



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 novembre 2020

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. PALYNZIQ 2,5 - 10 - 20 mg - Inscription (CT)

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n'y a pas de lien.

(L'expert rejoint la visioconférence)

M. LE PRÉSIDENT.- Loïc, bonjour, et merci d'avoir accepté de participer à l'expertise du Palynziq. Nous faisons intervenir les chefs de projet de la HAS, puis les experts, toi d'un côté et Patrick Niaudet comme expert interne.

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Bonjour à tous.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci à toi. Nous commençons par la présentation de [REDACTED].

[REDACTED], **pour la HAS.**- Bonjour à tous. En introduction, vous allez examiner la demande d'inscription de Palynziq en solution injectable des laboratoires Promarin, dans l'indication AMM qui est le traitement des patients âgés de 16 ans et plus atteints de Phénylcétonurie (PCU) et présentant une hyperphénylalaninémie non contrôlée, un taux sanguin de phénylalanine supérieur à 600 µmol/L, malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.

À l'appui de la demande, le laboratoire a déposé les données de deux études de phase 3, Prism-1 et Prism-2. Tout cela sera détaillé par les experts qui vont présenter leur rapport. L'étude Prism-1 était non comparative de tolérance, les patients débutaient un traitement par pegvaliase et qui, outre la réévaluation de la tolérance, avait pour objectif de sélectionner une population pour l'évaluation de l'efficacité. Dans la seconde étude, Prism-2, avec quatre phases avec des objectifs distincts, l'efficacité a été évaluée versus placebo au cours d'une phase de huit semaines chez 86 patients avec dose d'entretien de pegvaliase.

Sur la base des données déposées, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III dans l'indication de l'AMM et la reconnaissance d'un ISP.

Comme l'a dit le professeur Cochat, nous avons fait appel au professeur Loïc de Parscau et en interne, au professeur Niaudet pour l'expertise du dossier. Vous avez eu le rapport par mail et il n'y a pas de contribution d'association de patients sur ce dossier.

Je propose d'écouter le professeur de Parscau.

M. LE PRÉSIDENT.- Loïc, à toi.

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Je peux montrer le diaporama d'ici ?

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, tu peux partager l'écran et c'est bon.

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- La phénylcétonurie est une maladie rare. Elle atteint un enfant sur 16 500 à la naissance. Elle est caractérisée par un déficit enzymatique en phénylalanine-hydroxylase qui a pour conséquence un déficit en tyrosine qui est un précurseur des neuromédiateurs et d'autre part, une accumulation de phénylalanine qui est une toxicité du tissu neurologique, en particulier le système nerveux central.

Elle est dépistée dès la naissance, car c'est dramatique. Les enfants ont un retard de développement très important, des troubles autistiques, psychoses, troubles du comportement et une épilepsie sévère. Le dépistage conduisant à la mise en place d'un régime strict amène à un développement quasiment normal.

Tout paraissait bien se dérouler jusqu'à l'âge de 10 ans. Le système nerveux central étant développé, il n'y a plus besoin du régime.

La première option thérapeutique, c'était en jaune, de réduire l'apport protéidique de façon très importante pour ramener la phénylalanine à des taux presque normaux. Une réduction de ce type entraîne des carences qu'il faut compenser par un mélange d'acides aminés. C'est facile chez le nourrisson, dans le lait, et c'est plus difficile après la diversification, et plus difficile chez l'adolescent et l'adulte.

La phénylalanine hydroxylase travaille avec un enzyme qui est la tétrahydrobioptérine.

Si le déficit enzymatique n'est pas complet, il arrive qu'une stimulation par le coenzyme restitue une activité enzymatique suffisante pour faire baisser la phénylalanine.

C'est une option thérapeutique intéressante. Dans un petit nombre de cas, 90 % des formes sévères ne sont pas sensibles au BHA. Il fallait trouver d'autres alternatives thérapeutiques.

Nous pouvons utiliser des acides aminés neutres qui agissent en compétition avec la phénylalanine au niveau de la barrière...

Inaudible

M. le P^r NIAUDET. On n'entend pas.

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Je m'oriente vers le micro. L'autre option est d'utiliser cet enzyme au niveau systémique pour diminuer le taux de phénylalanine circulant.

C'est l'objectif de la pegvaliase qui est la même chose que la phénylalanine ammonia-lyase qui a été modifiée, pégylée pour diminuer son immunogénicité pour améliorer la tolérance. Voilà le contexte du traitement.

Tout récemment, en 2018, le PNDS de la PCU a été mis à jour avec des objectifs de taux de phénylalanine, entre 120 et 360 jusqu'à 12 ans. De 120 à 600 à partir de 12 ans et la nouveauté, c'est à vie. Avant, la barrière était plus haute et moins stricte. Là, c'est le consensus européen, qui est plus restrictif dans certains pays, avec la même valeur en permanence. Un bémol, les taux

de 600 à 900 pouvaient être acceptables chez les patients asymptomatiques qui ne descendent pas en dessous de 600 par les traitements habituels.

