



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 02 juin 2021

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

## AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de 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. ORFADIN – Examen – Extension d’indication

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Concernant ce dossier, nous n’avons pas de déport. Concernant notre expert, il n’a pas été identifié de lien susceptible de le placer en situation de conflit d’intérêts. Je le fais entrer.

*(François Feillet rejoint la séance.)*

**Pierre Cochat, le Président.-** Bonjour, François. Merci de t’être libéré et d’avoir accepté d’apporter ton expertise sur ce dossier ORFADIN. Le dossier va d’abord être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous t’écouterons puis il y aura un petit moment de questions-réponses avec la commission.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Bonjour à tous. Vous examinez aujourd’hui la demande d’extension d’indication des spécialités ORFADIN, à base de nitisinone, sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans le traitement des patients adultes atteints d’alcaptonurie. Les spécialités ORFADIN sont également autorisées dans le traitement des patients adultes et pédiatriques atteints de tyrosinémie héréditaire de type 1, que la commission a examinés en 2007. Dans son avis, elle avait considéré qu’ORFADIN apportait un SMR important et une ASMR II en association à un régime alimentaire à faible teneur en tyrosine et en phénylalanine.

Dans l’extension d’indication, qui est l’alcaptonurie de l’adulte, le laboratoire revendique un SMR important, sans ISP, et une ASMR V dans la stratégie thérapeutique.

Sa demande repose sur une étude de phase 3 nommée SONIA 2, contrôlée versus absence de traitement, et qui avait une durée totale de 4 ans. Les résultats vous seront décrits par le Professeur Feillet ici présent que nous avons sollicité pour ce dossier. Voilà pour le récapitulatif.

**Pierre Cochat, le Président.-** Très bien, merci. C’est à toi, François.

**François Feillet.-** Merci de m’avoir permis de faire ce petit rapport parce que même si c’est du travail, cela permet toujours de revoir un peu les données par rapport à cette pathologie. J’espère que le document que je vous ai fourni était clair. L’alcaptonurie est une maladie extrêmement rare. Cela touche 1 patient sur 300 000 environ. Il y a donc 2 ou 3 nouveaux patients par an en France. Cette maladie est liée à un déficit enzymatique sur la voie de catabolisme de la tyrosine.

On retrouve donc le même schéma que pour la tyrosinémie de type 1, puisque cette première maladie, qui a fait l’objet de l’utilisation d’ORFADIN, est liée en réalité à un déficit enzymatique qui est une étape en dessous de l’enzyme qui est déficitaire dans l’alcaptonurie.

Le principe du traitement est très simple, puisque le médicament ORFADIN inhibe l’étape enzymatique au-dessus de ces deux maladies, donc l’enzyme de l’alcaptonurie, et cela empêche la formation du métabolite sous-jacent qui est l’acide homogentisique. Dans l’alcaptonurie, le déficit enzymatique entraîne donc une augmentation de cette molécule, qui

va ensuite s'oxyder pour faire un produit dont je ne vous ferai pas le détail moléculaire, mais qui néanmoins a une action extrêmement délétère au niveau particulier du tissu cartilagineux, et il va s'accumuler pendant des décennies. Au bout de plusieurs décades, en gros après 30 ans, on va voir apparaître les signes cliniques de cette maladie, qui sont une atteinte articulaire par une destruction articulaire et une atteinte cardiaque par une atteinte des valves cardiaques. Le principe de la maladie est donc une accumulation progressive et je pense que l'on pourrait vraiment intégrer cette maladie dans le cadre des maladies de surcharge, parce que c'est une accumulation très progressive de cette molécule qui va in fine détruire les cartilages. C'est tout le problème de ce dossier. Évidemment, je vais vous faire des réflexions un peu anachroniques mais bien sûr j'expliquerai pourquoi.

L'idée de ce traitement est de bloquer la production de la molécule délétère, mais le prix à payer, qui est au prorata de la posologie du traitement, est l'augmentation de la tyrosine qui elle, quand elle est augmentée, a des effets délétères également. Quand elle est très augmentée, on se retrouve finalement dans le cadre d'une tyrosinémie de type 2 ou 3, avec des effets cutanés, mais surtout oculaires, qui ont été décrits dans l'étude SONIA 2. En revanche, cela n'a pas été décrit dans l'étude SONIA 2, mais pour nous c'est important et là je sors un peu la casquette de spécialiste en phénylcétonurie, nous savons que quand il y a un acide aminé neutre comme la tyrosine qui augmente au niveau plasmatique, il va in fine entrer en compétition avec l'intégration cérébrale des autres acides aminés neutres, en particulier le tryptophane, qui est à l'origine d'une voie très importante, la sérotonine, et d'autres acides aminés neutres pour la synthèse protéique intracérébrale. Je ne pense donc pas que ce soit bénin de laisser monter une tyrosinémie à 1 000. C'est juste une réflexion qui va expliquer ce que je vais dire par la suite.

Je vous ai mis des photographies de mes patients dans le document. Ces photographies sont là pour vous montrer que d'abord, c'est une maladie qui apparaît très tôt dans la vie puisque les parents se rendent compte que leur bébé fait pipi noir. C'est une coloration noire qui est extrêmement difficile. Ils n'arrivent pas à récupérer les habits qui sont tachés, et je peux même vous dire que l'on ne peut pas récupérer la cuvette des toilettes en frottant dessus. C'est un colorant extrêmement tenace. On voit, sur la photographie du petit avec ses dents qui avait un baby bottle syndrome, qu'en réalité cela s'est collé sur les caries, et cela faisait vraiment une démonstration très importante.

Chez les enfants, l'accumulation débute en réalité très tôt, et c'est cette accumulation pendant 30 ans qui va générer l'atteinte articulaire très sévère. Il se trouve que j'ai vu il y a quelques mois cette dame de 67 ans dont vous voyez les photographies en dessous, qui montrent bien l'accumulation de ce pigment noir dans les cartilages. On le voit très bien au niveau de la sclère de ses yeux et du cartilage de l'oreille. Pourquoi ai-je dit que j'allais être un peu iconoclaste ? C'est parce que la situation dans laquelle on se trouve est la contradiction par l'exemple de tout ce qui est demandé à une étude clinique habituelle.

Je m'explique. Les agences, et je trouve cela très bien, ont l'habitude de demander aux études cliniques une amélioration clinique. Cela veut dire qu'il faut avoir une amélioration clinique des médicaments pour qu'on les trouve utiles. Or, le principe même de cette maladie est une destruction articulaire. Comment peut-on imaginer que l'on va, par un médicament qui empêche la production d'un produit destructeur, améliorer ce qui est déjà détruit ? Ils ont fait un travail incroyable. Ils ont trouvé un nombre de patients sidérant, vu la prévalence de la

maladie. Ce sont des patients âgés. Quand vous regardez les études SONIA 1 et SONIA 2, il y en a qui ont plus de 60 ans. Ils ont déjà une atteinte articulaire évidemment massive, et ils observent finalement une amélioration clinique extrêmement médiocre avec des acrobaties statistiques, avec des scores qui sont ce qu'ils sont. Ils sont parvenus à trouver sur le score mAKUSSI une petite significativité, mais très honnêtement on voit bien la difficulté de monter une efficacité clinique quand on s'adresse à des patients qui sont déjà en difficulté articulaire majeure, voire cardiaque, et quand un cartilage est détruit il est détruit, alors que ce médicament est particulièrement efficace au niveau biologique.

