles pour sept patients à 48 semaines.

Il y a également des données vraiment parcellaires sur des patients qui ont été suivis en ATU nominative (seulement trois patients).

Je laisse la parole à M. Salles, mais je vous précise auparavant que vous avez reçu une contribution de l'association « Vaincre les maladies lysosomales ».

Je vous passe la parole.

M. le P^r SALLES.- D'accord.

Je reprends très rapidement ce que vous avez dit. C'est effectivement une deuxième évaluation. L'élément essentiel, c'est la durée d'évaluation sur la phase d'extension qui passe à 144 semaines, un peu moins de quatre ans, sur une dizaine de personnes, qui sont des enfants ou de jeunes adultes.

Globalement, cette pathologie est quelque chose de sévère. Les sujets ne vont généralement pas au-delà de 40 ans. C'est systémique avec une atteinte prédominante du système nerveux central. L'enzymothérapie n'apporte pas de bénéfice sur l'élément lié à la dégénérescence neuronale. Cela fait quand même un gros problème de départ. La dégradation est fortement liée à cet aspect des choses. Pour la polysarcoïdose, l'enzymothérapie ne passe pas la barrière encéphalique.

Dans la phase d'extension, il y a des éléments que le laboratoire voudrait être convaincant, mais à l'analyse des données, nous ne sommes pas totalement convaincus.

Sur le plan général des effets de l'enzymothérapie, ils parlent du fait que sur la cohorte de suivi, il y a au moins une stabilisation voire peut-être une amélioration. Objectivement, il y a une petite régression de l'hépatosplénomégalie, mais sur le plan fonctionnel, c'est assez modeste. Les tests utilisés sont ceux de motricité, les six minutes. Pour les patients qui sont capables de marcher, donc pas tous, il y a une augmentation du périmètre de marche modérée, moins de 20 mètres. Un certain nombre deviennent un peu indépendants du fauteuil. Mais franchement, c'est beaucoup de trafics et d'analyses statistiques. Nous pouvons nous poser la question de la pertinence clinique de ce type d'argumentation.

Il y a d'autres tests : motricité et antépulsion des épaules, évaluation de la motricité fine et globale. Il y a le score d'impression clinique. C'est une modélisation un peu plus complexe de

l'impression des praticiens de l'évolution de leurs patients. Tout cela, certes, a une objectivité, mais la quantification en termes de qualité de vie, comme ils le mettent en avant, est difficile.

Un patient est mis en avant. C'est une étude publiée. Un enfant d'une quinzaine d'années, qui après traitement (il y a une description assez précise des symptômes), gagne un peu en communication, a un appétit un peu amélioré et a un peu moins de dépendance au fauteuil roulant avec une diminution de la dépendance à l'oxygène. C'est un cas un peu unique. Il est intéressant dans le cas des maladies rares, puisqu'il y a une hétérogénéité importante puisque le niveau de sévérité diffère entre les enfants. Cela peut être mis individuellement en avant pour un bénéfice qui passe en absence d'autres alternatives réelles, puisque c'est symptomatique.

Puis, il y a une autre question posée concernant la pédiatrie, avec des enfants plus jeunes. Nous abordons le problème de la croissance. Sur les courbes, nous ne sommes pas convaincus. Nous voyons une évolution sur le plan de la vitesse de croissance soit la même qu'antérieurement au traitement, soit temporairement améliorée, soit tardivement. Il n'y a pas de notion, puisque c'est fonction de l'âge, de stade pubertaire ou de choses qui puissent argumenter mieux quant à l'état de croissance. Nous ne sommes pas convaincus par les arguments du laboratoire sur ce plan.

La croissance, ce n'est pas l'indicateur majeur de la pathologie. Ce n'est pas l'objectif n° 1. Mais cela témoigne d'un degré d'état général. Ce n'est pas non plus très convaincant.