J'insiste, parce que cela peut aider dans les indications.

Pour juger de ce médicament, j'ai surtout pris les études et un peu moins les publications qui sont moins précises. Je n'insiste pas sur les études phases 2, qui avaient pour but de déterminer la dose efficace, importante par rapport aux essais initiaux, pour voir les effets secondaires. Je vais détailler les deux études évoquées tout à l'heure, Prism-1 et Prism-2, de façon brève, pour laisser la place aux questions.

La première étude est de phase 3, réalisée en ouvert avec deux groupes parallèles pour évaluer la sécurité, la tolérance du médicament d'abord, et également l'efficacité sur d'une part, les taux de phénylalanine, et d'autre part, les tests cognitifs.

Un groupe de patients au départ de 261 patients a été randomisé en deux groupes. Un groupe arrivant à un traitement de 20 mg par jour et un groupe à un traitement de 40 mg par jour. L'enzyme étant très mal tolérée, il faut augmenter très progressivement. Il y a quatre semaines d'induction avec des doses très faibles par rapport à la finale de 2,5 mg par semaine et une augmentation progressive des doses en surveillant la tolérance jusqu'à atteindre la dose cible dans les groupes. Quatre semaines pour l'induction et 30 semaines pour la titration pour arriver aux deux doses cibles.

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer la tolérance et les effets secondaires. Les effets secondaires sont nombreux, pratiquement tous les patients ont au moins un événement indésirable. Un bon tiers a dû interrompre de façon temporaire ou réduire le traitement et 11 % des patients ont dû arrêter définitivement le traitement pour des problèmes de tolérance.

Je n'ai pas détaillé tous les soucis de tolérance. Je voulais insister sur les événements indésirables graves et sérieux. Dans 10 % des cas, un peu plus dans le groupe 40 mg par jour que dans le groupe 20 mg par jour, deux à trois fois plus.

Les principaux événements indésirables graves sont la réaction immunologique à l'enzyme qui n'est pas d'origine humaine, et malgré la pégylation, il y a des réactions, parfois relativement peu sévères, mais on s'échappe pas à des chocs anaphylactiques parfois, d'où les contraintes pour la mise en route du traitement.

Sur l'efficacité, deux critères, les taux de phénylalanine et les tests cognitifs. Les ronds ouverts, 20 mg. Les ronds fermés, 40 mg. En moyenne, les patients dose 20 mg passent de 1 200 à 250 et 20 mg, de 1 250 à 600, ce qui était l'objectif, car ce sont les recommandations du PNDS et du consensus européen.

En apparence, une efficacité relativement importante. Les barres représentent la moyenne et non pas les déviations standard. Il y a des variations très importantes d'un patient à l'autre. Des

patients sont montés et d'autres descendus. On ne connaît pas le détail. On ne sait pas si ceux qui montent sont ceux qui ont abandonné le traitement.

La variation pose question. Il faut l'évaluer précisément dans chaque cas particulier.

Globalement, une diminution franche de l'hyperphénylalanine. Pour l'étude cognitive, je ne connais pas les tests utilisés, mais ce sont des tests répandus. Il y avait deux types de tests, les scores d'inattention et d'hyperactivité et un autre test sur l'humeur. Dans les deux cas, il y avait une amélioration des scores sur la durée totale de l'étude, corrélée à la baisse de la phénylalaninémie.

Parallèlement, les patients augmentaient leur ratio de protéines naturelles. C'est intéressant, les mélanges d'acides aminés n'ont pas la même valeur nutritionnelle que les protéines naturelles. C'est intéressant.

À la suite de l'étude, les patients 20 et 40 mg ont été suivis. Tous ceux dont la phénylalanine avait diminué de plus de 20 % ont été randomisés en deux groupes. Un groupe qui continue à prendre le médicament, deux sur un. Deux 20 mg et un qui prenait le placebo. Et deux groupes, un 40 mg et un le placebo.

Après la randomisation, une étude a été réalisée en double aveugle, contrôlée, de l'arrêt du traitement. C'est une étude en intention de traiter, modifiée, puisqu'ils ont sélectionné des patients un peu répondeurs, puisqu'ils baissaient la phénylalanine de plus de 20%.

Avant les résultats, nous avons du mal à nous repérer dans les études. Il y a 203 patients dans l'étude Prism-1 et des patients récupérés de la phase 2, tout cela a été inclus dans l'étude Prism-2, donc un total de 164. Il y en a 12 qui ont arrêté le traitement pour des raisons d'effet secondaire et 84 ont été inclus dans l'étude Prism-2, du fait de la modification du critère de baisse de plus de 20 %. Finalement, nous avons 95 et même moins 86. Dans les 95, quelques-uns n'avaient pas la baisse de 20 % malgré le tri préalable.