Là, on voit bien toute l'importance de cette démonstration dans l'étude SONIA 1, et qui a été confirmée dans l'étude SONIA 2. On réduit de 90 %, 95 %, 99 % l'excrétion d'acide homogentisique, donc on va réduire tout autant l'accumulation articulaire. Il y a une logique absolue à imaginer cela. Par conséquent, personnellement, je ne comprends pas que l'on demande une autorisation pour les adultes sans demander la même pour les enfants, parce que c'est bien pendant le temps de l'enfance et de l'adolescence, pendant le temps où les tissus en croissance vont aboutir à notre réalité d'adulte, que l'accumulation va se faire, puisque cela va durer vingt ans. Les premiers signes cliniques vont apparaître à la fin de la troisième décennie, mais si l'on veut éviter cette accumulation, à mon avis il faut commencer très tôt. Bien entendu, il n'y a pas de signe clinique chez l'enfant, hormis le fait d'avoir des urines noires, mais je pense personnellement, bien que je n'en aie pas de preuve, qu'un tissu en croissance est métaboliquement beaucoup plus actif et à mon avis intègre beaucoup plus vite les métabolites toxiques qui peuvent le détruire par la suite.

Je me suis amusé à faire des petits calculs. Le problème de ce traitement est qu'ils ont mis une dose relativement importante. Ils sont allés jusqu'à 10 milligrammes par jour. Quand vous regardez les courbes que je vous ai mises en fin de document, on voit bien qu'une posologie de 1 milligramme par jour permet déjà d'éliminer plus de 90 % de l'excrétion d'acide homogentisique, voire 95 %. Cela veut dire qu'il reste 5 % à la posologie de 1 milligramme. C'est tiré de l'étude SONIA 1. S'il n'y a plus que 5 %, si l'on voulait faire des calculs un peu rapides, il faudrait 20 ans pour accumuler la même quantité de molécule que par rapport à une année pleine. On ne donne plus que 5 %, pour atteindre la même quantité d'excrétion, il faut 20 ans. C'est un peu une boutade, mais cela veut dire que s'il faut multiplier par 20, il faudrait 600 ans pour arriver à la même accumulation que les patients ont à l'âge de 30 ans.

Je ne suis donc pas convaincu qu'il faille aller à des doses aussi élevées. D'ailleurs, nous avons publié un petit papier où nous avons utilisé des doses ridicules, de 0,2 milligramme par jour. Cela a été publié il y a un an ou deux, et nous avons montré que pour des patients qui ont des formes modérées, c'est-à-dire des excrétions de base qui ne sont pas aussi élevées que dans les formes très sévères, cette posologie très basse suffit amplement à baisser de 99 % l'acide homogentisique dans les urines, ce qui fait que l'on est complètement en sécurité sur le devenir de ce patient, mais sans augmenter la tyrosine au-dessus de 400 micromoles par litre, ce qui est extrêmement important puisqu'on est dans les zones safe, raisonnables, sécuritaires, par rapport à ce qui est recommandé dans la tyrosinémie de type 1.

On peut augmenter un peu. Moi, j'ai augmenté de 0,2, de 0,5, puis éventuellement 1 milligramme par jour, mais on voit bien sur les courbes qui ont été publiées et que je vous ai montrées qu'à 1 milligramme, on a déjà quasiment le maximum d'efficacité. Je trouve que ce qui manque également gravement, dans cette étude SONIA 2, c'est qu'il n'y a pas l'once

d'une évaluation diététique. Cela veut dire que lorsque l'on bloque la voie de catabolisme de la tyrosine, bien entendu la tyrosine s'accumule au prorata des apports. Si vous ne mangez que très peu de protéines, et donc de phénylalanine, qui va se transformer en tyrosine, l'accumulation sera moindre.

Pour moi, la prise en charge de ce type de patients nécessite que ce soit fait en monde métabolique, dans les centres de référence et de compétence, en prenant en compte les apports protéiques par des diététiciens spécialisés pour pouvoir les corriger, et en commençant par des petites doses, en augmentant au prorata pour arriver au minimum à 90 % ou 95 % de baisse de l'excrétion d'acide homogentisique. Il faut surtout et avant tout pouvoir traiter les enfants, car à ce moment-là on va bloquer le processus à un âge très petit, on va éviter l'accumulation de ce produit dans les articulations pendant des décennies, et je pense que l'on sera tout à fait en droit d'imaginer avoir un vrai succès thérapeutique. On comprend bien que l'industriel n'ait pas fait d'études pendant 30 ans chez des enfants de moins de 5 ans pour montrer dans 30 ans qu'ils auront moins d'atteintes articulaires. On comprend bien le timing et ce que c'est que d'être un industriel qui vend des médicaments.

Néanmoins, on comprend que vu les recommandations de l'EMA et des agences, ils ont été obligés d'étudier des patients symptomatiques avec des chances à mon avis très modérées de prouver une amélioration clinique, ce qui ne retire rien à l'importance de ce traitement, qui est absolument indispensable pour que ces patients, et en particulier petits, soient traités efficacement et évitent toute la morbidité, la morbidité articulaire majeure et la morbidité cardiaque, voire à terme la mortalité puisque les atteintes cardiaques peuvent tuer.

Pour conclure, ils étaient devant la quadrature du cercle, qui était de vouloir coller à des recommandations d'agences qui étaient impossibles par rapport à la thématique proposée, mais évidemment pour moi le médicament est indispensable. Il faut donc qu'il soit disponible pour les enfants, et bien sûr aussi pour les adultes, si on peut bloquer l'accumulation dans le temps, mais l'idéal est de traiter les enfants. Je ne sais pas si j'ai été clair dans mes petites explications.

**Pierre Cochat, le Président.** - Je pense. Merci beaucoup, François. Il y a des commentaires et questions. François Degos ?

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.** - Vous nous ennuyez beaucoup, parce que nous avons une AMM chez l'adulte à 10 milligrammes par jour d'un médicament que vous nous conseillez de donner dès la naissance à toutes petites doses. Je comprends parfaitement votre raisonnement, mais le dossier n'apporte aucun argument à cette proposition. Il va donc falloir y travailler.