Au global, je dirais que c'est difficile. C'est moins de 20 patients en France qui traversent une période difficile. Il y a l'aide d'association de Brigitte Chabrol pour soutenir cette thérapeutique un peu limitée, mais nous ne pouvons pas dire que c'est zéro non plus. Nous ne pouvons pas dire qu'il y a un SMR certain. Nous pouvons dire qu'il peut être modéré.

Je ne sais pas s'il est possible d'avoir une prise en charge dans le cadre d'une ATU prolongée ou s'il faut dire non à la prise en charge. Je ne sais pas les termes, mais l'impression sur le suivi n'est pas différente de celle que nous avons sur les études cliniques.

M. LE PRÉSIDENT. - D'accord. Merci beaucoup pour votre rapport prudent, mais précis. Nous avons sollicité un autre expert qui a envoyé son rapport. Je ne sais pas si Gérard Besson est au téléphone.

M^{me} BRIZONS, pour la HAS. - Il ne pourra pas se connecter. [REDACTED] peut lire le rapport.

[REDACTED], pour la HAS. - M. Besson disait qu'il s'agit « d'une seconde soumission justifiée par de nouvelles données issues de la phase d'extension de l'étude pivot.

« Cette extension confirme la réduction statistiquement significative des GAG urinaires. En revanche, aucune différence statistiquement significative n'est rapportée pour la clinique. Les données sont donc très similaires à celles de la première soumission.

« La demande est faite sur l'affirmation : "l'évaluation de l'excrétion urinaire des GAG a depuis longtemps été établie comme biomarqueur de suivi thérapeutique lors du traitement des MPS." Or, la référence 10 correspond à une synthèse des méthodes de spectroscopie et ne démontre rien allant dans ce sens. Le lien vers la référence 11 ne marche pas. La référence 12 est une étude de 2005 donc avant l'enzymothérapie de la MPS VI. Elle montre que les taux de GAG urinaire peuvent baisser spontanément sans traitement. Enfin, la référence 13 concerne la MPS VI. Elle montre que la clinique dépend du taux de base des GAG et non pas de l'évolution des taux.

« En résumé, mes conclusions sont les mêmes que celles du premier rapport. Je trouve que le courrier du Professeur Chabrol est bien plus utile que ces pseudo-démonstrations.

Le courrier du professeur Chabrol figurait dans le dossier du laboratoire.

M. LE PRÉSIDENT. - Il y a une contribution des associations de patients.

M. Le P^r THIERRY. - C'est une contribution de « Vaincre les maladies lysosomales ». Ils rappellent que c'est une maladie extrêmement rare avec expression clinique hétérogène. Ils ont suivi deux familles mais rapportent trois cas français, puisqu'il n'y avait que 10 patients en France. Il y a une femme de 51 ans, qui n'a pas eu l'enzymothérapie et est décédée aujourd'hui avec des handicaps importants.

Le deuxième cas est plus intéressant. L'association a été contactée par la famille dès le diagnostic et le patient a eu une enzymothérapie. L'association rapporte une amélioration progressive des premiers symptômes, taille du foie et de la rate notamment, vers les un an de l'enfant. L'idée est de ralentir les troubles neurologiques dans l'attente d'une greffe de cellules souches. L'association rapporte que la greffe de cellules souches a eu lieu et l'enfant se porte bien deux/trois ans post-greffe et suit une scolarité normale.

Le troisième cas est une patiente de 18 ans, polyhandicapée. La famille a révoqué l'enzyme, car c'était trop tard. Le handicap était développé avec une cataracte et des troubles neurologiques et moteurs.

Ce que l'association revendique, c'est un intérêt de l'enzymothérapie dans l'attente d'une greffe de cellules souches. Elle rapporte que le traitement semble bien toléré par les malades et aurait les bénéfices sur les atteintes périphériques. Intérêt pour l'attente de greffe de cellules souches hématopoïétiques.

M. LE PRÉSIDENT. - D'accord. Nous pouvons vous poser des questions.

C'est une maladie grave, très préoccupante, touchant peu de personnes. Vous avez été prudent dans le compte-rendu. En fonction de la sévérité de la maladie, nous pourrions avoir moins d'effets en cas de sévérité moindre. Ce n'est pas possible de le savoir compte tenu du faible nombre de patients.