Avec les 86 patients, nous comparons ceux qui ont continué le traitement tout du long à quatre et huit semaines, ils restent dans les mêmes taux. Dans le groupe sélectionné, l'enzyme maintient des taux acceptables de 600. Alors qu'à l'arrêt du traitement, ils reviennent à la position initiale.

La quatrième partie de l'étude, c'était la récupération de tous les patients de la Prism-1 et de la Prism-2 qui avaient un traitement et l'ont poursuivi.

Les 50 patients non inclus ici ont été récupérés. Là encore, un critère de sélection, une étude en fait chez les patients avec une phénylalanine de départ supérieure à 600. Nous sommes étonnés que beaucoup de patients n'aient ce critère. C'est un critère d'inclusion et d'indication sur l'objectif cible. Les patients à moins de 600, nous pouvons envisager un traitement.

(Inaudible)

M^{me} le D^r DEGOS.- Attention à votre micro. Pouvez-vous reparler plus près ?

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Il y a une baisse significative, mais attention au nombre de patients. Il n'y en a plus que 23 à la fin, donc de grandes variations.

De la même façon, il y a une amélioration des scores d'inattention, d'autant plus importante que les patients sont déjà symptomatiques à l'inclusion. Le traitement a d'autant plus d'intérêt que les patients sont symptomatiques. C'est important.

Également, une augmentation de l'apport en protéines naturelles. Diminution de la substitution du mélange d'acides aminés et augmentation des protéines naturelles.

En revanche, le point le plus crucial de ce médicament, c'est la tolérance. 100 % d'événements indésirables. Beaucoup ne sont pas graves, mais 22 % de graves. 14 % qui arrêtent le traitement. Et il y a un risque d'hypersensibilité systémique important, qui oblige à un protocole de mise en route du traitement très lourd avec la phase d'induction de quatre semaines, une titration avec augmentation progressive des doses, des conseils de prudence stricts, puisque les premières injections doivent être faites en présence d'une personne qui peut faire une injection d'adrénaline. Il doit y avoir un stylo prêt pendant les premiers mois de traitement.

Pour conclure de façon caricaturale, le médicament a une efficacité sur l'hyperphénylalaninémie, avec une baisse significative et intéressante, également sur les scores cognitifs sur une durée longue, mais pas sur une durée courte de l'étude versus placebo, ce qui n'est pas étonnant sur six semaines. Également une amélioration des apports protidiques naturels, ce qui est intéressant pour le suivi des patients.

Le moins, c'est les événements indésirables fréquents et potentiellement graves, justifiant la lourdeur et la mise en route prudente du traitement.

Il est intéressant chez les patients symptomatiques, non équilibrés par un régime avec ou sans BH4. Ces patients sont à risque de complications neurologiques au départ réversibles, mais qui peuvent ne pas l'être à long terme.

Pour les patients non symptomatiques, il faut évaluer de façon précise la balance bénéfice/risque. Les patients avec des taux moyennement élevés, en dessous de 900, qui sont totalement asymptomatiques, nous aurons du mal à leur proposer un traitement aussi lourd.

C'est pourquoi il faut que tous les patients soient bien phénotypés avec des tests cognitifs fins pour évaluer s'il existe ou non des signes neurologiques, qui ne sont pas des signes d'examen clinique. Les patients sont bien phénotypés et les indications posées avec beaucoup de précautions, si possible en réunion de concertation pluridisciplinaire.

J'ai fini pour ma partie et je peux répondre à d'éventuelles questions, si je peux.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je passe la parole à Patrick Niaudet, mais avant, tous ces protocoles d'après la diapositive, portent sur des adultes ?

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Ce sont les patients à partir de 16 ans.

M^{me} le D^r DEGOS.- Et avant ?

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Il n'y a que 11 patients entre 16 et 18 ans. Ce sont essentiellement des adultes.

M. le P^r NIAUDET.- Je ne vais pas reprendre, parce que Loïc de Parscau a bien évalué le problème. La phénylcétonurie, il y a un dépistage néonatal systématique. En France, entre 1972 et 2016, on a une fréquence moyenne d'un pour 16 500 naissances avec une fréquence des hétérozygotes à un sur 65.

L'absence de traitement très tôt après la naissance conduit à une détérioration intellectuelle irréversible, des convulsions, des troubles de comportement, une microcéphalie, donc c'est une pathologie sévère.

La pratique du diagnostic néonatal explique que les manifestations de la phénylcétonurie sont rarement observées. Les nouveau-nés sont asymptomatiques à la naissance avant le début de l'alimentation qui contient de la phénylalanine dans le lait maternel ou infantile.

La prise en charge précoce permet le développement normal des enfants.