**François Feillet.** - Je pense, encore une fois, que l'industriel ne pourra jamais apporter de preuve, à moins de faire une étude de 30 ans, sur l'efficacité de ce médicament chez les enfants pour prévenir l'atteinte adulte. Je crois qu'à ce moment-là, on doit se baser sur un raisonnement qui est assez simple et qui est le principe même du médicament par rapport à la physiopathologie de la maladie. Maintenant, si jamais la commission de la transparence colle à la demande de l'industriel, alors les pédiatres vont prescrire hors AMM. On a l'habitude, mais je trouverais invraisemblable, vu la nature de cette maladie et le mode

d'action de ce médicament, que l'on restreigne ce médicament aux adultes qui ont déjà les articulations cassées alors que ce n'est pas là qu'il faut intervenir.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.**- Je comprends très bien, mais le problème c'est que nous sommes ficelés par l'AMM.

**Pierre Cochat, le Président.**- Nous sommes ficelés, mais nous pourrions peut-être mettre en commentaire que dans ce contexte, il serait souhaitable d'avoir des conditionnements qui permettent de traiter les enfants.

**François Feillet.**- C'est ma pharmacie qui me les fait. Il y a des gélules à 2 milligrammes pour la tyrosinémie de type 1, et ils me font des gélules à 0,2 milligramme.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.**- Vous qui tenez le centre de référence, avez-vous un travail académique en cours sur le sujet, sur lequel nous pourrions nous appuyer ?

**François Feillet.**- J'ai publié mes données. Cela veut dire qu'il y a un papier dans MGM qui a été publié il y a deux ans. Si vous cherchez Sloboda et Feillet, vous allez trouver le papier très facilement. Nous avons des patients y compris pendant une grossesse, mais je ne suis pas au courant d'un travail académique. Encore une fois, il devrait durer 30 ans si on veut aboutir à un endpoint clinique. La démonstration sur l'excrétion urinaire est faite et refaite. Ce n'est pas le problème. D'ailleurs, nous l'avons confirmée une fois de plus avec de toutes petites doses dans notre papier, mais vous imaginez que pour le endpoint clinique il faut 30 ans.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.**- Oui, mais avec un endpoint biologique cela devrait aller plus vite.

**Pierre Cochat, le Président.**- C'est ce qu'il faut, bien sûr. C'est évident.

**François Feillet.**- C'est fait. Pour nous c'est un case report, parce que nous avons un enfant de 3 ans chez qui nous avons montré que cela marchait aussi. Nous avons fait une petite discussion sur l'aspect diététique, qui me paraît essentiel pour gérer la tyrosine, parce que c'est cela qui est un peu inquiétant dans cette affaire. C'est une gestion médiocre, quand vous voyez que dans le papier SONIA 2 il y a 5 patients qui ont arrêté le traitement pour des raisons de lésions ophtalmologiques avec des taux de tyrosine supérieurs à 1 000 ou 1 100. C'est absurde de ne pas gérer simplement la diététique alors que l'on peut continuer à traiter les patients. Je n'ai pas le temps de faire une étude académique et je ne suis pas au courant d'une étude académique sur le sujet. C'est un simple raisonnement de bon sens qui me fait parler comme cela, par rapport à notre expérience, parce que nous avons déjà soigné 5 patients.

**Pierre Cochat, le Président.**- Ok. Je suis entièrement de ton avis, et cela s'applique à d'autres maladies.

**François Feillet.**- Bien sûr. Une autre chose vraiment importante est que le degré de gravité des maladies métaboliques est différent d'un patient à l'autre en fonction du type de mutation et de l'environnement métabolique, ce qui fait que donner une posologie pour tout le monde est une absurdité. Je pense que cela pourrait faire partie des recommandations de s'adapter à la sévérité de chaque patient et d'adapter la posologie afin que l'excrétion diminue de façon

drastique, certes, mais le fait de dire « je ne veux voir qu'une seule tête et qu'une seule posologie » ne me paraît pas adapté à la nature même des maladies métaboliques.

**Pierre Cochat, le Président.-** Nous sommes bien d'accord. Bernard Guillot ?

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Merci beaucoup pour votre rapport. Évidemment, nous ne pouvons qu'être d'accord avec cette position, puisqu'en particulier pour ce qui est de l'atteinte articulaire on ne voit pas comment un traitement donné tardivement va pouvoir faire régresser des lésions anatomiques. Après, ce n'est pas le dermatologue qui va vous dire que la diminution de la pigmentation cutanée est négligeable, mais ça l'est quand même un peu près.

Je suis un peu surpris que le laboratoire n'ait pas du tout fait d'étude chez l'enfant, d'autant que ce produit est utilisé depuis très longtemps chez les enfants dans le cadre de la tyrosinémie. On connaît sa toxicité, on connaît son métabolisme, on connaît tout cela. C'est vraiment surprenant. C'était un commentaire, mais j'avais deux questions.

Dans l'essai qui est proposé, ils mettent même l'âge de début de traitement à plus de 25 ans. Avez-vous un rationnel pour ce début de traitement à 25 ans au lieu des 18 ans habituels ?

Deuxièmement, j'aurais voulu avoir quelques informations sur les complications ophtalmologiques, qui ont l'air d'être les plus fréquentes, aussi bien dans l'indication initiale de tyrosinémie que dans cette indication-là. De quoi s'agit-il ? Est-ce sévère ? Est-ce réversible ? J'aimerais avoir un peu plus d'informations là-dessus.

Enfin, en tant que responsable d'un centre de référence, ne pouvez-vous pas stimuler les industriels pour qu'ils déposent un dossier chez l'enfant ? C'est vraiment là que cela deviendrait intéressant, en sachant qu'effectivement on ne va pas faire des études qui vont durer 30 ans pour être certain qu'il n'y aura pas d'atteinte articulaire ou pas, mais après les cohortes, cela peut être suivi.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, et il y a un problème de critère de jugement principal, comme je vous l'ai dit pas plus tard que ce matin. Ce n'est pas bon.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** C'est un excellent exemple de la discussion que nous pourrions avoir sur ces critères de jugement alternatifs.

**François Baillet.-** S'agissant de la première question sur l'âge de 25 ans, c'est très simple, si jamais vous voulez avoir une évidence clinique il faut qu'il y ait un signe clinique initial. S'il n'y avait pas de signes cliniques, ils ne pouvaient pas imaginer voir une amélioration, donc je pense qu'ils n'ont pris que des patients symptomatiques. C'est pour cela qu'à mon avis, forcément ils arrivent trop tard, en tout cas déjà bien tard.

Effectivement, j'ai regretté qu'ils ne fassent pas une analyse en sous-groupe des patients de 25-35 ans versus les patients de 50-60 ans sur leur score. Cela aurait pu être un élément de réponse.