M. le P^r SALLES.- L'histoire naturelle est documentée et publiée chez 56 patients au niveau mondial. Elle est relativement peu documentée. L'atteinte neurologique est quand même relativement hétérogène mais toujours assez sévère. C'est difficile d'argumenter une histoire naturelle où il y aurait des formes modestes beaucoup plus accessibles au traitement. Ce qui ressort de l'analyse de l'ensemble, c'est cela quand nous voyons la description clinique de tous les patients. Ils ont une atteinte cognitive, marquée et forte. Nous ne voyons pas de forme modérée avec une efficacité marquée d'amélioration sous traitement.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Pour compléter les données, avant de céder la parole à Michel et Bernard, Patrick et Serge parlent du courrier de Brigitte Chabrol, dans le dossier. Pourrais-tu donner les points principaux du courrier ?

[REDACTED], pour la HAS.- Elle écrit un courrier à propos d'une patiente. « Nous suivons dans le centre de référence d'une patiente de 25 ans et traitée depuis mars 2017 par MEPSEVII. Le traitement est très bien toléré et gérable. Il existe une amélioration clinique notable depuis la mise en place de cette enzymothérapie avec une fatigabilité moindre, une amélioration de la marche avec de meilleures performances, moins de chutes, une diminution de l'épaississement cutané. Elle ne se plaint plus de dorsalgies ou de douleurs au niveau des genoux. Par ailleurs, le dernier dosage de MPS urinaire montre une diminution nette de l'excrétion. Cette enzymothérapie a permis une amélioration de la qualité de vie de cette patiente et représente une possibilité d'amélioration majeure de la prise en charge des patients atteints de MPS VII. À ce jour, il est donc indispensable de poursuivre cette thérapeutique qui est spécifique de cette maladie et ne peut être substituée par une autre molécule. »

Ensuite, il n'y a plus rien dans le courrier.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup.

M. le P^r CLANET.- J'ai quelques observations et une question.

Première observation, il n'y a aucun effet sur le plan neurologique. Or, c'est quand même l'élément le plus important concernant ces enfants, me semble-t-il, quoique je n'ai pas vu beaucoup de mucopolysaccharidoses dans ma vie de neurologue.

Par ailleurs, il me semble que nous sommes avec les nouvelles données dans la même situation de l'an passé. Il n'y a pas d'éléments nouveaux pour nous faire changer l'idée que nous sommes dans une réflexion encore de type compassionnel.

Enfin, j'ai eu l'impression en regardant le dossier (mais je me suis peut-être trompé) qu'un certain nombre d'enfants avaient arrêté le traitement dans le suivi. Je me posais la question de la bonne tolérance. Pourquoi ces enfants arrêtent-ils le traitement ? Est-ce parce que c'est inefficace ? Est-ce que l'absence d'effet indésirable sur le long terme est aussi vraie que cela ?

M. LE PRÉSIDENT.- Je cède la parole à Jean-Pierre Salles.

M. le P^r SALLES.- Dans l'étude d'extension, il y a des sorties d'étude. Ils disent que la plupart sont dus au fait d'être passé sous un registre complémentaire aux États-Unis, car le médicament a eu l'agrément. Des sorties de l'essai et des abandons de traitement, je crois qu'il y en a peu. Il y a certainement une lassitude et probablement un peu de déception par rapport à l'efficacité. Il y a un certain nombre qui sont sortis de leur propre gré, aussi, comme c'était mentionné parce que l'efficacité n'est pas franchement très claire.

En revanche, par rapport à la stratégie, il est vrai que c'est un peu difficile de dire que nous allons donner ce traitement qui va stabiliser les choses dans l'hypothèse d'une greffe de cellules souches. Évidemment, si l'alternative est vraiment la greffe de cellules souches, nous ne sommes pas certains que le traitement va être d'un réel bénéfice en temporaire. C'est vraiment un peu difficile à argumenter.