Faut-il poursuivre la restriction alimentaire toute la vie ? Nous avons une méta-analyse de 17 études qui a inclus 432 patients, qui ont été évalués, et nous avons montré qu'il y avait une corrélation entre le quotient intellectuel et les taux plasmatiques de phénylalanine.

La probabilité d'un quotient inférieur à 85 augmente avec les taux de phénylalanine plus élevés, que le taux soit mesuré pendant l'enfance ou plus tard. Cependant, l'association est plus forte entre le taux de phénylalanine mesuré durant la petite enfance et le quotient intellectuel ultérieur.

Chez l'adulte, si les taux élevés n'altèrent pas le quotient intellectuel, ils sont associés comme Loïc l'a dit à des troubles neurologiques plus fins, tremblements, troubles de la coordination motrice et même des signes neurologiques plus importants, comme paraparésie, épilepsie, ataxie, dystonie, et troubles de la mémoire et troubles de type dépression, anxiété, psychose, tout cela altérant la qualité de vie.

En régime alimentaire, on peut, pour ceux qui ont une activité résiduelle de la phénylalanine hydroxylase, ajouter un traitement par Kuvan, une forme synthétique du cofacteur enzymatique. Le traitement est arrêté si les concentrations de phénylalanine restent au-dessus des valeurs cibles. Environ 25 à 50 % répondent à ce traitement.

La pegvaliase pourrait être indiquée chez des patients âgés de 16 ans ou plus, présentant une hyperphénylalanine non contrôlée, résistant au Kuvan et malgré une prise en charge par les options thérapeutiques disponibles.

Je reviens un peu sur ces études, parce que c'est difficile de s'y retrouver, surtout en raison du nombre de patients perdus au fur et à mesure de ces études.

Dans l'étude Prism-1, le traitement est débuté à la dose de 2,5 mg par semaine, ceci par des injections par le patient lui-même, augmenté jusqu'à 20 mg par jour, dose de maintenance, dans un groupe de 131 patients ou 40 mg par jour dans un second groupe de 130 patients. Les patients étaient âgés en moyenne de 29 ans, avec un taux moyen de phénylalanine à l'inclusion de plus de 1 200 $\mu\text{mol/L}$. Le critère principal de jugement était la tolérance et les critères secondaires, le taux plasmatique de phénylalanine, l'évaluation des troubles de l'humeur et de la tension par des investigateurs spécialement formés et une étude d'immunogénicité avec recherche d'anticorps.

Les patients ayant fini l'étude Prism-1 ayant atteint la dose d'entretien de 20 ou 40 mg par jour pendant au moins trois semaines pouvaient être inclus dans Prism-2. C'est plus compliqué. Elle a inclus 215 patients ayant reçu pegvaliase. 203 provenant de Prism-1 et 12 des études de phase 2. Prism-2 s'est déroulée en 4 phases. La première phase était une phase d'éligibilité à la phase 2.

Pour être éligibles, ils devaient maintenir au cours de la phase 1 leur dose d'entretien de pegvaliase de 20 ou 40 mg par jour et atteindre une réduction d'au moins 20 % de la concentration de phénylalanine plasmatique par rapport à l'initiation du traitement.

Compte tenu des différentes sorties d'étude, tolérance, non atteinte des critères d'éligibilité en particulier, la phase comparative a porté sur seulement 86 patients dont 77 issus de Prism-1, soit environ 30 % de l'effectif initial de Prism-1. Cela représente une sélection très importante des patients comme indiqué précédemment.

En plus, il faut noter que 10 des 86 patients avaient été précédemment traités par Kuvan et tous considérés comme répondeurs, six dans le groupe pegvaliase et quatre dans le groupe placebo.

Au cours de la phase 2, l'étude comparative de huit semaines portant sur 86 patients, les patients ayant atteint la dose de maintenance dans l'étude Prism-1 étant randomisés pour poursuivre la même dose, soit 20, soit 40 mg ou recevoir un placebo, pour étudier l'efficacité du traitement sur les taux de phénylalanine plasmatique. Durant la phase d'extension, l'effet des doses variables de pegvaliase jusqu'à 60 mg par jour a été étudié.

Dans l'étude Prism-1, la réduction moyenne du taux de phénylalanine était de 479 $\mu\text{mol/L}$ à 28 semaines pour 133 patients et 432 $\mu\text{mol/L}$ à 36 semaines pour 80 patients, pour un taux moyen à l'inclusion de 1 232 $\mu\text{mol/L}$.

Au cours de l'étude, le pourcentage de patients chez lesquels les taux sanguins de phénylalanine atteints ont été inférieurs à 600 $\mu\text{mol/L}$ n'a été que de 46,9 %, 61 sur 130 dans le bras 40 mg, et

45 sur 131 dans le groupe 20 mg par jour, ceci après une durée médiane de 78 jours dans les deux bras.