Le deuxième point est l'ophtalmologie. Ce sont des atteintes cornéennes, qui sont réversibles si jamais vous diminuez et normalisez la tyrosine, et on voit bien qu'ils ont arrêté le traitement

chez les patients qui ont une atteinte cornéenne clinique. Évidemment, ils ne pouvaient plus bénéficier du traitement, alors que nous avons pu montrer dans notre papier qu'à traitement égal, plus vous donnez de protéine et plus la tyrosine va monter, alors que plus vous donnez d'ORFADIN et plus vous faites baisser l'acide homogentisique dans les urines. C'est normal. Il y a une espèce de logique. D'où l'importance de prendre en compte l'aspect diététique de ces patients. Cela me paraît être un vrai trou dans la raquette.

Sommes-nous capables de stimuler les industriels à faire un dossier ? Je ne suis pas industriel. Bien sûr, nous sommes capables de leur dire, et nous avons des relations, nous les voyons régulièrement. Je peux leur dire. La question est de savoir à quel point ils seront motivés pour refaire un dossier chez les enfants alors qu'ils savent parfaitement que tous les pédiatres métaboliciens vont faire des prescriptions hors AMM. Là, je ne peux pas répondre pour eux. Bien sûr, nous allons pouvoir leur dire que ce serait tellement mieux si l'on pouvait prescrire sous AMM chez les enfants.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Merci pour vos réponses. Pour l'histoire des atteintes cornéennes, est-ce dose-dépendant ? Cela disparaît si l'on arrête le traitement, mais est-ce dose-dépendant ?

**François Feillet.-** C'est tyrosine dépendant. Ce n'est pas le médicament lui-même qui donne l'atteinte cornéenne. C'est bien la conséquence sur la tyrosine. Vous savez que les apports en protéine d'un individu moyen en France varient énormément. Les dernières recommandations européennes parlent de 0,6 à 0,7 gramme par kilogramme par jour. Cela veut dire que pour un individu de 60 kilogrammes, si jamais il prend 40 grammes de protéine par jour, c'est suffisant. Or, nous avons quand même des tas d'individus qui ont des apports de 2, voire 3 grammes par kilogramme par jour de protéine. À mon avis, si on les faisait simplement redescendre à une alimentation lactovégétarienne, en retirant les entrecôtes, peut-être que vous pourriez voir baisser la tyrosine de 1 100, comme ils l'ont observé, à des zones en dessous de 500, ce qui les mettrait en zone très sécuritaire au niveau ophtalmologique. C'est pour cela que je déplore l'absence d'évaluation diététique de ces travaux.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** C'est très clair. Merci beaucoup.

**Pierre Cochat, le Président.-** Est-ce que les effets secondaires de l'hypertyrosinémie sont les mêmes dans l'alcaptonurie et dans la tyrosinémie de type 1 ?

**François Feillet.-** Pour moi, oui. Si vous voulez, il y a une toxicité directe. Dans les tyrosinémies de type 2 et 3, on a une atteinte cutanée et ophtalmologique, mais on a également une atteinte cérébrale. Je le cite dans mon rapport, dans la tyrosinémie, lorsque l'on a des taux de tyrosine très élevés chez les enfants, parce qu'en tyrosinémie de type 1 nous les étudions dès les premiers âges, nous nous apercevons qu'il y a un redoublement en sixième plus fréquent, etc. Le fait de perturber le métabolisme d'acides aminés neutres au niveau cérébral n'est pas une bonne idée.

Ce que l'on observe dans la phénylcétonurie, on le recrée dans la tyrosinémie de type 1 ou dans l'alcaptonurie traitée par ORFADIN si on ne fait pas attention à la tyrosine plasmatique, et les recommandations de tyrosinémie plasmatique rejoignent finalement ce que l'on a pu

recommander dans le domaine de la phénylcétonurie. Il faut que cet acide aminé neutre ne soit pas supérieur à 500 micromoles par litre pour éviter les effets secondaires au niveau cérébral. Cela me paraît très important, surtout si l'on traite les enfants. Il ne va pas falloir faire open-bar pour la tyrosinémie en disant que la seule chose importante est l'acide homogentisique. Ce n'est pas vrai. Il faut bien prendre et évaluer l'ensemble.

**Pierre Cochat, le Président.-** Jean-Christophe ?

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Merci pour tes explications, François. Je reconnais ta vivacité. Finalement, la conclusion est que c'est un bon médicament qui a été mal évalué, peut-être du fait de la pression des agences, je ne sais pas. Il y a quand même une European Society of inherited errors of metabolism. Elle peut peut-être faire quelque chose au niveau européen ou au niveau mondial, non ? Cette affaire a été mal évaluée. Il faut dire « farewell » à SONIA. Il faut reprendre le problème à la base, non ?

**François Feillet.-** Je me demande si cela n'a pas été évalué pour les rhumatologues, qui n'étaient pas des métaboliciens pur jus. J'ai beaucoup de respect pour les rhumatologues et pour tout le monde, mais c'est tellement surprenant de voir que la partie diététique n'a pas été prise en compte que je me dis qu'il leur manquait quelque chose dans le council qui a géré le design de l'étude et l'interprétation des données. Quand on travaille dans le monde du métabolisme, il paraît difficile de passer à côté de cette idée. Oui, il y a une société internationale des maladies métaboliques qui pourrait se saisir du sujet, bien sûr.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Si par hasard nous donnions une cotation insuffisante à ce médicament sur la foi des données qui nous ont été présentées, cela favoriserait-il ou non une évaluation un peu plus scientifique et intelligente du problème ?

**François Feillet.-** Je n'ai pas à le faire, mais je vais quand même vous donner mon avis sur ce qu'il faudrait écrire. Il faut écrire que c'est un médicament remarquablement efficace, en termes d'efficacité biologique. C'est clair, cela marche à tous les coups, c'est très efficace. Évidemment, vous pouvez écrire ce que vous voulez sur l'évaluation de l'efficacité clinique dans la population étudiée qui a, et ce n'est pas un défaut mais une réalité, un âge beaucoup plus important et un état clinique qui n'était pas réversible. Du coup, je trouve qu'il serait bien qu'il y ait deux choses en plus. La première est que cette utilisation doit être faite au niveau des centres de référence et de compétence, en milieu spécialisé prenant en compte la diététique. La deuxième est qu'il faut pousser à la roue, de votre côté aussi, pour qu'une AMM chez l'enfant soit demandée sur des critères biologiques, parce que bien entendu les critères cliniques ne pourront pas être atteints en population pédiatrique.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** D'accord, merci.

**Pierre Cochat, le Président.-** Très bien. Michel Clanet ?

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Je voulais savoir si les critères biologiques chez l'enfant ne pouvaient pas être déduits de manière indirecte de ce que vous connaissez déjà avec l'utilisation de ce produit, ORFADIN, dans d'autres indications.

**François Feillet.-** La seule indication est la tyrosinémie, et là le produit qui s'accumule est la succinylacetone, mais là c'est un produit qui est issu du métabolite produit entre l'enzyme de l'alcaptonurie et l'enzyme de la tyrosinémie. On voit bien que le fait de bloquer deux étapes au-dessus pour la tyrosinémie et une étape au-dessus pour l'alcaptonurie bloque les métabolites sous-jacents. D'ailleurs, c'est un médicament qui crée une maladie métabolique, si vous voulez, avec l'accumulation des produits d'aval et la diminution des produits d'amont.