Par ailleurs, sur l'utilisation des cellules souches, est-ce que nous avons une idée sur l'impact essentiel (que Michel Clanet vient de souligner) qui est sur le plan neurologique ? Est-ce que nous avons des données sur l'efficacité de la transplantation ? Est-ce que cela colonise bien le cerveau ? C'est la question.

Nous ne sommes pas en train de discuter l'utilisation.

En tant qu'élément de temporisation avant cela, l'argument reste assez faible.

M. le P^r GUILLOT.- Merci pour votre rapport. Plusieurs questions de béotiens. Il est évident que l'amélioration, dont celle du cas clinique cité, ne peut pas être spontanée dans la maladie.

Par ailleurs, dans le périmètre de marche, quand vous disiez que l'augmentation de 20 mètres était modeste, je crois que pour que se soit cliniquement pertinent, cela doit être 25 mètres. Sommes-nous loin ou pas ?

Ma troisième question est la place de la greffe. Ce n'est pas clair. Ce produit pourrait-il être un produit d'attente pour une greffe ou n'est-ce pas du tout sa place ?

Enfin, pour rebondir sur le chat de Jean-Christophe Mercier, le problème de cette maladie à composante neurologique sur laquelle le médicament n'a pas d'effet sur le développement neurologique ou l'atteinte neurologique, est-ce que cela doit les condamner systématiquement ? C'est un problème éthique et général. Ou est-ce que cela a du sens d'améliorer les paramètres mécaniques ou cardiaques, même si l'évolution neurologique reste défavorable, parce qu'il y aurait derrière une alternative qui serait la greffe ? C'est au conditionnel puisque je ne connais pas la maladie.

Cela fait beaucoup de questions en même temps, d'importances inégales. Si vous pouviez m'éclairer, je serais heureux.

M. le P^r SALLES.- Dans les mucopolysaccharidose, il y a eu des essais de thérapie génique par l'équipe de Necker in situ au niveau cérébral, publiés dans le *New England* ou le *Lancet*

Neurology. C'est une possibilité de faire acte de la thérapie génique in situ, ces formes qui sont par ailleurs irréversibles et pour lesquelles l'enzymothérapie a un effet exclusivement extraneuronal. Ce type d'enzymothérapie qui ne traite pas le problème neurologique est à la limite du compassionnel.

Pour la greffe, elle peut être une thérapeutique. La transplantation de cellules souches a été faite dans d'autres maladies géniques avec des résultats variables. Si c'est les cas, cela peut être une alternative à condition de le faire très tôt, au développement initial de l'enfant. Quand nous envisageons un tel traitement à 10 ou 12 ans, nous sommes au-delà des possibilités.

Pour le futur, cela pourrait être le cas. Si nous visons le cerveau, ce n'est pas l'enzymothérapie qui retarde la détérioration neuronale. Nous tournons en rond, finalement. L'enzymothérapie in situ pourrait avoir une efficacité, mais ce n'est pas du tout le cas ici.

M. LE PRÉSIDENT.- En critère objectif d'amélioration, nous sommes tout de même déçus. Le périmètre de marche avait augmenté d'une vingtaine de mètres, mais nous n'avons pas grand-chose à nous mettre sous la dent.

M. le P^r SALLES.- La fatigue a été signalée. C'est subjectif. Il faut voir dans la description clinique des patients que la plupart sont quand même confinés dans un état de mobilité très restreint. Même un gain de mobilité dans ces conditions, cela concerne ceux les moins atteints, mais pour d'autres, c'est effet zéro.

Il y a en plus le fait que la diminution des capacités au point de vue neurologique les empêche de réaliser les tests dans beaucoup de cas.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr.

M. Le P^r MERCIER.- Je voulais dire que nous nous retrouvons avec ce médicament comme avec d'autres médicaments d'enzymothérapie qui, pour avoir un effet sur le cerveau, doivent être injectés par voie intraventriculaire avec un réservoir au niveau cérébral. Je ne me souviens plus du médicament.