Dans la phase 2 de Prism-2n chez les patients avec placebo, le taux de phénylalanine a augmenté jusqu'aux valeurs proches des valeurs à l'inclusion dans le bras placebo, alors que chez les patients qui ont continué le traitement par pegvaliase, le taux était de 559 $\mu\text{mol/L}$, inférieur au seuil recommandé par le PNDS.

À long terme, après deux ans de traitement par pegvaliase dans une analyse post hoc demandée par l'EMA, 69 % des patients avaient un taux plasmatique de phénylalanine inférieur à 600 $\mu\text{mol/L}$ et 52 % un taux inférieur à la limite supérieure de la normale chez le sujet sain, inférieur à 120 $\mu\text{mol/L}$.

Je n'ai pas trouvé dans le dossier la corrélation entre la dose de pegvaliase et le taux plasmatique de phénylalanine dans l'étude Prism-2 au cours de laquelle la dose pouvait être augmentée à 60 mg par jour.

Concernant les critères de jugement secondaire hiérarchisés, cela portait sur la variation des scores de symptômes neurocognitifs et neuropsychiatriques lors de la phase 2 de Prism-2 sur huit semaines. Le premier critère qui portait sur les troubles de déficit de l'attention avec hyperactivité n'a pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre les groupes et chacun des groupes placebo. Ce n'est pas vraiment surprenant vu la très courte durée de cette phase 2.

La procédure d'analyse des autres critères a donc été interrompue.

Sur l'immunogénicité, les patients ont développé des anticorps anti-pegvaliase, notamment une réponse en anticorps IGG anti-médicament avec un taux maximum à trois mois resté ensuite stable, et une réponse transitoire en anticorps anti-pegvaliase.

Le taux d'anticorps neutralisants est atteint au troisième mois et il est resté stable alors même que les taux plasmatiques de phénylalanine diminuaient. Les anticorps n'étaient pas vraiment neutralisés. Il n'a pas été observé de corrélation entre les anticorps anti-pegvaliase de type IGE au moment des événements de type anaphylaxie ou hypersensibilité.

Nous avons bien entendu tous les effets indésirables, graves chez 63 patients, dont 35 liés au traitement des investigateurs. Cela conduit à une réduction de dose chez 116 patients, une interruption du traitement chez 101 et un arrêt définitif ou une sortie d'étude chez 68 patients.

En total, on a une réduction des concentrations plasmatique de phénylalanine chez ces patients. Les études montrent une augmentation des concentrations plasmatiques de phénylalanine après l'arrêt du traitement confirmant les propriétés pharmacologiques de pegvaliase. Les effets favorables sont cliniquement pertinents. À long terme, il a été observé une amélioration des troubles de l'attention et de la mémoire avec la poursuite du traitement et de plus, le traitement permet d'élargir les apports protéiques, ce qui est un avantage supplémentaire quand on connaît le goût désagréable des substituts protéiques.

La plupart des effets secondaires sont des réactions d'hypersensibilité, modérées ou plus sévères. Elles peuvent être prévenues par une prémédication et une phase de titration très prudente. Néanmoins, nous constatons un arrêt de traitement de l'étude ou un arrêt de l'étude en raison des événements indésirables chez 68 patients, 24 %, dans les études Prism-1 et Prism-2. Pour ma part, je propose volontiers un SMR important et une ASMR de niveau IV.

M^{me} le D^r DEGOS.- Merci, Patrick. Quelques questions brèves et réponses courtes.

M. le D^r KOUZAN.- Apparemment, il y a un pourcentage minoritaire de répondeurs. Quels seraient les moyens d'adaptation d'arrêt de la prescription chez les non-répondeurs ? Il me semblait que les tests neurocognitifs, les résultats étaient non significatifs. Y a-t-il une corrélation biologico-clinique ?

M. le P^r NIAUDET.- Tu as raison, sur les tests neurocognitifs, dans l'étude de phase 2, sur les huit semaines, cela n'a pas été observé. Chez les patients traités plus longtemps, ce n'est pas dans le dossier, mais dans les publications sur l'étude, ils constatent une amélioration.

M^{me} le D^r DEGOS.- Qui est non significative.

M. le P^r NIAUDET.- Cela ne l'était pas sur les huit semaines. Sur une durée plus longue, ils disent qu'il y a une amélioration.

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Dans Prism-1 et Prism-2, phase 4, c'est significatif. Mais dans la partie deux de la Prism-2, ce n'est pas significatif sur huit semaines.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est significatif à long terme. Nous pouvons regretter qu'il n'y ait pas d'association de patients. S'ils n'ont pas écrit, ils n'ont pas écrit. On ne peut rien faire.

M. le P^r NIAUDET.- L'association, c'est essentiellement chez les enfants, non ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, mais là, cela a été fait chez l'adulte.