Je pense que l'on ne peut pas se baser sur la tyrosinémie, pour deux raisons. La première est que la tyrosinémie n'entraîne pas d'accumulation d'acide homogentisique, et la seconde est que comme elle est deux étapes en dessous, l'efficacité d'un blocage est quand même un peu moindre, je pense. La sévérité de la tyrosinémie qui entraîne des insuffisances hépatocellulaires majeures, avec un risque d'adénocarcinome du foie si jamais ce n'est pas pris en compte, nécessite d'avoir un traitement maximal, ce qui fait que la posologie est alors de 1 milligramme par kilogramme. Cela veut dire que pour un enfant de 10 kilogrammes, c'est 10 milligrammes, mais pour un enfant de 30 kilogrammes, c'est 30 milligrammes par jour. Nous avons donc des doses infiniment supérieures à ce qui est proposé dans l'alcaptonurie, dont la physiopathologie est très différente, et pour laquelle à mon avis une baisse d'excrétion de HGA de 95 % devrait être suffisante pour éviter tout désagrément dans le futur.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Ok, donc ils ne le peuvent pas. Merci.

**Pierre Cochat, le Président.-** Patrick Dufour ?

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Je suis tout à fait d'accord avec votre raisonnement sur l'efficacité biologique. Je pense que ce n'est pas contestable, et qu'il serait plus logique de le prescrire chez l'enfant. Dans votre topo, vous dites qu'il faut donner des doses plus faibles que 10 milligrammes et que ce serait au moins aussi efficace. Quelles doses conseilleriez-vous ?

**François Feillet.-** Je commencerais par des doses de 0,2 milligramme par jour. Ce n'est pas une maladie urgente.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Indépendamment de l'âge ?

**François Feillet.-** Indépendamment de l'âge. Je commencerais par des doses aussi basses. Pour vous dire, j'ai même traité un tout petit de 3 mois avec des doses de 0,05 milligramme par jour, parce qu'il était tout petit, par rapport à ce que je faisais chez l'adulte. Comme ce n'est pas une maladie urgente, si vous commencez à soigner un enfant, vous pouvez tout à fait lui donner des périodes de 3 mois, avec 0,2 milligramme, puis 0,5 milligramme, puis 1 milligramme par jour, et voir en fin d'année, en moins d'un an, quand vous arrivez à faire baisser cet acide homogentisique de 95 %.

Entre temps, on a le contrôle de la tyrosine, on essaie de faire de l'éducation diététique pour les parents, et on essaie de diminuer les protéines naturelles suffisamment pour éviter une augmentation trop importante de la tyrosine et pour éviter d'avoir à mettre en place ces régimes très particuliers avec les substituts d'acide aminé, dont on sait qu'ils sont durs à insérer quand ils ne sont pas commencés en période néonatale immédiate, parce que ce n'est pas bon du tout. C'est comme cela que je ferais. Je ne ferais pas une dose comme cela. Je

proposerais de faire, pardonnez-moi de la prétention, une médecine intelligente adaptée à chaque patient en augmentant progressivement et en trouvant la dose idéale pour chaque patient sans arriver dans les zones toxiques au niveau de la tyrosine.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** J'ai une deuxième question. La gravité, c'est l'atteinte osseuse que vous décrivez, mais qui arrive tard. Il faut donc mettre le traitement en route bien plus tôt. Au bout de combien de temps arrive cette atteinte osseuse ? Est-ce au bout de 1 an, 10 ans, 15 ans ? Je parle de cela par rapport à la tolérance avec les problèmes oculaires.

**François Feillet.-** Je pense qu'elle arrive tout de suite pour l'atteinte osseuse biochimique. Si jamais vous avez une augmentation de l'acide homogentisique plasmatique, il n'y a pas de raison qu'il ne s'accumule pas doucement dans les cartilages dès qu'il est là. Maintenant, c'est plus cartilagineux qu'osseux, mais pour l'atteinte clinique il faut attendre que le cartilage soit détruit, qu'il soit lésé, pour entraîner les conséquences en termes de déficiences articulaires. On voit qu'un grand nombre de ces patients a déjà des prothèses, etc.

Physiopathologiquement parlant, je pense que cela commence tout de suite, donc il n'y a aucune raison d'attendre. Si on fait un parallèle avec l'os, vous savez que la minéralisation de l'os est quelque chose qui commence dans l'enfance et qui s'optimise à l'adolescence. Vous arrivez à votre pic de masse osseuse en fin de croissance, donc entre 18 et 20 ans. Le métabolisme de l'os change radicalement quand on passe à l'âge adulte. Je pense que le cartilage, c'est la même chose. Un cartilage en croissance est très différent d'un cartilage en maintenance. Cela fait partie des choses qui m'habitent beaucoup. Autant, j'ai des arguments très forts pour expliquer cela sur l'os, autant je manque d'arguments scientifiques pour le cartilage, mais j'en suis quand même très convaincu, d'où l'importance à mon sens de traiter les enfants.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Merci.

**Pierre Cochat, le Président.-** Serge Kouzan ?

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Bonjour. Même si votre réponse sera un peu au doigt mouillé, combien de temps pensez-vous qu'il faille traiter un enfant pour éviter ces lésions à l'âge adulte ? Après faut-il envisager des traitements intermittents ? En fait, on s'embarque sur un traitement à vie.

**François Feillet.-** C'est comme les statines, c'est un comprimé tous les jours. Là, pour moi, ce n'est pas au doigt mouillé. C'est un traitement que l'on continue quand on le commence.

**Pierre Cochat, le Président.-** Le déficit est le même tout le temps.

**François Feillet.-** Oui. Il n'y a aucune raison de diminuer, à mon avis.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Quelle est la tolérance du médicament au bout de 10 ou 15 ans ? Je ne parle pas de la tyrosine.

**François Feillet.-** Nous avons des patients traités pour tyrosinémie depuis plus de 20 ans. Au début, je vous rappelle que ce médicament est un herbicide. C'est un médicament dont on a trouvé la fonction métabolique un peu de façon extraordinaire. Cela fait plus de 20 ans que

c'est utilisé dans la tyrosinémie. Il y a des grossesses qui ont été décrites chez des patientes adultes avec tyrosinémie sans effet tératogène de l'ORFADIN. Nous avons pu décrire une grossesse chez une patiente alcaptonurique sous ORFADIN, mais avec de toutes petites doses, et avec un excellent résultat de la grossesse. Le bébé allait très bien à l'époque et l'enfant va très bien aujourd'hui. Je crois que c'est un médicament ridicule, surtout à ces doses. Si on part sur du 0,5 milligramme par jour pour un adulte, on est à un centième de la dose proposée pour un adulte de 50 kilogrammes qui aurait une tyrosinémie. C'est ce qui est fantastique avec ce médicament dans cette indication particulière.