Le vrai problème, c'est que les résultats long terme viennent d'être publiés. Cela pose le problème sur le concept de traitement. Que l'on envisage une greffe de cellules souches, très bien, mais c'est autre chose. Là, c'est de l'enzymothérapie. Elle ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Que pouvons-nous espérer comme amélioration neurologique ? Le problème est complètement périphérique. Cela me semble triste à constater, mais cela ne va pas en faveur de cette thérapeutique.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous avez une remarque sur la réflexion ?

M. le P^r SALLES.- Je suis tout à fait d'accord sur cette interprétation. C'est une limite absolue d'emblée.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'entendons pas Jean-Claude. Tu peux faire la remarque par écrit ou tu téléphones la question.

M. le D^r VANIER.- Pour donner mon opinion là-dessus, au vu du caractère vraiment extrêmement rare de la pathologie et aussi de son caractère systémique et très hétérogène et aussi du fait qu'avoir des critères de jugement particulièrement bien définis et extrêmement durs (et je pense que des tests comme les six minutes ne sont pas une bonne manière de mesurer les choses), j'aurais tendance dans ce type de dossier à accorder de l'importance aux évaluations qualitatives, cliniques, dans un mode « case report » que dans l'analyse statistique qui n'est pas le bon outil pour aborder les choses.

Nous sommes forcément dans une situation où nous prenons plus de risque que d'habitude, mais j'entends qu'il y a une hétérogénéité interindividuelle. Cela n'a pas l'air d'avoir un effet chez tout le monde. Il y a une hétérogénéité intra-individuelle. Cela ne marche pas sur toute la symptomatologie. J'entends que sur le plan neurologique, malheureusement, il y a des arguments théoriques même pour dire que cela ne fonctionne pas sur ce plan.

Néanmoins, la description de l'ensemble des cas cliniques semble donner la sensation qu'il y a un signal sur certaines choses. C'est peu plausible que ce soit l'évolution spontanée de la maladie qui en soit responsable, et à l'inverse, nous n'avons pas de signaux forts que nous prenons des risques de toxicité.

Cela n'a pas l'air d'être la panacée, cela n'a pas l'air d'être merveilleux, mais je n'ai pas l'impression d'absence de signal total. Nous ne l'aurons pas avec une analyse statistique robuste.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes dans une situation particulière.

Il n'y a pas de toxicité, mais de temps en temps, il y a un fifrelin d'effets, mais est-ce lié au médicament ? Comme il ne traverse pas la barrière hémato-méningée, c'est un argument supplémentaire avec des cas report sur un cas ou deux cas, mais nous avons du mal à l'expliquer par les effets du médicament.

Cela te parle quand je dis cela, Antoine ?

M. le D^r VANIER.- Totalement. Je ne dis pas que j'ai un fort niveau de preuve sur le fait que le médicament fonctionne. Mais comme nous n'aurons jamais le fort niveau de preuve, l'attitude n'est pas de se dire que nous prenons plus de risque, mais il faut d'autres cases reports pour compléter l'analyse quantitative au fur et à mesure du temps ?

Je comprends que nous sommes dans une situation délicate, mais l'essai de fort niveau de preuve, nous ne l'aurons jamais. Il faut prendre la décision avec un fort niveau d'incertitude. Je suis d'accord. Ce n'est peut-être pas le médicament qui a montré les effets bénéfiques qui semblent être décrits dans l'analyse qualitative des cas. Ce n'est peut-être pas cela. Je ne peux pas faire de lien de cause à effet, mais je suis potentiellement prêt à prendre un petit pari et à

me dire que, du coup, cela permettrait d'avoir d'autres situations et de voir si avec de nouveaux cas, cela confirme ou infirme. Je ne sais pas.