M. le P^r CLANET.- J'ai un commentaire un peu plus long, plus particulièrement sur le biomarqueur intermédiaire, le taux de phénylalanine. C'est un biomarqueur intermédiaire chez l'enfant, et nous savons très bien que les problèmes neurologiques liés à l'hyperphénylalaninémie chez l'enfant avec le retard mental sont directement corrélés au taux de phénylalaninémie, autant chez l'adulte, la corrélation entre le taux et les signes, notamment les signes neurocognitifs, est moins évidente. Vous l'avez montré avec l'importance des écarts types.

La difficulté également, c'est que les symptômes neurocognitifs de l'adulte, ce n'est pas un QI, un retard mental, mais un syndrome dysexécutif, des troubles psychocomportementaux, des choses plus subtiles, qui n'apparaissent pas chez tout le monde. Il faut une évaluation plus fine.

Je reviens sur ce que disait l'expert. Les personnes qui seraient les personnes à traiter ne sont pas celles avec un taux plus ou moins élevé d'hyperphénylalaninémie. Il y a une réflexion à avoir. La

population cible n'est pas uniquement tous les patients au-dessus de 600 ou 900. C'est plus compliqué que cela chez l'adulte. Qu'en pense l'expert ?

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Je partage tout à fait votre avis. Il y a quelques cas publiés, mais je suis pédiatre et non pas neurologue, de patients avec atteintes neurologiques plus sévères, voire même des cécités brutales ou signes neurologiques importants et qui ont régressé après mise sous régime. Il y a des troubles cognitifs et des signes plus sévères en tout cas améliorés par le régime. Mais je partage votre avis sur le fait de ne pas traiter tout le monde sur un taux, mais également sur d'autres critères. C'est pourquoi il ne faut pas trop élargir les indications uniquement sur un taux de phénylalaninémie arbitraire, fixé à 600, mais il y a une partie d'arbitraire quand même.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'AMM ne comporte pas le terme de « symptomatique ». Veux-tu l'ajouter ?

M. le P^r CLANET.- Il me semble que les patients qui justifient de ce type de traitement se plaignent de symptômes. Ils sont vus régulièrement dans des centres de référence, avec des évaluations neurocognitives. Si c'est le cas, à partir du moment où des symptômes apparaissent, eu égard aux effets indésirables, qu'il faut traiter ces patients.

Il y a un point non évalué, le devenir au long cours. Ces patients, s'ils ne sont pas traités, peuvent-ils avoir des troubles neurocognitifs tardifs ou des démences plus rapidement ? Certains ont des anomalies de la substance blanche, probablement des perturbations du fonctionnement et du métabolisme de la myéline. Nous les voyons s'améliorer avec le médicament. À mon sens, les patients doivent être suivis de manière précise dans les centres de référence et traités lorsqu'ils le justifient, en particulier pour des signes neurologiques qu'ils soient patents ou plus subtils.

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Beaucoup de ces patients adultes ne sont plus suivis, notamment les hommes. Ils n'ont pas d'évaluation fine. Ils ne sont pas trop mal dans leur état. Ils n'ont pas conscience d'avoir des petites difficultés cognitives. C'est un problème majeur.

Autant les femmes, jeunes, sont suivies, pendant la grossesse pour revenir à des taux stricts, mais beaucoup de patients adultes hommes sont perdus de vue et sont difficiles à récupérer.

M. le P^r CLANET.- On ne fait pas de dosage sanguin chez ceux-là, ils ne sont pas suivis.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les centres de référence, c'est combien de patients actuellement ?

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Je n'ai pas compris la question.

M^{me} le D^r DEGOS.- Dans les centres de référence en France, tous les malades sont-ils suivis ou y a-t-il une grosse perte ?

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Les plus jeunes, des 20 dernières années, sont bien suivis. Mais c'est récent que le conseil de régime à l'âge adulte est proposé. Les patients qui ont arrêté

le régime à 10 ans sont partis dans la nature, ils ont déménagé et nous avons du mal à les récupérer.

M^{me} le D^r DEGOS.- Les neurologues les voient, c'est cela ?

M. le P^r CLANET.- Cela devrait être les neurologues, mais je ne sais pas, je ne les ai jamais vus.

M. le D^r BLONDON.- Le traitement entraîne des réactions immunoallergiques, fréquentes, graves et parfois mortelles, car il y a des réactions anaphylactiques. Pour mettre cela en balance, l'hyperphénylalaninémie chez l'adulte altère-t-elle l'espérance de vie ?

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Le dépistage a commencé en 70. Les plus anciens ont 50 ans. On n'a pas de recul suffisant, mais on n'a pas montré qu'il y avait une diminution de l'espérance de vie. ON a montré que des signes neurologiques pouvaient apparaître à l'âge adulte.