**Pierre Cochat, le Président.-** Sylvie, tu avais une proposition ?

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Non, je disais juste que nous n'avons aucune donnée chez l'enfant proposée par le laboratoire. Je ne vois donc pas comment nous pourrions faire autrement que proposer une évaluation chez l'enfant même avec un critère biologique. Non ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, c'est sûr.

**François Feillet.-** Je pense qu'on pourrait en colliger. Je pense que Jean-Baptiste Arnoux, à Necker, devrait avoir des patients pédiatriques mais vous voyez, c'est une maladie tellement rare. Je trouve tout à fait anormal que dans la petite ville de Nancy on ait trouvé 7 patients à traiter du début à la fin.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Justement, cela contredit ce que vous venez de dire, puisque vous avez réussi à en avoir 7, donc un laboratoire peut en trouver davantage.

**François Feillet.-** Oui, je pense qu'un laboratoire pouvait en trouver s'il faisait l'effort, je suis tout à fait d'accord avec vous. Il faut les stimuler.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** J'avais deux commentaires. Le premier est que nous avons demandé au laboratoire si des études allaient se faire ou étaient en cours chez l'enfant, et il nous a répondu que ce n'était absolument pas prévu. Le deuxième commentaire porte sur la forme d'ORFADIN. Le laboratoire sollicite l'inscription des spécialités sous forme de gélules, mais également sous forme de solution buvable, qui est disponible pour la tyrosinémie.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ça, c'est bien.

**François Feillet.-** C'est très pratique chez l'enfant.

**Pierre Cochat, le Président.-** Cela t'évitera de faire fabriquer des comprimés par la pharmacie.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Cela témoigne du fait qu'ils veulent le mettre chez l'enfant.

**François Feillet.-** Attendez, la solution buvable n'est pas du tout dosée à 1 milligramme. Il faut voir qu'il va falloir donner des toutes petites quantités de volume parce qu'elle est faite pour les tyrosinémies, dont je vous rappelle que la posologie est de 1 milligramme par kilogramme.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, 10 fois plus. Je pense que c'est bon. Nous te remercions beaucoup pour ton expertise et tes réponses à nos questions, François. Nous te laissons te déconnecter pour que nous puissions discuter et voter.

**François Feillet.-** Bonne discussion et merci beaucoup. Au revoir tout le monde.

*(François Feillet quitte la séance.)*

**Pierre Cochat, le Président.-** Jean-Christophe a une remarque.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Lorsque je lis le papier qui a été publié dans le Lancet Diabetes & Endocrinology de 2020, je vois que SONIA 2 a été financée par The European Commission Seventh Framework Programme, et il y a dedans toute une série de métaboliciens du Danemark, de Slovaquie, d'Angleterre, de Hollande. En fait je suis un tout petit peu frappé. Il dit que l'on ne peut pas faire ce genre d'étude ou que l'on ne voulait pas prendre de son temps pour faire un PHRC alors que d'autres gens ont utilisé d'autres réseaux pour essayer d'avoir une étude, peut-être mauvaise, mais qui en tout cas a été faite. Je suis un tout petit peu perturbé par cela.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je ne sais pas ce qu'il faut en penser. Je pense que c'est toujours le problème du nombre de patients. S'il n'y a pas une volonté du laboratoire de coordonner une étude internationale, j'ai peur que l'on n'avance pas.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Il y a une société européenne.

**Pierre Cochat, le Président.-** Même internationale.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Voilà. C'est leur boulot.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Il y a 5 patients à Nancy, il y a Jean-Baptiste Arnoux qui est à Necker Enfants Malades et qui doit en avoir quelques-uns quand même. Il doit y en avoir qui doivent traîner du côté de Robert Debré. Bref, on doit faire quelque chose au niveau de la France. Le problème est de s'intéresser à cette maladie. SONIA 2 est parti sur de mauvaises bases et il faudrait faire autre chose.

**Pierre Cochat, le Président.-** Il faudra faire en sorte que notre avis les stimule. Hugues a une question.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** Oui. Nous venons de parler très longuement avec l'expert de l'indication chez l'enfant, et nous la comprenons bien, mais je pense que nous devons nous prononcer chez l'adulte, si je ne me trompe pas.

**Pierre Cochat, le Président.-** C'est les deux.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Non, l'AMM ce n'est que l'adulte.

**Hugues Blondon, membre de la CT.-** C'est bien chez l'adulte, donc il faudrait peut-être que nous débattions de la problématique chez l'adulte pour pouvoir nous prononcer, et notamment du bénéfice putatif du traitement, qui ne paraît quand même pas très clair une

fois les lésions constituées. C'est ce que j'ai compris. Je ne sais pas si quelqu'un pourrait nous éclairer sur ce point.

**Aymeric Binard, membre de la CT.-** Je n'ai pas d'expérience particulière de suivi de ces patients. Après, quand on voit le dossier, c'est indigent sur le bénéfice clinique éventuel. On comprend bien le rationnel physiopathologique, et on comprend bien qu'il y a sûrement un grand intérêt à le mettre précocement pour éviter des destructions qui sont après inéluctables, mais en l'état actuel des choses je ne vois pas, je serais presque à l'insuffisant chez l'adulte en l'état actuel des données, malgré tout l'intérêt physiopathologique et tout l'intérêt que je comprends bien chez l'enfant. Dans le dossier qui nous est présenté, le bénéfice éventuel chez l'adulte de quelque chose qui est sans doute déjà installé avec des destructions, n'est pas démontré.

**Pierre Cochat, le Président.-** Le problème de ces maladies et de presque toutes les maladies métaboliques chez l'adulte, c'est que l'on a à la fois l'autonomisation des lésions qui ont été créées dans l'enfance et la poursuite des conséquences du déficit métabolique, qui sont souvent corrélées aux organes cibles. Quand les organes cibles correspondent à la phase de croissance on n'a plus vraiment d'évolutivité chez l'adulte, comme c'est un peu le cas ici, mais on a toujours l'autonomisation des lésions qui ont été créées pendant l'enfance, même si le déficit de la source n'a plus trop d'impact délétère sur l'adulte.

**Aymeric Binard, membre de la CT.-** Ils ont pris le problème à l'envers, en fait, et plutôt volontairement.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je ne sais pas si c'est volontaire, mais c'est aberrant. Je suis d'accord avec toi.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Si nous ne le valorisons pas chez l'adulte, il n'y aura peut-être pas de hors AMM pour l'enfant.