M. LE PRÉSIDENT.- Donner un laps de temps supplémentaire, ce n'est pas facile.

M. le P^r NIAUDET.- Je voudrais dire qu'il y a une publication de 2020 sur l'évolution avec un recul de 22 ans d'une patiente au Japon ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques à 12 ans. Sur le plan neurologique, elle est stabilisée, mais elle a un niveau intellectuel équivalent à une enfant de six ans alors qu'elle a un recul maintenant de 34 ans. Même cette thérapeutique ne semble pas être la panacée. Quand nous disons que l'enzymothérapie est en attente d'une greffe de cellules souches, il n'a pas été tout prouvé, jusqu'à présent, que la greffe de cellules souches améliorerait le pronostic neurologique.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous confirmez ?

M. le P^r SALLES.- Nous n'avons pas de niveau de preuve suffisant sur le plan neurologique de l'injection de cellules souches. Pour l'instant, c'est une hypothèse, mais c'est assez prématuré. Dire qu'il y aura une stratégie médicamenteuse, mais dans l'attente rapide d'une vraie thérapeutique, c'est hypothétique.

Nous ne voyons pas d'effet du médicament, même cas par cas, hormis les quelques case report. Même pour un jeune adolescent, ils expliquent qu'il bouge mieux, arrive un peu mieux à communiquer avec l'extérieur. Ils mettent beaucoup de précautions et bémol même dans la conclusion. Il a un peu moins de besoin d'oxygénothérapie. Le périmètre de marche est à peine amélioré. C'est très minime. Pour la qualité de vie, tout cela est difficile à évaluer de manière relative. Il y a le côté occupationnel et l'environnement des maladies chroniques qui jouent peut-être autant que la prise en charge médicamenteuse. Il y a peut-être un effet de l'environnement qui fait que ces patients, quand ils sont un peu mieux pris en charge, ont tendance à moins se dégrader. C'est difficile de faire la part des choses.

M. le D^r VANIER.- Pour préciser mon opinion, faire la part des choses reste compliqué, mais je ne suis pas en train de penser qu'il se passera quelque chose de miraculeux avec la molécule et que l'ASMR est mûr. Ce n'est pas mon propos. Sur le plan neurologique, le problème est clos visiblement. Ce que je mets dans la balance, c'est qu'à l'inverse, nous n'avons pas l'impression que cela fait du mal. Si cela fait un tout petit peu bien chez certaines personnes alors que cela ne fait pas de mal, c'est un tout petit truc. Ce n'est pas génial, mais c'est un tout petit truc.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes dans le domaine du compassionnel accordé parce qu'il n'y a pas d'effets indésirables. Je comprends.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si les membres n'ont plus de question à l'expert, nous pouvons libérer M. Salles.

M. LE PRÉSIDENT.- Est-ce que ce sont des questions à l'expert ou dans le cadre de la discussion ?

Remarque pertinente de Mathilde. Merci pour votre contribution précieuse sur une maladie grave et difficile à évaluer avec ce médicament.

Merci et bonne journée.

M. le Pr SALLES.- Merci au revoir.

(M. Salles quitte la visioconférence.)

M. le Pr GUILLOT.- Je reviens sur la discussion avec Jean-Christophe. Dans ces maladies pluri-systémiques et neurologiques, à partir du moment où un médicament ou une stratégie thérapeutique ne permet pas de jouer sur le système nerveux central, est-ce que par définition cela condamne ces produits ? C'est une discussion éthique majeure. Si ces enfants n'auront pas un développement neurologique, non pas satisfaisant, mais un peu amélioré, est-ce que le fait de leur permettre de marcher ou de ne pas mourir d'insuffisance cardiaque a un intérêt ? Je n'ai pas la réponse. C'est un débat éthique majeur.

Ensuite, je suis proche de la sensibilité d'Antoine. Même si aujourd'hui, nous n'avons pas de démonstration formelle, telle que réclamée habituellement, à partir du moment où nous avons une association de patients qui dit que nous avons des patients que cela a aidés, où nous avons un case report où ce n'est pas l'évolution naturelle de la maladie qui fait que cela s'est un peu amélioré, n'est-ce pas logique de laisser à disposition pour des améliorations de faible niveau mais qui permettraient peut-être d'attendre qu'un nouveau produit, plus adapté, plus intéressant, voie le jour ? C'est gagner du temps. Bien entendu, la valorisation sera minimaliste. Elle ne peut pas être élevée, c'est évident. Mais c'est l'état de ma réflexion.

Dire à nouveau définitivement non à ce produit ? Nous avons eu raison la première fois, mais compte tenu des petites données que nous avons actuellement, n'est-ce pas logique de le prendre avec un SMR faible ?

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M^{me} le Dr DEGOS.- C'est une maladie effroyable, je suis d'accord, mais nous avons un médicament qui ne passe pas la barrière hématoencéphalique. Des centres de recherche continuent à travailler sur le sujet. Je pense que franchement, ce n'est pas à la solidarité nationale de prendre en charge, pour le moment, ce médicament.

M. le Pr CLANET.- Je voulais parler des problèmes neurologiques liés à l'ensemble de ces maladies métaboliques. Bernard, si les enfants ne marchent pas, ce n'est pas parce qu'il y a une atteinte périphérique, mais c'est parce que l'évolution générale de l'atteinte cérébrale fait que c'est une encéphalopathie diffuse. Indépendamment du déficit cognitif, il y a aussi un déficit de l'ensemble des fonctions neurologique, notamment des fonctions centrales de la marche, etc.

On peut penser que cela va, comme il le disait, améliorer le volume du foie et le volume de la rate, je pense que c'est un élément, mais tout le reste et le handicap de ces enfants, est avant tout lié à l'encéphalopathie évolutive qui est présente.

Tant que nous n'avons pas de médicament qui, à un moment donné, peut inverser les effets au niveau central, cela n'apporte que quelque chose qui est purement conjoncturel et qui n'est pas un élément déterminant.

M. le D^r KOUZAN.- Malheureusement, nous sommes dans cette maladie à l'étape où nous étions dans les cancers il y a 50 ou 60 ans. Nous pouvons entendre l'argument : si cela ne fait pas de bien, cela ne fait pas de mal. Néanmoins, il y a un argument physiopathologique majeur dont Michel vient de parler : le médicament n'atteint pas la cible principale. Personnellement, je ne peux pas cautionner l'argumentaire « si cela ne fait pas de bien, cela ne fait pas de mal », puisque nous sommes à des années-lumière d'un embryon d'activité là où il faudrait que cela marche.

M. Le P^r THIERRY.- Il me paraît évident que nous sommes dans le compassionnel. Sur l'impact sur les dépenses publiques, c'est un patient tous les trois mois. Ce n'est pas la mort, si je puis dire.

N'y a-t-il pas un moyen de contrôler dans l'indication, face à cette maladie épouvantable, qu'elle soit prescrite tôt et arrêtée sur la base de critères objectifs ? Même si nous ne parlons pas de prix ici, aux États-Unis, dans les centres de maladies ultra-rares, les prix sont incroyables.

M. le P^r CLANET.- Quel va être le critère objectif que tu vas prendre ? Il n'y en a pas. Par conséquent, tu vas continuer à prendre la biologie, et nous avons démontré dans toutes les encéphalopathies, et pas uniquement celle-là, que ce n'est pas en améliorant la biologie que l'on améliore la maladie. Je ne sais pas quel critère prendre.

Ce que disaient Antoine Vanier et M. Salles, c'est qu'à partir du moment où nous nous occupons les gens, cela améliore momentanément les choses. Je ne vois pas quel critère objectif prendre.

M. Le P^r THIERRY.- C'est dans le sens de ce qu'a dit Vanier. Nous sommes sur des cas isolés. Il y a une famille qui rapporte une baisse de l'hépatomégalie, etc. C'est compliqué, au niveau compassionnel, de ne pas reconnaître que sur la partie périphérique, nous objectivons un effet de ce type. Je suis d'accord avec le reste des observations sur la maladie neurologique.

Comme disait Antoine, nous n'avons que des rapports de cas.

M. LE PRÉSIDENT.- Les effets neurologiques, c'est ponctuel et modeste sur les cas isolés rapportés, mais je retiens ce que tu as dit.

M. le D^r BLONDON.- Pour poursuivre sur ce débat, nous pouvons être d'accord sur le fait que les scores habituels ne soient pas forcément pertinents et qu'il faut d'autres critères. Quand nous

regardons les données de l'étude, nous voyons que l'un des critères qui pourraient être intuitivement pertinents, l'évaluation par les aidants eux-mêmes de l'état de la personne atteinte, est en défaveur du traitement. Que ce soit pour le score de douleur ou des scores de ce type, les familles jugent plutôt les patients dégradés.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci.

M. Le D^r BINARD.- Je suis d'accord avec Françoise. Je ne vois pas comment accepter sur ces données ces résultats. S'il y a quelques indices que le foie ou la rate sont moins gros, quels sont la pertinence et l'impact sur la vie de ces patients d'une modification périphérique par l'administration du traitement ? Nous n'en savons rien. Le bénéfice est non évaluable à la fois en central et périphérique.

M. le P^r NIAUDET.- Je suis d'accord avec ce qui a été dit, en particulier par Michel. Le principal problème est neurologique. Il n'y a pas de données pour dire que cela a une quelconque influence. Je ne pense pas que la Commission de la Transparence doive s'orienter sur un sujet de compassionnel. Ce n'est pas notre rôle. Pourtant, en tant que pédiatre, je défends les maladies rares, etc. Mais là, franchement, nous n'avons, à mon avis, aucune donnée pour montrer une quelconque efficacité. Le problème du foie est vraiment secondaire par rapport à la catastrophe neurologique que cela représente.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. [REDACTED], tu voulais préciser quelque chose.

[REDACTED], **pour la HAS.**- Je n'ai pas mentionné les revendications du laboratoire qui sont d'obtenir un SMR important dans l'indication de l'AMM et, en termes d'ASMR, « MEPSEVII, premier et seul traitement enzymatique de substitution indiqué dans le traitement des manifestations non neurologiques de la MPS VII, apporte une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie de prise en charge des patients atteints de MPS VII. » Le laboratoire estime que MEPSEVII est susceptible d'avoir un intérêt de santé publique. La population cible serait de l'ordre d'une vingtaine de patients en France.

M. LE PRÉSIDENT. Tu insistes que les améliorations sont sur les manifestations non neurologiques et sont quand même modestes. Elles sont difficiles à quantifier et modestes. Voulez-vous intervenir par ailleurs ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- J'ai demandé une précision. Comme [REDACTED] l'a rappelé, l'AMM exclut les manifestations neurologiques. Le produit n'est indiqué que dans les manifestations non neurologiques. Il a l'AMM depuis 2018 mais n'est remboursé en Europe qu'en Allemagne. C'est le seul produit qui a accepté une prise en charge actuellement.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est sur les manifestations non neurologiques, mais sur les effets, nous restons sur notre faim.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Mais c'est dans le libellé de l'AMM qu'il faut se prononcer.

M. le P^r NIAUDET.- Quelles sont les conséquences des manifestations non neurologiques à long terme ? Pour défendre ce traitement, cela veut dire qu'il faudrait qu'elles soient sévères.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je ne pense pas qu'avoir un gros foie change quelque chose à la survie de ces enfants.

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce que les manifestations non neurologiques justifient un traitement à ce niveau-là ? Cela ne justifie que s'il y a des conséquences délétères.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous n'avons ni l'un ni l'autre. C'est pourquoi je précisais le point. Sarah a eu raison de le préciser.

Nous passons au vote.

M. MARFIN, pour la HAS.- Nous proposons de passer au vote sur l'accès au remboursement.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR insuffisant : 19 voix

SMR suffisant : 2 voix

Nous pouvons adopter le projet d'avis.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Comme c'est un SMR insuffisant, je ne suis pas pour la rédaction. Vous avez eu des discussions très précises. Sarah, je ne sais pas ce que tu en penses, mais il vaut mieux le présenter à tête reposée.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Du même avis. Nous reportons.