M. le P^r NIAUDET.- Loïc, sais-tu quel est le suivi, quels sont les conseils que les pédiatres donnent pour les suivis et quels sont les spécialistes, les spécialités adultes, concernées ? Il doit bien y en avoir. Nous n'avons pas trouvé d'expert, a priori, pour adulte. C'est dommage.

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Il y a de très bons experts adultes, qui ont des liens d'intérêt, parce qu'ils sont très actifs. Des experts adultes s'occupent de phénylcétonurie. À Tours, François Maillot est un expert. Il a participé au consensus européen. Il y a un relais possible et plusieurs travaillent à Lille, Lyon, Paris, Tours, des médecins d'adultes qui prennent en charge.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il y a des centres de référence adultes ?

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Souvent, ils sont mixtes. À Tours, c'est à la fois adultes et enfants.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous vous remercions beaucoup. Nous allons discuter entre nous et procéder au vote.

M. le P^r DE PARSCAU DU PLESSIX.- Merci. Bonne fin d'après-midi.

(L'expert quitte la visioconférence.)

M^{me} le D^r DEGOS.- Voilà un médicament expertisé par des pédiatres chez des patients adultes, avec des scores qui ne sont pas très significatifs, au moins dans l'immédiat des études. Quand on prend les 250 patients, il y a 14 % d'arrêt et 10 % de bénéfice à long terme. Il ne faut certainement pas le donner à l'ensemble de la population. Les adultes symptomatiques vont en tirer le maximum de bénéfices. Cela paraît raisonnable.

M. le P^r CLANET.- Sans les suivre, c'est compliqué.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'expert a eu l'air de dire qu'il y avait un réseau en France et des centres de référence qui, depuis la pédiatrie, vont les suivre. Si nous arrivons à les garder à l'adolescence,

nous les garderons plus tard aussi. La surveillance est le traitement pour les formes symptomatiques.

M. le P^r CLANET.- Sur les recommandations européennes, il est proposé un suivi très régulier avec des tests neurocognitifs fins. Les recommandations y font référence. Dans les 20 dernières années ou avant, il y avait des difficultés. Le suivi de ces personnes doit s'améliorer. Je pense aussi que ce que l'on disait sur les associations, mobiliser les associations sur ce sujet. Quand on a eu des enfants qui ont une phénylcétonurie, les associations peuvent faire remonter pour sensibiliser les gens qui ont arrêté le régime et se faire réévaluer.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut alerter les pédiatres sur l'importance du suivi. Les adolescents sont difficiles à suivre. Il faut garder un lien, ne pas faire des tests trop fréquents sur des adolescents qui vont claquer la porte rapidement. Il faut trouver le système pour garder un lien efficace et pas trop prégnant sur ces jeunes adultes pour les suivre.

M. le P^r MERCIER.- La transition enfant-adulte est compliquée. Cela a été monté en cardiologie à Necker enfants malades. Des gens se sont bien emparés de cela. Sur le nord de Paris, Robert Debré, c'était compliqué d'établir les bonnes filières avec des correspondants adultes. Cela n'intéresse pas les médecins.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est toutes les maladies ?

M. le P^r MERCIER.- Oui. De façon générale, les adolescents sont tellement mal considérés par les patients adultes, qu'ils tournent casaque et le suivi est compliqué. J'ai quelques exemples à donner.

M. le P^r NIAUDET.- Je suis moyennement d'accord. J'ai eu cette pratique depuis longtemps, d'avoir des consultations communes au moment du passage de la médecine pédiatrique à la médecine adulte. Les collègues néphrologues adultes étaient ravis de voir arriver chez eux de jeunes adultes. Cela les changeait de la moyenne d'âge qu'ils avaient souvent en consultation, largement supérieure à 60 ans. Ils apprécient d'avoir des jeunes en consultation et de suivre ces patients avec maladie chronique.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je suis d'accord.

M. le P^r NIAUDET.- La transition est une période très difficile en général.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faudra recommander un suivi, mais nous nous éloignons du suivi.

M. le P^r NIAUDET.- Je vais dans le sens de Michel sur le fait que l'évaluation neurologique fine doit être proposée pour poser l'indication de ce type de traitement.

M. le P^r CLANET.- Dans la stratégie.

M. le P^r DUFOUR.- Nous sommes en présence d'une pathologie diagnostiquée à la naissance dans un examen systématique de dépistage. Pourquoi il n'y a pas d'étude de ce médicament chez les enfants de moins de 16 ans ?

M. le P^r CLANET.- Parce qu'ils font le régime, avec un développement normal. À l'âge de 10 ans, on considèrerait qu'ils étaient normaux, avec un système nerveux normal et qu'ils n'avaient plus besoin de traitement ni de régime. Comme le régime est difficile à suivre, à l'âge de 10 ans et après, ils arrêtaient le traitement dans la mesure où les grands symptômes neurologiques n'existaient pas. Il n'y a pas d'épilepsie, sauf cas particulier ou exceptionnel chez l'adulte. Tout ce qui est retard mental, signes neurologiques très graves chez l'enfant n'existent pas à partir du moment où le développement du système nerveux s'est fait dans des conditions normales.