**Pierre Cochat, le Président.-** C'est la question que j'allais poser à Mathilde. Est-ce que cela impacte cela ? Actuellement, les pédiatres s'en sortent avec le hors AMM, comme dans beaucoup de situations.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Mathilde n'est pas là.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** De toute façon, ce produit est autorisé dans la tyrosinémie et il est remboursé dans la tyrosinémie, donc il est disponible et accessible.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, dans la mesure où c'est hors AMM.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Cela ne va pas les gêner davantage après qu'avant.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Est-ce que la forme sirop est déjà disponible ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Je crois qu'elle l'est dans la tyrosinémie.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Il me semble qu'elle l'est dans la tyrosinémie.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Puis-je faire un commentaire là-dessus ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Bien sûr, Michel.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** J'ai deux commentaires. Je pense que ces maladies sont des maladies continues dans lesquelles il doit y avoir une évaluation dans l'évolution. Par conséquent, si nous ne le prenons pas chez l'adulte, même avec un SMR faible, un certain nombre d'adultes jeunes qui pourraient en bénéficier plus tardivement ne l'auront pas. Deuxièmement, il me semble avoir entendu que les posologies de l'ORFADIN dans d'autres maladies, et en particulier la tyrosinémie de type 1, sont beaucoup plus importantes. Par conséquent, comme il l'a dit tout à l'heure en ce qui concerne le sirop, les présentations sont complètement différentes sur le plan du contenu, avec des doses beaucoup plus importantes. J'entends bien que méthodologiquement ce n'est pas bon et cela ne nous convainc pas, mais il y a quand même une chose dont je suis convaincu, c'est que cela fait baisser le taux du produit qui métaboliquement est toxique. Par conséquent, le prendre avec un SMR faible me paraîtrait pertinent, en particulier pour demander après à ce qu'il y ait des études chez l'enfant.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je suis d'accord avec Michel.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Voilà un médicament qui est disponible. On peut demander une RTU chez l'enfant avec des études faites par les centres de référence, qui sont quand même là pour faire ce boulot. Je trouve que sur le dossier que nous avons, avec la doctrine de la CT, si nous prenons ce produit ce n'est même plus la peine de travailler.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Françoise, cela marche sur le plan métabolique. Cela fait baisser le produit.

**Pierre Cochat, le Président.-** Drastiquement, et dans 100 % des cas.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Cela n'a pas de sens. Il est disponible et on peut demander une RTU. On ne peut pas l'accepter comme cela.

**Aymeric Binard, membre de la CT.-** On ne sait pas quelle est la conséquence du phénomène après. Quand le mal est fait, on peut dire « on va faire baisser », mais tout l'impact sur le cartilage, qui est quand même un tissu très particulier, est peut-être déjà fait chez l'adulte. Même le fait de faire baisser les choses n'apporte peut-être pas grand-chose dans la trajectoire de vie de ces patients.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Nous avons quand même entendu le centre de référence nous dire qu'il n'avait pas le temps de faire du travail sur les enfants, donc il faut qu'ils s'y mettent quand même. Il y a des moyens qui sont mis là-dessus.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ce n'est pas cela, Françoise. Ce n'est pas qu'ils n'ont pas le temps de faire du travail chez les enfants, puisqu'habituellement la plupart sont des pédiatres.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Il l'a dit. Il a dit qu'il faisait les études au doigt mouillé. Il a dit les deux choses.

**Sylvie Chevret, membre de la CT.-** Ce sont des niveaux de preuve avec lesquels on dirait de la médecine presque vétérinaire. Je trouve cela un peu inquiétant. Vous ne trouvez pas que c'est quand même excessif ? On est à la limite.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Je suis d'accord.

**Pierre Cochat, le Président.-** Le problème, c'est que nous ne savons pas parce qu'on ne les traite par définition jamais au bon moment. Ils sont toujours traités en retard.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** La RTU est faite pour cela. On a une solution.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** J'ai une question à Aymeric. Chez l'adulte jeune que l'on voit évoluer, avons-nous des marqueurs biologiques ou des marqueurs d'imagerie qui permettraient de suivre l'évolution de la destruction cartilagineuse, par exemple, et donc d'avoir une étude en prospectif ? S'agit-il de choses qui sont faisables ou pas ?

**Aymeric Binard, membre de la CT.-** La destruction cartilagineuse, cela reste sur le long terme. Ce sont des études de 10 ans.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Si je peux me permettre, pour rappeler les données cliniques, dans l'étude SONIA 2, le critère de jugement principal était un critère biologique où la significativité a été largement démontrée. Après, à la demande de l'EMA, le laboratoire a essayé d'évaluer un critère clinique, le score AKUSI, qui comporte plusieurs critères cliniques dont les fractures, l'arthroplastie, la pigmentation, les troubles oculaires, etc., sauf que comme c'était un critère secondaire non hiérarchisé, malheureusement il est exploratoire. Ils ont quand même essayé pour voir la progression de la maladie.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Est-ce qu'il sort ou non ?

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** Cela sort, mais c'est très exploratoire. Cela sort légèrement. Par contre, il y a eu deux scores, le clinique et le modifié. Sur le clinique, cela sort mais très légèrement. Par contre, sur le modifié, si on enlève les critères de pigmentation, cela ne sort plus.

**Aymeric Binard, membre de la CT.-** C'est tiré par la pigmentation.

**Pierre Cochat, le Président.-** Pour suivre l'idée de Françoise, si on suggérait une RTU, la RTU serait-elle possible dans le contexte calendaire ? On est début juin. Par rapport au décret, cela sera-il jouable pour eux ? D'autre part, pourront-ils accéder à une RTU après cette démarche d'autorisation auprès de nous ?

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Je me permets de répondre. Pour la RTU, à partir du 1<sup>er</sup> juillet on ne pourra plus en déposer. Le nouveau nom sera « cadre de prescription compassionnelle ». Du coup, il y aura un petit décalage parce qu'il faut qu'on saisisse la Commission européenne sur ce texte. Ce sera un petit décalage de trois mois. Pour le cadre de prescription compassionnelle, ce n'est pas le laboratoire qui doit déposer un dossier. C'est soit le ministère, soit l'ANSM ou les filières qui doivent se saisir de la chose. Dans ce cas, c'est l'ANSM qui évaluera l'opportunité ou non de faire ce cadre de prescription compassionnelle. En tout cas, ce sera possible. Vu que l'indication est pédiatrique, elle est considérée comme différente et

la loi permet de faire un cadre de prescription compassionnelle, même s'il y a des développements faits par le laboratoire dans l'indication adulte. En gros, ce sera possible.

**Pierre Cochat, le Président.-** Cela peut être une option.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Tout à fait, et cela permettrait également de récolter des données puisqu'avec le cadre de prescription compassionnelle, il y a des données qui sont récoltées.

**Bernard Guillot, membre de la CT.-** Cela sécurise la prescription et le prescripteur. C'est quand même plus logique que de le faire hors AMM.

**Pierre Cochat, le Président.-** Par contre, nous ne pouvons pas aller jusque-là dans notre avis.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Si nous expliquons qu'il manque des choses chez les enfants et qu'une RTU est souhaitable, cela passe, non ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Je ne suis pas sûr que nous puissions parler de cela.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Il n'y a pas d'AMM, donc nous pouvons dire dans l'avis qu'une RTU est souhaitable. Vous pouvez et vous avez déjà recommandé une RTU, par exemple dans l'avis d'OCREVUS vis-à-vis du rituximab.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Cela n'a pas été couronné de succès.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Il y en a un autre que j'ai en tête, qui n'a pas été un gros succès, sur les schémas continus et discontinus dans la PrEP, mais tout cela pour vous dire que vous l'avez déjà fait. Vous pouvez complètement dire que vu le mécanisme d'action et l'intérêt potentiel de ce médicament chez les enfants, il serait quand même extrêmement opportun de prévoir un développement chez l'enfant ou d'autoriser un accès et un développement clinique.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Les RTU n'ont pas eu lieu. Nous les avons recommandées mais elles n'ont pas eu lieu.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Là, il y a un vrai besoin.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Si la question est de savoir si vous pouvez le faire, la réponse est oui. Si c'est de savoir si cela sert à quelque chose...

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** La réponse est non.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Il ne faut pas exagérer. C'est un médicament qui va quand même modifier le pronostic de ces enfants. Les pédiatres ont quand même un bon poids pour aller réclamer cela. On est hors AMM, en regardant les enfants, donc tout cela me paraît être de bons arguments pour penser qu'ils auront quelque chose.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Nous pouvons peut-être l'écrire dans l'avis de CT. Nous pourrions vous proposer une formulation, puis prendre le relai derrière par des courriers ou autres, au niveau institutionnel, et essayer d'être le plus impactants possible.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** J'ai une question. Si nous avons une étude chez l'enfant qui démontre un effet métabolique, avec les mêmes difficultés pour nous démontrer quelque chose de clinique, le prendriez-vous avec les notions de ce que nous avons chez l'adulte ? Autrement dit, si nous demandons une étude chez l'enfant, il faut quand même avoir la certitude que nous modifierions notre façon de voir et que nous le prendrions uniquement avec des anomalies métaboliques.

**Pierre Cochat, le Président.-** C'est pour cela que je vous dis qu'il faut absolument revoir cet aspect. Je ne veux pas passer pour obsédé par cela, mais c'est indispensable. C'est un des exemples, mais il y a cinquante exemples comme celui-là dans les maladies métaboliques. Nous ne nous en sortons pas et nous n'aiderons pas les enfants, qui sont de futurs adultes, à avoir moins de lésions si nous ne faisons pas cela. Ce n'est pas acceptable.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Il a dit lui-même qu'il voulait demander un PHRC. Il faut le faire.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Je pose la question de savoir, aujourd'hui, en tant que commission de transparence, avec les critères et la façon de réfléchir que nous avons, dans le cas où ils arrivaient uniquement en nous montrant que le métabolite baisse, si nous prendrions le médicament chez l'enfant.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Peut-être pas avec une ASMR II, mais oui.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** La réponse est-elle oui ou non ?

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** La réponse est oui, mais pas avec une ASMR très élevée.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** C'est un critère qui est jugé cliniquement pertinent par l'EMA dans cette pathologie.

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Je pense qu'il faut que nous écrivions quelque chose là-dessus chez l'enfant. Cela me paraît tout à fait clair.

**Pierre Cochat, le Président.-** Pas seulement chez l'enfant. Cela dépend de l'évolutivité des maladies.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Cela fait plusieurs fois que Pierre en parle, il a raison.

**Sophie Kelley, pour la HAS.-** Par rapport au SMR et à l'ASMR, nous n'allons pas pouvoir nous prononcer sur une indication hors AMM, malheureusement. Sur la population des enfants, ça risque d'être compliqué de se prononcer.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** En fait, vous ne pouvez pas du tout vous prononcer. Vous pouvez indiquer ce que vous regrettez, dans la partie recommandations, et dire que dans ce cas il faut envisager de recommander un plan de développement et donc un accès dans l'attente du développement. Je pense qu'il faut aussi être vigilant à ne pas encourager un accès sur lequel on ne trouvera jamais de réponse. Ce n'est quand même pas votre posture à la HAS, puisqu'en général vous autorisez des accès quand derrière il y aura une levée des incertitudes. C'est tout.

**Pierre Cochat, le Président.-** Ok. Le Bureau a été orienté un peu différemment. Nous avons proposé une absence d'ISP, un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, et nous avons quand même mentionné cet aspect de l'enfant en souhaitant que le développement clinique chez l'enfant soit fait pour obtenir une AMM.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Pourquoi un SMR important ? Là, dans l'étude SONIA 2 que l'on nous a montrée, il n'y a rien de démontré. Je ne comprends pas le SMR important.

**Pierre Cochat, le Président.-** C'est sur le biomarqueur.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Oui, mais il n'a pas de conséquence.

**Pierre Cochat, le Président.-** Il n'a pas de conséquence dans le cadre de l'étude.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Je suis d'accord, mais est-ce que ce ne serait pas plutôt un SMR faible qui deviendrait fort chez l'enfant, mais faible chez l'adulte ?

**Michel Clanet, le Vice-Président.-** Je pense qu'après la discussion, Pierre, nous n'avons plus la même approche.

**Pierre Cochat, le Président.-** Je pense qu'il faut voter déjà entre un SMR suffisant ou insuffisant. Après, nous verrons.

**Patrick Dufour, membre de la CT.-** Nous votons chez l'adulte.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui, bien sûr, nous votons chez l'adulte.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** Avant de voter, si nous votons pour un SMR insuffisant, ce médicament sera-t-il disponible, au jour d'aujourd'hui, avec une forme pédiatrique adaptée, pour les enfants de cette maladie ?

**Pierre Cochat, le Président.-** Il l'est déjà. Il ne l'est pas à la bonne dilution. Il y a une suspension, donc c'est la bonne présentation, mais il faut la bidouiller après et les pharmacies sont toutes habituées à le faire, malheureusement. Nous le faisons tous, mais pas seulement pour ce médicament. C'est malheureusement une habitude.

**Claude Daubert, membre de la CT.-** Il doit être possible de le faire.

**Le Chef de Projet, pour la HAS.-** J'ai vérifié. La solution buvable est bien disponible et inscrite aux collectivités.

**Pierre Cochat, le Président.-** Absolument. Nous votons entre suffisant et insuffisant.

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

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Nous avons 8 voix pour un SMR suffisant, 10 voix pour un SMR insuffisant et 3 abstentions. C'est donc un SMR insuffisant.

**Pierre Cochat, le Président.-** Très bien.

**Mathilde Grande, pour la HAS.-** Du coup nous allons prendre le temps de la rédaction et mettre une partie recommandations en accord avec ce que vous avez dit sur l'enfant, pour avoir quelque chose d'assez punchy sur le fait que vous croyez en ce médicament et qu'il serait très opportun d'envisager un développement chez l'enfant et d'autoriser un accès dans cette attente.

**Pierre Cochat, le Président.-** Oui.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Exact.

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