M^{me} le D^r DEGOS.- [REDACTED], l'AMM ne spécifie pas l'âge du traitement, enfant ou adulte ?

M. le P^r DUFOUR.- C'est à partir de 16 ans.

[REDACTED], pour la HAS.- Tout à fait.

M^{me} le D^r DEGOS.- L'étude, mais pas l'AMM.

[REDACTED], pour la HAS.- Si, c'est vraiment les patients à partir de 16 ans.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous allons voter.

M. le P^r CLANET.- Me permets-tu de répondre à Jean-Christophe ?

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui.

M. le P^r CLANET.- Il fait un petit commentaire. Le problème, c'est que les patients avec troubles neurocognitifs de l'adulte, qui reprennent le régime ou qui sont mis en traitement, ont une amélioration des troubles neurocognitifs. Tu ne peux pas attendre des troubles neurocognitifs comme les troubles de l'attention, de la mémoire, on ne peut pas les voir apparaître en huit semaines ni disparaître en huit semaines. Cela s'inscrit dans la durée.

Le fait de baisser à nouveau le taux d'hyperphénylalaninémie, c'est important, parce que tu diminues la toxicité au niveau du système nerveux. Tu ne peux pas dire qu'il n'y a pas d'effet, mais il faut rester à une population qui justifie le traitement.

M. le P^r BLONDON.- Les patients symptomatiques.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, comme l'a dit Michel.

La firme demande un SMR important, une ASMR III dans l'indication de l'AMM, et un ISP. Un SMR important probablement, une ASMR III, cela paraît cher payé. Pour les critères de l'ISP, nous pouvoir voir si cela colle, Mathilde ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous êtes dans une situation de besoin médicalement non couvert, puisque je comprends que vous le positionnerez après échec, c'est l'AMM, des autres alternatives. Le cas 1, c'est un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité. C'est difficile de le dire. Et il faudrait une absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie. Ce n'est pas questionnable. Le cas 2, une amélioration importante du parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous n'entrons pas dans les cases.

M. le P^r CLANET.- Il faut de la norépinéphrine pour les premières injections et il faut une personne qui surveille pendant 1 h 30 ou 2 h les personnes qui ont fait l'injection.

M^{me} le D^r DEGOS.- Cela impacte, mais ce n'est pas une amélioration !

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous pourrez marquer qu'il y a un impact dans l'organisation des soins, de par l'administration qui peut être faite par un patient au bout d'un certain moment, mais qui nécessite tout ce qu'a rappelé Michel.

M. le P^r MERCIER.- Il y a un impact sous-cutané.

M^{me} le D^r DEGOS.- Pour l'ISP, c'est non.

Il faudra insister sur l'importance des filières de soin, du développement des centres de maladies rares et de compétences sur le territoire, qui les prennent en charge à l'enfance et dont le travail est vraiment de les garder, de façon assez prolongée. Nous passons au vote.

M. le D^r BLONDON.- C'est dans toute l'indication de l'AMM. On ne restreint pas aux symptomatiques.

M^{me} le D^r DEGOS.- Je pense que si. Nous restons sur les symptomatiques.

M. le P^r CLANET.- Il me semble que les patients symptomatiques, il faut restreindre.

M. le D^r BLONDON.- Donc il y a un miroir.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, pour les asymptomatiques.

M. le P^r CLANET.- S'ils reviennent en audition, nous discuterons.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il faut définir de façon plus claire les symptômes et nous n'avons peut-être pas les éléments.

Nous votons symptomatique avec le miroir asymptomatique.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Nous votons ISP, niveau de SMR et ASMR et le miroir.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pas d'ISP : 16 voix

SMR important : 6 voix

SMR modéré : 10 voix

ASMR IV : 16 voix

SMR insuffisant en miroir : 16 voix

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est donc un SMR modéré, ASMR IV et pas d'ISP chez les patients symptomatiques avec phénylalaninémie élevée et insuffisante chez les asymptomatiques.

M^{me} le D^r DEGOS.- Prescription par les centres de références et de compétences et suivi des patients.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord.

M^{me} le D^r DEGOS.- Depuis la pédiatrie. Suivi de la cohorte de patients pédiatriques.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Suivi à long terme sur les conséquences neurologiques.

M^{me} le D^r DEGOS.- Oui, parce que les symptômes sont neurologiques et surviennent à l'âge adulte.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je voulais voir sur la réévaluation. C'est du long terme, sur 10 ans.

M. le P^r CLANET.- Nous allons voir d'autres traitements dans trois ou quatre ans avec des thérapies géniques.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord.