



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 6 octobre 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. MYOZYME 50 mg (alglucosidase alfa ((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO))) (CT-19179) SANOFI-AVENTIS France Examen Réévaluation SMR

M. COCHAT, Président.- On passe à MYOZYME.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tout à fait. Concernant nos membres, il n'y a pas de déport, concernant notre expert, Monsieur Laforêt est en situation de conflit d'intérêts. Mais dans le contexte du traitement de cette maladie rare sur laquelle la compétence de ce spécialiste est éminente, et la grande difficulté que nous avons eue à faire appel à des personnes de compétence équivalente ayant moins de liens d'intérêts, un avis favorable a été donné à Monsieur Laforêt pour une audition dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire. Je le fais rentrer.

(Monsieur Pascal Laforêt rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Laforêt. Merci de nous consacrer un peu de temps. Désolé pour les petits gags de connexion. On va parler de MYOZYME. Dans un premier temps, c'est notre chef de projet qui va présenter le dossier, ensuite, on vous fera intervenir comme expert externe, ensuite, il y aura deux experts internes, le Professeur Sylvie Chevret et le Professeur Michel Clanet.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vous présente le dossier MYOZYME. Le laboratoire Sanofi Aventi sollicite la réévaluation du SMR et de la population cible de MYOZYME, 50 milligrammes dans la forme tardive de la maladie de Pompe. MYOZYME est un médicament orphelin. Il s'agit d'une enzyme recombinante humaine, l'alpha alglucosidase. Ce médicament est indiqué chez les patients ayant un diagnostic confirmé de maladies de Pompe, maladie génétique rare, de transmission autosomique récessive, caractérisée par un déficit en alpha-glucosidase acide. L'alpha alglucosidase a bénéficié d'une ATU en 2004. MYOZYME a obtenu une AMM européenne en 2006. Cette spécialité est le seul traitement spécifique de la maladie de Pompe actuellement disponible. Le traitement est administré par perfusion intraveineuse toutes les deux semaines dans le cadre d'une hospitalisation ambulatoire ou d'une hospitalisation à domicile.

La spécialité est inscrite sur la liste des spécialités pharmaceutiques facturables en sus des prestations d'hospitalisation depuis 2012. Elle n'est actuellement pas inscrite sur la liste de rétrocession.

Le laboratoire Sanofi Aventis a sollicité en janvier dernier une modification des conditions de prescription et de délivrance de MYOZYME afin de permettre l'administration du médicament à domicile en dehors de toute hospitalisation. Cette modification est en cours d'examen par l'ANSM.

En mars 2017, la commission avait réévalué le SMR et l'ASMR de MYOZYME dans l'ensemble de son indication. Dans la prise en charge de la forme tardive de la maladie, la commission avait maintenu un SMR faible et une ASMR IV qui avait été attribuée à la spécialité en juin 2010 et en

janvier 2013. La commission notait alors que le conditionnement de MYOZYME en flacon de 50 milligrammes n'était toujours pas adapté à cette population de patients.

Le laboratoire revendique aujourd'hui à un SMR important dans la forme tardive de la maladie et une réévaluation de la population cible à 230 patients. La demande de réévaluation repose essentiellement sur deux études de cohorte et deux études descriptives portant sur les données issues des registres français et international de la maladie.

Monsieur Pascal Laforêt est le rapporteur externe du dossier. Il est PUPH dans le service de neurologie médicale de l'hôpital Raymond Poincaré à Garches, qui est un centre de référence des maladies neuromusculaires Nord-Est Ile-de-France. Il est président du Comité d'évaluation du traitement de la maladie de Pompe. En interne, Madame Sylvie Chevret et Monsieur Michel Clanet ont également expertisé le dossier, comme l'a dit le Président.

Enfin, je souhaite mentionner le dépôt d'une contribution commune rédigée par deux associations de patients et d'usagers Vaincre les maladies lysosomales et l'Association francophone des glycosénoses.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. C'est à vous, Monsieur Laforêt.

M. LAFORET.- D'accord. Je pense que le temps est limité, vous me donnez dix minutes, un quart d'heure ?

M. COCHAT, Président.- Oui, l'intérêt c'est surtout de pouvoir vous poser plein de questions.

M. LAFORET.- Je vais aller vite. D'abord, je voulais vous remercier de m'avoir permis d'expertiser ce dossier, pour votre confiance, car c'est un sujet dans lequel je baigne depuis longtemps, avec des déclarations d'intérêt que j'ai faites sur la déclaration d'intérêts en ligne. Je ne reviendrai pas dessus. J'ai rajouté aussi hier que j'étais coordonnateur du registre français de la maladie de Pompe, et membre également d'un consortium européen consacré à la maladie de Pompe. C'est un consortium de médecins de centres neuromusculaires européens.

Je voulais remettre en introduction deux diapositives pour vous resituer cette maladie qui est une maladie lysosomale. C'est la première maladie lysosomale qui a été identifiée, et qui est aussi la première maladie musculaire quasiment, qui ait pu bénéficier d'une thérapie innovante. C'est pour cela que cela fait l'objet d'énormément d'attention ces dernières années.

Cette maladie a principalement deux formes, la forme pédiatrique. C'est la forme la plus sévère, qui ne fait pas l'objet du dossier d'aujourd'hui, si je ne me trompe pas, qui conduit au décès dans la première année de vie quand les patients ne sont pas traités. Et, il y a la forme de l'adulte qui fait l'objet du travail d'aujourd'hui, qui représente la majorité des cas, puisqu'à peu près 80 %, voire plus, de forme adulte par rapport aux formes pédiatriques. On le sait précisément grâce aux registres. Cette forme d'adulte a pour particularité d'entraîner une faiblesse musculaire des ceintures, associée en général à une insuffisance respiratoire diaphragmatique. La principale

complication vitale de cette maladie, c'est l'atteinte respiratoire avec le risque de décès par insuffisance respiratoire.

Ceci est pour vous illustrer à nouveau les patients adultes. Ce sont des patients qui peuvent avoir des âges très variables, entre 20 et même 70 ans. C'est une maladie qui peut même se déclarer très tard. Elle a une évolution dans l'ensemble lente, et évolue sur des années et des décennies. L'évolutivité de la maladie est très lente, ce qui fait partie des difficultés d'analyse des essais.

Pour le MYOZYME, tout est parti d'un protocole randomisé en double aveugle qui s'appelle LOTS. Il a été publié dans le *New England* en 2010, avec comme principale donnée, et c'est capital parce qu'on va voir que tous les essais et les mêmes, les papiers qui ont été publiés sur le suivi de ces patients, s'intéressent aux deux principaux critères d'évaluation qui étaient : le test de marche de six minutes, qui est maintenant utilisé dans énormément d'essais des maladies musculaires et la capacité vitale qui reflète l'atteinte respiratoire. L'essai LOTS avait montré un gain de 25 mètres du test de marche versus placebo au bout de 18 mois et un gain de 2 % de CV versus placebo au bout de 18 mois. C'est donc une amélioration modeste, mais une tendance à la stabilisation assez claire.

Voilà d'où on est parti. Maintenant, on a dix ans de recul et des papiers qui ont été présentés par la firme, qui montrent des résultats de différentes études.

Je voulais revenir sur les six études de ce rapport. J'ai détaillé dans mon rapport les résultats et les critiques que l'on peut faire de mon point de vue, encore que tout cela n'est pas exhaustif et j'imagine qu'il y aura beaucoup de discussions sur le plan méthodologique. Je ne suis pas méthodologiste, je suis clinicien et j'ai aussi un point de vue très clinique de ces patients et de leur évolution sous traitement.

Si vous le voulez bien, je peux vous passer deux diapositives par publication. J'ai un peu redistribué l'ordre des publications par rapport à ce qu'avait montré la compagnie, parce que je trouve que sur un plan chronologique, c'est un peu plus logique.

Le premier papier est un suivi sur de 17 patients avec des formes infantiles. On n'est pas totalement dans le cadre des formes adultes, c'est dit dans le titre. Dans ce papier, ils ont étudié l'évolution sous enzymothérapie de 17 patients sur un temps médian de six années. On peut déjà considérer que c'est du long terme. Le problème, c'est : quelle est la définition d'un effet à long terme ? On pourrait discuter beaucoup de tout cela. Mais cinq ans, cela commence à être un recul intéressant. On a montré dans ce papier une amélioration des évaluations de la force, test de marche. Par contre, on note une petite baisse des capacités vitales.

Je trouve que ce papier est compliqué à analyser parce que c'est une population particulière, pédiatrique. Ce n'est pas la population que j'ai l'habitude de suivre et il y a un *range* important d'âge dans cette étude. La médiane est de onze ans, avec 8 patients adultes. Sur les 17, il y en a huit qui ont plus de 18 ans à la fin de cette étude, mais dans l'ensemble, ce sont des formes infantiles qui ne sont pas les formes classiques. Ce sont des formes très rares.

Les conclusions de l'étude, je les ai mises en haut, c'est qu'il y a un effet positif de l'enzymothérapie que l'on voit surtout sur les données musculaires, mais c'est une population particulière. Il y a une amélioration aussi de la force physiologique dans cette tranche d'âge, puisque l'enfant qui grandit voit aussi une amélioration de ses capacités physiques. C'est toujours un peu difficile de faire la part du bénéfice du traitement et de l'évolution spontanée, encore qu'on s'attendrait à une dégradation, mais ce sont des analyses complexes. Encore une fois, ce sont des données qui vont dans le sens d'une amélioration, à mon avis, plus dans une population jeune que dans la population adulte qu'on a l'habitude de voir. C'est donc un papier intéressant, mais qui n'est pas le plus important pour l'efficacité des formes tardives.

Les cinq autres papiers s'intéressent clairement aux formes de l'adulte, *Late onset*, dans notre jargon. Un papier des Hollandais qui est l'équipe pionnière et l'équipe de référence au niveau international sur cette maladie, c'est l'équipe de Hans Van der Plug. Ce papier a étudié un suivi à cinq ans du bénéfice de l'enzymothérapie. Il conclut à une amélioration de la force et de la fonction musculaire maximale dans les trois premières années de traitement. On le voit dans d'autres études avec des données très solides, très précises, comme c'est souvent le cas dans les études hollandaises.

Vous voyez à gauche que le test de marche s'améliore très nettement dans les deux premières années, ensuite rediminue, mais reste au-dessus des écarts standards. En ce qui concerne l'atteinte respiratoire en grisé, c'est avant traitement, et après c'est après traitement. On voit qu'on a une cassure de la dégradation de la capacité vitale avec ensuite une stabilisation. C'est un effet qui est aussi clair sur la capacité respiratoire. La force de cette étude, comme beaucoup de travaux des Hollandais, c'est qu'il y a des données pré-traitement. Ce n'est pas toujours facile à avoir. Il y a peu d'études où il y a des données pré-traitement, puisque ce sont des populations qui étaient suivies depuis très longtemps en Hollande, avant même l'enzymothérapie. Ces graphes montrent finalement assez clairement les résultats cliniques.

Un troisième point, c'est le reflet dans la qualité de vie. La qualité de vie, c'est aussi toujours très difficile à apprécier. Il y a peu d'échelles. Une échelle a été validée en Hollande, qui s'appelle la R-PAct sur la méthodologie RASH qui est appliquée dans cette étude. On voit que la R-PAct se dégrade avant traitement, ce qui est évident, après il y a une amélioration. Les données sont assez cohérentes sur le plan musculaire, respiratoire et qualité de vie.

Enfin, point très important, c'est l'échelle individuelle. J'y reviendrai puisqu'il y a des très grandes variabilités interindividuelles de réponse au traitement. Ce joli camembert permet de faire la différence entre des patients qui sont répondeurs. Il compare avec les courbes d'histoire naturelle extrapolée. Si je ne me trompe pas dans ma diapositive, 59 % de patients peuvent être considérés comme bon répondeur sur tous les plans après cinq ans. Mais cela montre bien qu'il y a des patients qui répondent mal. On le voit individuellement patient par patient. La difficulté qu'on a dans toutes ces études, c'est qu'on a des données *poollet*, c'est la force des statistiques, mais il y a de très grandes variations individuelles que l'on voit très bien quand on suit chaque patient. Ce type de données, à mon avis, est très important pour pouvoir donner un pourcentage de répondeurs, de moyens répondeurs et de mauvais répondeurs.

Cette étude, comme beaucoup d'études hollandaises, est une étude avec une méthodologie de qualité. Les évaluations, et c'est très important, sont faites dans des centres experts. Le recueil des données des évaluations respiratoires et musculaires est fait de manière très standardisée et très rigoureuse. Là, on voit un gain de 40 mètres sur le test de marche, en particulier après cinq ans.

Les limites, on le voit aussi dans pas mal d'études, c'est qu'il est toujours très difficile d'évaluer le bénéfice non seulement en termes de qualité de vie, mais en termes de recours à l'assistance respiratoire, de recours au fauteuil roulant, parce que ce sont les gros critères de dégradation, et d'espérance de vie. Avec cette étude, comme avec beaucoup d'autres études, on a du mal à quantifier le gain en termes de temps gagné par rapport à la dépendance au fauteuil roulant, par rapport à la dépendance à la ventilation. Mais on a des données de mesures de force et des mesures respiratoires.

Troisième étude : on est toujours dans le suivi à long terme à cinq ans. Je pense qu'on peut distinguer finalement maintenant les suivis à cinq ans et les suivis à dix ans. On va voir que d'autres études vont jusqu'à dix ans. C'est une étude du registre international de la maladie de Pompe, qui est le registre de la firme Sanofi Genzyme. Ce papier a étudié les données sur cinq ans de la capacité vitale. On voit un nombre incroyable de courbes, avec une courbe moyenne qui montre très clairement une stabilité de la capacité respiratoire sur cinq ans.

Ce travail a été effectué à partir du registre de Genzyme, avec un nombre très important de patients à la base : 1 190 et seulement 396 patients ont pu être éligibles à cette étude. Ce qui montre au passage que malgré un énorme registre au bout du compte, pour une donnée très importante, parce que la CV, c'est pratiquement avec le test de marche, l'examen que tout patient doit avoir, on arrive à avoir seulement 396 patients sur le monde entier pour étudier cette courbe de CV, sur une durée de quatre ans. On note une stabilité de la CV et c'est très en faveur, bien sûr, d'un effet du traitement.

Mais ce qui est curieux, c'est qu'il y a une augmentation des patients qui ont recours à la ventilation au cours de l'étude. L'article précise bien que 26 patients ont besoin d'une ventilation assistée. Pourquoi, alors que la CV est stable, ces patients se ventilent ? Je pense qu'il manque d'autres données respiratoires parce que l'atteinte respiratoire ne se quantifie pas uniquement par la CV assise, ce qui est le cas de cet article. Il y a aussi la CV couchée, qui est le meilleur reflet de l'atteinte diaphragmatique. Il peut y avoir des dissociations entre les valeurs de CV assises et CV couchée. Il y a aussi les pressions aspiratoires et les pressions expiratoires, les bilans de sommeil.

La faiblesse de ce travail, c'est que finalement, on a extrait une donnée, mais il n'y a pas de corrélation avec d'autres paramètres. Il n'y a pas non plus de corrélation avec les paramètres musculaires. Vous allez me dire que ce n'était pas l'objet de cette étude, mais je trouve un peu dommage qu'on dissocie complètement les différents paramètres et qu'on n'ait pas une vision globale, comme l'a montré Hans Van der Plug dans le papier précédent, et comme nous le verrons dans d'autres papiers.

Ensuite, nous arrivons à deux études d'effet à dix ans qui ont été publiées récemment.

Un premier travail auquel j'ai collaboré, qui a étudié 30 patients, 20 suivis en Hollande et 10 à Paris. C'étaient des patients qui ont participé à l'étude LOTS, l'étude randomisée initiale. Pour tous ces patients, on avait un suivi très régulier, très standardisé. On a extrait dans cette étude les données du test de marche de six minutes et les données de la capacité respiratoire. Ce que vous voyez à gauche, c'est que le test de marche de six minutes s'améliore encore une fois dans les trois premières années. Toutes les données de la plupart des études vont dans ce sens. On retrouve une bonne réponse dans les trois premières années, ensuite un déclin de l'atteinte motrice.

En ce qui concerne l'atteinte respiratoire, il y a des données prétraitement, contrairement au test de marche de six minutes où il n'y a jamais de données prétraitement, en tout cas pas historique. Là, on voit que par rapport à la courbe de déclin prétraitement, il y a une cassure de cette courbe. La capacité vitale diminue, mais moins que dans la courbe d'histoire naturelle. Cela va également dans le sens, bien sûr, d'un effet du traitement.

Le point très important aussi de cette étude, c'est qu'il y a eu une étude individuelle. Chaque patient, finalement, a un profil évolutif différent. C'est bien précisé dans le papier. Il y a des patients qui sont répondeurs au début, ensuite qui sont moins bons répondeurs. Il y a des patients qui restent stables. Il y a huit patrons différents de réponses et on peut en gros classer les patients : en bon répondeur sur la marche et sur la respiration, en répondeur uniquement sur la marche, sur la respiration, ou aucun des deux. Au bout de dix ans, le dernier camembert le montre bien, 14 % des patients sont répondeurs et restent stables après dix ans sous traitement. L'efficacité du traitement sur les deux paramètres, c'est le problème ; 38 % sur un des deux, en capacité respiratoire ou marche et 48 % qui ne répondent pas et qui semblent échapper en partie au traitement.

La question évidemment qu'on peut poser dans la discussion, c'est comment peut-on évaluer chez les patients qui déclinent le gain par rapport à des patients qui ne seraient pas traités ? C'est extrêmement difficile et on est bien normal d'y répondre dans toutes nos études, puisqu'on n'a pas de groupe contrôle.

En analyse critique de cette étude, je vois beaucoup de points positifs, mais je suis biaisé parce que j'y ai participé. Les points faibles, c'est que c'est un nombre limité de patients, 30 patients, c'est peu, certes, mais pour les études d'analyse individuelle, c'est utile. Il n'y a pas non plus de forme sévère des patients, puisqu'il y a aussi des patients qui sont en fauteuils roulants, qui ont cette maladie et qui ne figurent pas dans les analyses de cette étude. On a encore du mal, avec ce travail, à montrer le gain par rapport au fauteuil roulant, à la mise en place de la ventilation et à l'espérance de vie. Encore une fois, ce sont des malades qui ont des espérances de vie qui ne sont pas si mauvaises que cela non plus. Démontrer un gain d'espérance de vie reste aujourd'hui difficile.

Deuxième étude à dix ans, c'est l'étude menée sur le registre français de la maladie de Pompe, que je coordonne et qui implique tous les centres de référence neuromusculaire français qui traitent des patients. Avec cette étude, on a analysé toujours bien sûr les mêmes paramètres qui sont les plus fréquents à être recueillis : le test de marche de six minutes, la capacité vitale et une échelle spécifique française, mais qui commence à s'exporter. C'est la MFM *Motor function mesure*, une échelle qui étudie différentes dimensions plus qualitatives. On voit là encore une amélioration du test de marche nette dans les 2,2 premières années, si l'on est précis. C'est dans les deux ans que l'effet est maximal, suivi d'une diminution progressive. La capacité vitale baisse également, mais lentement et l'échelle MFM s'améliore, mais uniquement dans la première année ensuite se redégrade un peu comme le test de marche. Parce que la MFM, c'est surtout le reflet de l'atteinte musculaire.

En termes d'étape de dégradation reflétant plus le handicap du patient, on a essayé de voir le nombre de patients qui se dégradaient sur le plan respiratoire, sur le plan de la marche, avec la mise en place de la ventilation, la mise en place d'une canne ou d'un fauteuil roulant. On voit que les patients se dégradent un peu. Mais si vous prenez les patients qu'on a pu étudier après six ans, on voit par exemple que pour la respiration, il n'y a pas plus de patients trachéotomisés après six ans qu'au début. Il y a un peu plus de ventilés. La question serait : y en aurait-il beaucoup plus sans traitement ? Là aussi, c'est très difficile d'y répondre.

En ce qui concerne la marche, vous voyez sur le dernier graphe qu'à six ans, il n'y a pratiquement pas plus de patients en fauteuil roulant, un peu plus qu'ils utilisent une canne. On voit ici le reflet de la dégradation malgré le traitement, mais c'est probablement un freinage de la maladie, une stabilisation pour certains patients, puisqu'il y a peu de patients qui ont à nouveau plus recours au fauteuil roulant.

L'analyse critique, c'est toutes les critiques qu'on peut faire à un registre : données de vie réelle, multicentrique, des données manquantes, mais plus il y a de patients, plus on arrive à avoir des résultats intéressants. Comme ces résultats vont dans le sens d'autres études, c'est important. C'est l'un des rares registres, sinon le seul, qui soit indépendant de la firme pharmaceutique concernant la maladie de Pompe. Ce travail, je l'espère, on pourra le continuer dans le long terme, et je reviendrai conclure là-dessus.

Dernier papier, c'est l'effet sur la dépendance au fauteuil roulant. C'est un point très important puisque l'on essaye de savoir si l'on arrive à reculer la période où les malades ont recours au fauteuil roulant ou à la ventilation. C'est un papier qui s'est intéressé au recours au fauteuil roulant. C'est une étude menée par les Hollandais à partir de questionnaires, et menée sur plusieurs pays. La France n'y a pas participé, mais il y a les États-Unis, l'Allemagne en particulier et la Hollande.

J'avoue que j'ai un peu de mal à analyser ce type d'études, puisque sur un plan méthodologique, c'est assez complexe. On prend un grand groupe de patients, certains qui ont eu le traitement, certains qui ne l'ont pas eu, et on essaye de voir si on a allongé le temps de recours au fauteuil roulant, avec des années sans traitement, des années avec traitement. Je ne suis pas arrivé très

bien à comprendre si l'on avait comparé des patients traités ou non traités, ou le même patient qui, à un moment donné, n'était pas traité puis traité.

Ce qui me paraît compliqué, c'est qu'il y a aussi des patients de différents pays. Par exemple, si on prend l'indication d'un fauteuil roulant d'un pays à l'autre, les pratiques peuvent changer. On peut imaginer qu'il y ait des patients qui aient plus vite recours au fauteuil parce que les médecins les incitent plus. Autre point important, c'est qu'il y a fauteuil roulant permanent et fauteuil roulant intermittent. On a des patients qui sont en fauteuil roulant, mais qui peuvent marcher.

Le fauteuil roulant, cela peut être des patients qui restent en partie ambulatoires ou des patients complètement paralysés. C'est une analyse complexe à faire, je trouve, même si ces données, et là, il faut l'œil critique de méthodologiste, sans bien sûr montrer un gain sur ce plan, puisque le recueil de données a été fait de manière rigoureuse.

En conclusion, toutes ces études montrent un bénéfice net de l'enzymothérapie sur la motricité évaluée par la force, le test de marche de six minutes et le recours au fauteuil roulant. Sur la respiration, c'est essentiellement dans les trois à cinq premières années, comme c'est conclu dans plusieurs papiers. Les études à long terme, pour l'instant, il y en a très peu, montrent probablement qu'on freine la maladie et qu'il y a toujours un effet sur l'évolution de la maladie. Mais il y a ces difficultés, du fait que nous n'avons pas de groupe comparateur. Autre difficulté qui est très importante, c'est une très grande variabilité interindividuelle de réponse, comme cela a été montré dans l'équipe sur les 30 patients.

Les données sont en faveur de la poursuite d'une indication du traitement, à mon sens, chez tout patient atteint de la forme adulte, c'est ce qui avait été préconisé dans les précédents rapports et dans le PNDS, à l'exclusion des formes asymptomatiques qui n'auraient aucun symptôme, par exemple des patients qui ont uniquement une hyper-sécaémie.

Je termine en disant qu'il n'y a pas de biomarqueurs. C'est un point crucial. On n'a pas de biomarqueurs qui permettent de prédire l'évolutivité de la maladie avant même le traitement et qui permettent d'avoir aussi une prédiction de la réponse au traitement. Cela manque crucialement.

Je me permets de faire une dernière diapositive sur l'importance des registres. C'est un point de vue plus personnel. Je reste convaincu que les registres sont très importants pour le recueil, en en vraie vie, de l'effet à long terme des traitements. C'est ce que l'on a fait pour la maladie de Pompe avec le registre français, et le soutien de la filière. Je regrette beaucoup que nous n'ayons plus de soutien financier parce que pendant très longtemps, on avait un soutien de l'INSERM et de l'INVS dans le cadre des registres maladie rare qui avaient été labellisés il y a de nombreuses années. Ce soutien financier s'est arrêté. On est maintenant face à l'industrie avec laquelle il faut négocier pour avoir des temps d'arc, car les registres, c'est avant tout des mains et du temps d'arc. Il me paraîtrait très important que les autorités de santé soutiennent d'une manière générale nos registres, en aidant soit à les financer directement, soit à faire pression sur l'industrie, de façon à ce que le médecin responsable ne soit pas seul face à l'industriel. Je pourrais

en dire plus si vous avez des questions. Je milite beaucoup pour qu'on nous aide dans ces registres de toutes les maladies rares, et pour le suivi des traitements.

Excusez-moi, si j'ai été un peu long je m'arrête ici.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Je rebondis tout de suite sur vos derniers commentaires. Sachez que nous aussi, nous sommes très favorables aux registres, notamment dans le cadre d'études comme celle-ci. Pour autant, la HAS ne finance pas directement ces projets, mais appuie bien sûr, tous les partenaires pour lesquels on demande d'ailleurs un suivi par registre. Il y a beaucoup de nos avis qui se terminent par le souhait de disposer d'un registre dans telle ou telle pathologie, ou dans le suivi de tel ou tel traitement. Dans ces cas, on se met en lien avec les différents partenaires, industriels ou académiques ou institutionnels, pour essayer d'arriver à nos fins. Mais il n'y a pas de financement dédié au niveau de la HAS.

M. LAFORET.- Je sais bien, mais la remarque que je voulais faire pour le registre Pompe, pour être complètement transparent, j'ai une convention entre Genzyme et l'Institut de biologie, depuis plus de dix ans. Nous n'avons qu'un seul arc depuis le début. On a commencé en 2004, il devait y avoir 20 patients. Aujourd'hui, il y en a 200. Genzyme se refuse à me donner plus, alors que j'ai besoin d'un deuxième arc depuis des années. Malgré l'augmentation du nombre de patients et du nombre de patients traités, je n'ai pas le moindre moyen supplémentaire depuis des années. Je suis seul face à l'industrie et je n'ai pas finalement le bras assez long pour obtenir ce que je souhaite. Voilà ce que je voulais partager avec vous.

M. COCHAT, Président.- J'entends bien. On va demander à Sylvie Chevret son analyse méthodologique.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste commencer par dire que toutes les analyses qui sont faites sur ces données, qu'elles concernent le registre international ou le registre français, sont toutes quasiment non comparatives. C'est-à-dire qu'elles sont basées soit sur des individus qui reçoivent le traitement uniquement à partir du moment où ils le reçoivent, soit...

M. COCHAT, Président.- Sylvie, je t'interromps deux secondes. Monsieur Laforêt, si vous pouvez fermer votre projection, parce qu'on voit votre écran personnel. Merci. Excuse-moi, Sylvie.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Il n'y a pas de problème. Je disais que la plupart des analyses qui ont été présentées sont des analyses de sujets traités, ou quand il y a une comparaison qui est faite par rapport à l'absence de traitement, il s'agit de comparaison avant / après. C'est-à-dire qu'on va regarder l'impact du traitement comparativement à l'état du malade avant, souvent basé sur, vous l'avez vu dans un des articles, sur une extrapolation d'une pente observée, modélisée en absence de traitement initialement, qu'on poursuit. C'est donc de l'extrapolation complète et on le compare à une modélisation après traitement.

Bien évidemment, cela suppose que, je vous remets en tête ce pour quoi on utilise habituellement des comparaisons, c'est qu'il y a un effet de régression à la moyenne qui est complètement ignoré

dans ces analyses. Je ne suis pas sûre, vu la variabilité inter-individuelle qu'il y a dans les mesures que je vois de tests de marche ou de capacité vitale, qu'il n'y ait pas une évolution relativement aléatoire de ces paramètres pour un individu donné.

La deuxième chose que je voulais dire, c'est que ces modélisations longitudinales reposent sur des données qui sont de plus en plus clairsemées au fur et à mesure du suivi, puisqu'on commence souvent avec un échantillon de 158 malades traités, par exemple dans l'article de Semplicini en 2020, avec environ 60 % des malades à deux ans, à quatre ans, il n'y en a plus de 40 % et à six ans, il n'y en a plus de 30 %.

Le fait d'interrompre le suivi, je comprends que cela peut être lié à des problématiques purement d'inclusion récente, mais ce qui ne me semble pas toujours être le cas, cela suppose que l'interruption du suivi est complètement indépendante de l'état du malade. On fait l'hypothèse, même avec un modèle linéaire, le fait de dire c'est chouette, je peux le faire tourner, même si tout le monde n'a pas un point à tous les temps. C'est un problème technique, mais cela ne suppose absolument pas que les malades sont identiques. C'est ce que j'appelle l'introduction potentielle d'un biais d'attrition qui revient à un biais de sélection au fur et à mesure. On est en train de comparer des mesures qu'on a faites sur un ensemble de patients à T0, puisque cela va bien sûr impacter le modèle et l'estimation de la pente de la droite, avec des mesures d'un sous-groupe qui est très vite limité à la moitié, voire au tiers des individus initiaux.

C'est-à-dire qu'en bref, peut-être que les 30 % qui sont évalués à cinq ans, si on avait leur mesure à J0, on n'aurait pas cette impression de stabilité ou de diminution. C'était la deuxième chose que je voulais lire.

Le plus souvent, il n'y a pas toujours d'intervalle de confiance pour quantifier les variations. Quand on dit que cela augmente, après cela diminue, je trouve qu'en regardant les courbes que vous avez montrées, je n'ai pas l'impression que l'augmentation ait un sens et une pertinence clinique, même si statistiquement, c'est différent d'une droite parallèle à l'axe des X.

Enfin, ce qui est dommage aussi, c'est qu'on m'a donné un rapport du registre français et c'est assez pauvre. Ce sont uniquement des données descriptives et c'est un peu dommage que vous n'alliez pas avoir des statisticiens pour améliorer le rendu même d'un rapport de registre.

Cela ne m'a pas convaincue parce que je trouve que les figures qu'on voit d'évolution de capacité vitale ou de tests fonctionnels montrent une variabilité inter-individuelle tellement grande que je trouve que les signaux que l'on voit me semblent faibles par rapport à la variabilité inter-individuelle aussi.

M. COCHAT, Président.- OK, merci Sylvie. Michel, tu aurais peut-être quelques questions ou commentaires sur les deux ?

M. CLANET, Vice-Président.- D'abord, bonjour Pascal Laforêt. Merci de la présentation. Vous avez, au fur et à mesure de votre présentation, apporté les critiques qui sont ensuite clairement

formulées par Sylvie, à la fois la grande hétérogénéité, l'impossibilité d'identifier des bons ou des mauvais répondeurs. En principe, il semble y en avoir. Il y a aussi l'absence de comparaison, même à des comparaisons historiques qui font qu'on a finalement beaucoup de difficultés à juger de l'importance de l'effet.

On a envie de vous croire, effectivement, et c'est ce que disent tous les experts, vous avez le sentiment que ces patients s'améliorent sur la motricité pendant les deux ou trois premières années. Ensuite, il y a une évolution et peut-être, comme vous le dites, il y a un retard dans l'apparition des moments clés qui sont l'assistance respiratoire ou le fauteuil.

Il y a deux points que je voudrais discuter. D'abord, le premier, c'est à Sylvie que je vais le faire. C'est une étude qui est a priori une étude de Kanter, nous avons partagé ensemble pendant le week-end, qui est une étude médico-économique. Ce n'est pas là-dessus que je veux rentrer, mais cette étude médico-économique se base sur une étude du registre hollandais dans laquelle les auteurs précisent qu'il y a une amélioration dans la survie qui est entre 1,9 à 5,4 années, en modélisant suivant les scénarios.

Je voudrais savoir effectivement si c'est pour Sylvie, cela représente effectivement une preuve qu'il y a quelque chose sur la survie de ces patients traités, parce que ce sont des patients adultes par ailleurs, atteints de la maladie de Pompe ou pas. Est-ce simplement l'effet de la modélisation ?

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est différent parce que dans les modèles médico-économiques, on part d'une distribution de survie qu'on estime sur le suivi des malades disponibles. Dans l'article que tu m'as envoyé, le suivi maximal, c'est de l'ordre de huit ans. La courbe de Kaplan-Meier s'arrête à huit ans, mais ils utilisent des modèles qui ne sont pas des modèles non-paramétriques comme Kaplan-Meier. C'est-à-dire qu'il y a un modèle de survie qui te permet d'extrapoler sur la vie entière des individus, la mortalité. Le gain qu'il montre, en moyenne bien sûr, d'année de vie gagnée est basé sur une modélisation qui a extrapolé les résultats d'un modèle qu'on a estimé sur huit ans de suivi à une vie entière. Si tu regardes la courbe, cela s'arrête à 100 ans. Cela veut dire qu'on extrapole jusqu'à 80 années de vie.

Après, le différentiel moyen, que tu vois, de cinq ans ou de quatre ans, c'est sur une vie entière. C'est basé sur des extrapolations dont on n'a pas le moyen de vérifier à l'heure actuelle si elles sont valides ou pas.

La deuxième chose que je t'ai dite et qui me frappe moi aussi, c'est le fait qu'après, on va interpréter ce gain de façon individuelle. C'est-à-dire que tout le monde va gagner cinq ans de vie, ce qui est totalement absurde et faux, puisque vous voyez bien que dans les courbes de survie, il y en a qui meurent tout de suite, et tout le monde ne va pas voir ce gain lié au traitement de cinq ans.

C'est là que je voulais attirer votre attention sur la façon dont vous rédigez les messages pour les patients. Bien évidemment, au niveau individuel, cela n'a pas de sens. C'est juste des espérances de vie gagnée. Merci.

M. CLANET, Vice-Président.- OK, merci. Une autre question, cette fois pour Pascal Laforêt. Il y a peut-être un point sur lequel on aimerait avoir une information également qui pourrait nous aider un peu devant la fragilité de ces résultats, c'est le point concernant l'observance. C'est un traitement qui est assez lourd puisqu'il y a une perfusion tous les 15 jours. Dans la durée, les patients sont-ils observants ? J'ai vu que dans le registre, il y en avait une centaine qui avait arrêté le traitement. Globalement, c'est quelque chose sur lequel vous pouvez nous donner des informations complémentaires.

M. LAFORET.- C'est une bonne question. Globalement, oui, les patients sont observants parce que ceux qui arrêtent par expérience, c'est quand il y a une autre maladie grave qui survient, ou quand il y a un décès. Mais malgré la contrainte du traitement en perfusion tous les jours à l'hôpital, ces patients, qui sont suivis dans tous les centres de référence, reviennent sans problème du tout. A part la période COVID où on a interrompu pendant deux mois, non, ce n'est pas...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas spécialement allergisant parce qu'il y a eu des chocs anaphylactiques.

M. LAFORET.- Il y a des réactions allergiques, bien sûr, mais pas beaucoup. C'est décrit dans les papiers. Je n'ai pas les chiffres en tête, il y a quelques pourcentages de réactions allergiques ou de réactions à la perfusion. Il faut faire attention, il y a des réactions associées à la perfusion qui ne sont pas forcément allergiques, qui se traitent par prémédication. Il n'y a pas eu de décès, il faut être très clair avec ça. Il n'y a pas eu de réactions allergiques qui conduisent au décès à ma connaissance, et décrites dans les papiers. Il y a quelques patients qui sont sous des protocoles de tolérisation assez lourds, avec des perfusions qui durent pratiquement toute la journée dans quelques centres.

Mon sentiment, c'est que c'est bien toléré. D'ailleurs, le dossier de rétrocession semble en bonne voie, puisque l'idée, c'est de pouvoir perfuser les patients chez eux pour faciliter leur quotidien.

M. CLANET, Vice-Président.- Cette contrainte améliore-t-elle le suivi ou votre suivi de ces patients ? Le fait de les revoir régulièrement en dehors de la perfusion, cela améliore-t-il le suivi ?

M. LAFORET.- Oui, bien sûr. Le fait qu'on les voit dans les centres de référence fait qu'on peut leur faire un test de marche facilement tous les six mois ou tous les ans. Les recommandations, c'est une fois par an actuellement, mais bien sûr que l'évaluation se fait dans le même centre où ils sont perfusés.

Il y a des patients qui sont perfusés hors centres de référence. Là, cela peut être un peu plus difficile parce que ce n'est pas des centres experts. Il faut qu'ils viennent au centre de référence pour se faire évaluer. Mais encore une fois, ce sont des patients qui sont bien évalués. Il y a les recommandations du PNDS. Tout le monde suit un peu le même schéma, mais il faut se battre pour qu'il y ait des évaluations constantes tout le temps, toute la durée. Je suis tout à fait d'accord.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Mais quand on dit que le test de marche s'améliore de 1 % en moyenne sur deux ans, cela a un sens clinique, 1 % d'augmentation ?

M. LAFORET.- Sens clinique, je dirais plutôt stabilisation. On voit bien que ce ne sont pas des chiffres mirobolants. On est d'accord. L'impression qu'on a d'un patient à l'autre et avec les données qu'on a dans le registre, c'est qu'il y a une stabilisation au début. On dit trois ans, cinq ans, mais ce sont les chiffres qui le montrent. Après beaucoup de patients se redégradent, c'est clair. Il y a des patients qui maintenant prennent une canne, alors qu'au début du traitement, ils n'avaient pas de canne. Il y a des patients qui sont mis sous VNI alors qu'ils n'étaient pas ventilés.

Mon impression, mais c'est très difficile de le quantifier, c'est qu'on ralentit, qu'on stabilise la maladie, on le voit au début, et qu'après il y a un échappement.

Le problème, c'est qu'on n'a pas de groupe contrôle puisque tous les patients sont traités. Certains patients ne sont pas traités, mais les patients qui ne sont pas traités, c'est en général parce qu'ils sont moins sévères. J'ai des patients qui ne sont pas traités, que je suis depuis dix ans et qui ne s'aggravent pas. Je suis d'accord, si on les avait mis sous traitement, on aurait été très content. J'ai un patient asymptomatique que je suis depuis 20 ans, je l'ai montré plusieurs fois dans les congrès. On l'aurait traité, on aurait dit que c'est un triomphe de l'enzymothérapie puisqu'il ne bouge pas. Je pense qu'il y a des courbes évolutives.

Je suis d'accord avec vous, il y a des profils évolutifs très variables d'un patient à l'autre. Il y a une grande variabilité chez les adultes de l'évolution de la maladie. Il n'y a pas de biomarqueurs, il faut qu'on y travaille. Il faudrait qu'on trouve un jour des biomarqueurs au niveau de la biopsie musculaire, au niveau de la protéomique, je ne sais pas, mais qu'on y travaille. Il n'y a que les scientifiques qui peuvent y travailler puisque l'industrie ne fait pas beaucoup sur les biomarqueurs, je trouve. Il y a l'imagerie musculaire. Maintenant, on travaille de plus en plus sur l'intérêt de l'IRM musculaire pour quantifier la progression de la maladie. Il y a tout un chantier pour essayer de comprendre cette variabilité de réponse, cette faible réponse.

Je vous donne mon impression vraiment de clinicien, c'est qu'on ne les voit pas se transformer, on ne les voit pas remarcher, on ne voit pas de miracles, donc on ne les voit pas s'améliorer, mais on a le sentiment qu'on ralentit la maladie. C'est ce que montrent les données du registre.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Mais pourquoi on n'a pas un groupe contrôle, même historique, qui n'était pas traité avant que ce médicament soit disponible et qui nous convainc un peu plus et qu'à gravité identique, ils se détérioraient plus vite, par exemple ?

M. LAFORET.- Le problème du groupe contrôle historique, c'est que l'histoire du MYOZYME date de 15 ans. Avant cela, on ne suivait pas les patients comme on les suit aujourd'hui dans les centres de référence. On avait des données de CV, bien sûr. Ils étaient bien suivis sur le plan respiratoire, mais pas autant que maintenant. Le test de marche de six minutes, on ne le faisait pas. Le test de marche de six minutes est apparu dans les protocoles.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- (inaudible 0.55.27) pour les EFR, c'était déjà un autre marqueur.

M. LAFORET.- Oui, mais les EFR, on les a une fois tous les deux ans.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- On ne va pas faire d'EFR tous les ans, non plus.

M. LAFORET.- Les évaluations musculaires quantifiées, les patients Pompe qu'on suivait à la Salpêtrière avant l'enzymothérapie, on avait juste un examen clinique avec un testing fait par le médecin, l'interne, mais on ne faisait rien de systématique. C'est vous, de la méthodologiste...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Dans l'article du Stockton en 2020, qui montre que c'est stable, il a tout de même sélectionné 300 malades et quelques sur les 1 000 qu'il avait au départ. C'est cela qui sème le doute aussi. Comme il ne garde que les gens qui ont tout le suivi, on se dit si on écarte la moitié des malades, on ne sait pas très bien si ceux qu'on a écartés ne se sont pas détériorés. C'est aussi cela qui met mal à l'aise. C'est le fait qu'on peut s'interroger sur la qualité même des données qui sont présentées.

M. COCHAT, Président.- Je suis désolé, on est un peu en retard. Il y a deux questions à venir. J'aimerais qu'on les pose rapidement, qu'on réponde rapidement. Jean-Christophe Mercier, puis Serge Kouzan, et on arrête.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je voulais faire un commentaire au sujet d'une remarque qu'avait exposée le Professeur Laforêt, c'est qu'au fond, venait en récurrence le fait qu'il n'y ait pas de groupe contrôle et qu'on ne savait pas exactement si ce traitement, qui avait probablement un bénéfice initialement, allait modifier finalement l'évolution naturelle de cette maladie. Je vous rappelle que nous avons vu récemment d'autres pathologies qui concernent surtout l'enfant, myopathie de Duchenne l'amyotrophie spinale infantile. La rareté de la maladie et la gravité de la maladie faisaient que, ce d'autant qu'avec les accès précoces qui vont dans ce sens où on se contente de phase I ou de phase II, on voit bien les limites des registres que l'on demande. Puisque finalement, vous avez dit en récurrence, on n'a pas de groupe contrôle, on ne sait pas exactement si cela apporte un bénéfice ou non.

Je crois que c'est une vraie leçon pour nous, Commission de la transparence, la limite des registres que l'on demande assez souvent. C'est surtout la limite des essais qui ne sont pas randomisés versus un gros contrôle.

M. COCHAT, Président.- Je peux répondre en partie parce que la limite des registres, on comprend bien qu'il y a des études difficiles, cela en est un exemple. Mais quand on demande un registre, on en fixe aussi la méthodologie. Le problème, c'est que la méthodologie, souvent, ne suit pas, pour des raisons compréhensibles. Pascal Laforêt a parlé de financement. Il y a d'autres freins qu'on peut rencontrer.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Par ailleurs, si on voit ce qu'on nous a présenté sur HEPATHER, c'est un peu le contre-exemple.

Commission de Transparence

**MYOZYME 50 mg (alglucosidase alfa
((MAMMIFERE/HAMSTER/CELLULES CHO))) (CT-19179) SANOFI-
AVENTIS France Examen Réévaluation SMR**

M. COCHAT, Président.- Tout à fait, c'est ce que j'allais dire.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est justement pour cela que j'avais fait ce matin un commentaire. Les quelques cohortes qui donnent des résultats, ce sont les cohortes qui ont été soutenues par le PIA et qui commencent à dix millions d'euros. On peut toujours tourner autour du pot, mais le problème du financement des cohortes se pose, et des registres, c'est pareil. Pascal Laforêt a tout à fait raison.

M. COCHAT, Président.- On est d'accord, n'empêche qu'un registre, s'il était bien conduit, répondrait aux questions.

M. CLANET, Vice-Président.- Bien sûr, on pourrait répondre à des questions.

M. MERCIER, membre de la CT.- C'était un commentaire, merci.

M. COCHAT, Président.- Serge, dernière question.

M. KOUZAN, membre de la CT.- J'avais deux ou trois petites questions. Je suis pneumologue, et ce dossier me rappelle la difficulté de mettre en évidence une évolution positive de la substitution par alpha antitrypsine. Je voulais vous poser deux questions. La première, c'est : arrive-t-on à individualiser un sous-groupe qui a une évolution plus rapide ? La deuxième question, c'est : avez-vous évalué l'évolution en fonction de l'observance ? Parce que je ne pense pas que l'observance soit de 100 % tout le temps pendant dix ans. La dernière question, c'est : quel est pour vous le mécanisme intime de l'échappement ? Savons-nous ce que fait l'alpha alglucosidase quand on la perfuse ? Va-t-elle au bon endroit ? Au bout d'un certain temps, que se passe-t-il ?

M. LAFORET.- Pour la première question, j'ai du mal à répondre parce que vu la lenteur d'évolution de la maladie et des petits effectifs, c'est très dur de faire des sous-groupes. C'est une des grosses difficultés que l'on a, de faire des analyses en sous-groupe. Je suis d'accord, on doit pouvoir sortir quelque chose. Il faudra que l'on attende encore quelques années. Des évolutions plus rapides, certainement il y en a, puisqu'il y a variabilité, et il faut qu'on fasse ce travail. Je suis d'accord avec vous. Je n'ai pas la réponse.

Deuxième question : l'observance. Je n'ai pas l'impression que ce soit le problème, puisque globalement, soit les patients font leur traitement et le font régulièrement. Soit ils arrêtent un jour et quand ils arrêtent, c'est pour toujours ou pour six mois. Je ne pense pas qu'il y ait de différence par rapport à la quantité de traitement reçu. Tous les patients sont refusés tous les 15 jours quand ils sont sous traitement. Ils sont traités soit trois ans, soit cinq ans, soit dix ans, mais je ne pense pas qu'il y ait de différence.

Le dernier point, à mon avis, est très important. Évidemment qu'il y a beaucoup de facteurs limitants de l'enzymothérapie. On n'en parle pas trop dans les articles du dossier, mais premièrement, l'enzyme disparaît très vite de la circulation. Même dans les documents du laboratoire, on sait qu'il y a quelques pourcentages seulement de l'enzyme qui parviennent dans le lysosome, donc une énorme quantité est dégradée. C'est aussi pour cela que le MYOZYME,

c'est l'une des enzymothérapies où il y a le plus de grammes kilos perfusés. Il y en a très peu qui arrivent dans le muscle.

On ne connaît pas bien le facteur immunologique chez l'adulte. Chez l'enfant, on sait qu'il y a une réponse immune qui est un facteur de résistance au traitement. Chez l'adulte, des anticorps sont produits anti-enzymes recombinantes, qui ont peut-être un effet, mais nous avons beaucoup de mal à apprécier l'effet des anticorps sur l'évolution de la maladie.

Autre problème au passage, c'est que ces anticorps sont dosés par les firmes. Or en France aujourd'hui, aucun laboratoire ne dose les anticorps et ce n'est pas normal. J'essaye de résoudre ce problème, mais il faut trouver un laboratoire hospitalier qui dose les anticorps pour qu'on puisse faire des études.

Troisième facteur de résistance au traitement, c'est l'autophagie. C'est très bien décrit. Quand il y a une maladie lysosomale, il y a aussi des phénomènes d'activation de l'autophagie, des perturbations cellulaires globales qui ne sont pas uniquement l'accumulation de glycogène. Cela a été bien démontré. Quand le lysosome commence à être détruit, la cellule est détruite, et il y a un point de non-retour aussi.

De toute façon, l'enzymothérapie a des limites par rapport à la physiopathologie de la maladie, qui ne reste pas si bien connue que cela. Il faut aussi que nous fassions des recherches et que nous développions des approches pour essayer de mieux comprendre. Donc, oui, il y a beaucoup de facteurs limitants du médicament lui-même.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Est-ce que le niveau de l'activité enzymatique résiduelle permet de définir des sous-groupes chez l'adulte ?

M. LAFORET.- C'est difficile aussi parce que c'est un dosage qui n'est pas facile par rapport à d'autres enzymes. Il faudrait demander à des biochimistes. Il n'y a pas de travaux clairs là-dessus. Peut-être, mais pour l'instant, on n'a pas démontré de corrélation entre le niveau activité résiduelle et la gravité pour les patients Pompe, ni pour la réponse. C'est un autre chantier.

Un chef de projet pour la HAS.- Y a-t-il des recommandations en termes de délai d'instauration d'un traitement chez des patients symptomatiques ? Puisque vous avez dit que chez les patients présymptomatiques, a priori, même avec des examens paracliniques anormaux, type imagerie et biopsie, a priori, ce n'est pas une recommandation. Mais chez des patients symptomatiques, à partir des premiers symptômes.

M. LAFORET.- Il y a eu le PNDs national. On a beaucoup réfléchi, c'est un consensus national. Je porte la voix du consensus qui est de traiter des patients qui ont des symptômes de faiblesse musculaire, cliniques ou d'atteinte respiratoire. L'atteinte respiratoire, c'est les EFR. Il n'y a pas de niveau quantifié en termes de testing, mais on peut traiter un patient dès qu'il a des symptômes. La vitesse de traitement, le temps de mettre en route, cela prend quelques mois. Il

n'y a jamais d'urgence chez l'adulte. L'urgence chez l'adulte, c'est de s'occuper de l'atteinte respiratoire et de les ventiler s'ils ont une atteinte respiratoire. C'est la hiérarchie des choses.

Ensuite, l'enzymothérapie, on l'instaure en général, quand les patients sont gênés et qu'ils le demandent, parce qu'il y a aussi un dialogue entre les patients. J'ai des patients qui ont un déficit, qui ont une insuffisance respiratoire et qui ne veulent pas de traitement depuis des années et des années, parce qu'ils ne veulent pas aller à l'hôpital justement pour toutes ces contraintes parce qu'ils travaillent. Ce traitement est très contraignant. J'ai des patients qui sont très symptomatiques et qui ne veulent pas être traités. Mais moi, médecin, je leur dis qu'il y a vraiment une indication.

Je dirais que, quel que soit le stade, même les patients graves, on avait fait une étude à Garches, il y a des années sur les patients en fauteuil roulant avec l'équipe de Viaanan, il y a une petite amélioration potentielle.

Un chef de projet pour la HAS.- Il faut qu'ils fassent partie d'un groupe contrôle.

M. COCHAT, Président.- Si vous voulez, on vous propose de rester. Il y a encore deux contributions d'associations de patients. On vous propose de rester pour les entendre. Ensuite, on vous demandera de vous déconnecter pour que l'on puisse voter. Merci. Jean-Pierre. C'est à toi.

M. THIERRY, membre de la CT.- Merci Pierre. En fin de compte, il y a deux contributions. La première associe deux associations. La première, c'est VML, Vaincre les maladies lysosomales qui est agréée. Elle a 1 000 adhérents, dont évidemment beaucoup d'aidants et de familles. Et une deuxième, c'est l'association francophone des glycosés. Elle a 120 adhérents et n'est pas agréée et beaucoup plus petite. Et, il y a la contribution de l'AFM Téléthon.

Je vais essayer de synthétiser, parce qu'elles sont assez complémentaires. Je vais commencer par celle des deux associations dont la plus grande partie est sur le vécu de la maladie. Comme nous l'avons vu, je voulais juste rajouter ce que les patients rapportent, c'est l'importance de la douleur due à l'inflammation des muscles dans les jambes et le bas du dos, et la fatigue extrême, qu'ils soulignent, qui a une vraie interférence avec la capacité à des activités quotidiennes, puisqu'une partie des patients sont obligés d'arrêter le travail. Dans les autres symptômes, on a la macroglossie et les problèmes de transit intestinal.

Evidemment, le fardeau est important, l'impact familial est important. Avec l'AFM Téléthon, ils soulignent aussi qu'il y a une errance diagnostic assez importante au départ. Les deux associations disent qu'évidemment la grossesse peut avoir des conséquences importantes et c'est un problème, et il y a une perturbation importante évidemment de l'équilibre familial.

Ils citent aussi les lourdeurs administratives et également la charge de la thérapie qui associe non seulement les médicaments, mais très largement la kinésithérapie des douleurs, des antidouleurs, des anti-inflammatoires, des psychotropes pour les phases dépressives, des

supplémentations calciques en vitamine D, la sophrologie. Il y a un recours assez important aux médecines complémentaires ou alternatives, et même la cryothérapie.

Pour ce qui concerne ce médicament, il souligne la très forte hétérogénéité des malades et des états cliniques du patient à l'initiation avec le MYOZYME, et la variabilité de la réponse thérapeutique. Ils citent qu'après trois ans à cinq ans traitements, la dégradation due aux maladies peut reprendre, mais là aussi c'est très variable, avec une vitesse de déclin qui semble être ralentie. Mais pour eux, avec ce médicament, la qualité de vie est naturellement grandement améliorée chez les répondants. Cela permet aussi d'imaginer repousser le moment du décès, les pertes de fonctions motrices, évidemment le fauteuil roulant et la VNI.

Ils insistent sur le suivi médical particulièrement lourd en termes de temps. Une journée d'hospitalisation toutes les deux semaines avec son impact sur l'organisation de la vie professionnelle, la fatigue. Ils ont eu connaissance dans le réseau qu'une seule absence de traitement par un patient, mais devant l'évolution de la maladie, il a demandé à ce qu'il y ait une reprise de traitement. Ils citent évidemment dans les arrêts la production d'anticorps neutralisants. Ils citent également la possibilité d'avoir des allergies.

Ce médicament leur semble indispensable pour retarder l'évolution de la maladie musculaire. Evidemment, ils estiment aussi, et c'est un élément que l'on trouvera avec l'AFM, que cette thérapie est importante parce qu'elle permettrait d'attendre. Elle maintient l'espoir d'une efficacité plus importante que le MYOZYME, évidemment, avec des perspectives en matière de thérapie génique.

L'AFM Téléthon, c'est complémentaire, on ne le présente plus. A travers leur réseau, ils suivent régulièrement 71 patients de la maladie de Pompe. On parle des formes tardives, comme pour les deux premières associations, c'est une part significative des malades français : 36 hommes, 35 femmes, 11 de moins de 20 ans, 8 entre 20 ans et 39 ans, 26 entre 40 et 59, et 26 de plus de 60 ans. Ils font cette contribution en regrettant que la HAS n'ait pas communiqué le motif de réévaluation de ce médicament.

Ils citent l'errance diagnostique, les effets de la maladie, je les passe assez vite, puisqu'on l'a vu. Ils donnent tout de même l'information qu'en mars 2019, il y avait un total de 197 patients dans le registre français, dont 158 traités.

Ils rappellent que MYOZYME est le seul traitement existant, et ils insistent sur les effets positifs, même temporaires, qui n'en sont pas moins réels, puisqu'ils retardent l'utilisation d'un fauteuil de plusieurs mois ou années, en permettant une autonomie et une liberté pour continuer à s'habiller, à se laver. Les attentes des malades sont vraiment importantes. Mais les malades attendent des modalités d'administration plus simples, peu contraignantes et à domicile.

Ils soulignent que le test de marche à six minutes et la mesure de la CVF comme test de référence sont mal adaptés pour juger facilement de l'impact d'un traitement sur l'évaluation de cette maladie.

Sur la connaissance du produit, ce qu'ils apportent par rapport à l'observance, qui est là encore un élément qu'ils apportent avec les deux autres associations, c'est, comme cela a été dit, l'arrêt de perfusion de MYOZYME pendant la période COVID, pendant le premier confinement, qui fait que les patients qui ont eu ces interactions ont ressenti des conséquences négatives de ces reports. Ils citent, pour aller dans le même sens, une équipe allemande qui a publié une analyse où les trois quarts des patients témoignent d'un impact négatif de l'arrêt de la prise en charge. Cela a été publié dans le *Journal of neurology* en février 2021.

Je passe sur la synthèse des études dont on a parlé, pour arriver à leurs conclusions. Ils reviennent sur la variabilité des réponses qui cachent des réalités très différentes. Ils demandent à ce que l'évaluation du SMR et de l'ASMR ne soit pas faite sur des moyennes statistiques incluant des patients qui ne devraient pas poursuivre le traitement sur le long terme, et tenir compte en priorité des patients qui, sur les longues durées, doivent poursuivre leur traitement, car ils bénéficient d'effets positifs. Pour l'AFM Téléthon, il n'y aura aucune alternative thérapeutique, sur le très court terme.

M. COCHAT, Président.- Merci Jean-Pierre. Merci Monsieur Laforêt d'avoir fait cette présentation et d'avoir répondu à nos questions. Merci de vous déconnecter pour que l'on puisse discuter et voter. Merci, bonne journée.

(Monsieur Pascal Laforêt quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- OK. On est à nouveau en retard, je suis désolé. Reste-t-il des questions brûlantes ? Nous avons bien vu la faiblesse méthodologique mise en évidence par Sylvie. Au niveau du bureau, la question qui nous était posée, c'était l'évaluation à distance avec les nouvelles données disponibles. Ces nouvelles données disponibles pèchent pas mal en termes de méthodologie. Quand on a discuté au niveau du bureau, on était assez favorable à *upgrader* un peu le SMR qui était faible et en faire SMR modéré.

À la réflexion, après avoir entendu Pascal Laforêt et Sylvie, personnellement, je ne sais pas si je n'en resterai pas un SMR faible. Je ne sais pas si là-dessus, vous avez des commentaires.

M. CLANET, Vice-Président.- C'était effectivement la même impression. J'étais assez favorable à un SMR modéré vis-à-vis d'un petit effet potentiel. Mais avec tous les éléments de discussion, je pense qu'il faut que ce médicament soit disponible, mais entre faible et modéré, je ne sais pas. C'est compliqué, si l'on écoute les patients. Je resterai à modéré, mais en tout cas, ce n'est certainement pas important.

M. COCHAT, Président.- Françoise a un commentaire.

M^{me} DEGOS, Vice-Présidente.- A écouter Sylvie, je me rends compte qu'il y a un travail non négligeable, fait par les cliniciens, mais un travail inopérant et inutile. Quand on demande une cohorte ou un registre, il serait raisonnable qu'on leur donne des *guidelines* et des prérequis, parce que cinq ans après, on (inaudible 1.14.59) les mêmes.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Oui, je pense que c'est important, parce qu'il ne suffit pas de le dire. Souvent on dit : on va leur demander un registre, mais si on ne l'associe pas à une feuille de route avec un minimum de prérequis, on va être confronté souvent à ce genre de choses.

Je ne sais pas si vous avez lu, indépendamment des articles, le rapport du registre français, vraiment cela m'est tombé des mains tellement il n'y a rien. C'est descriptif, il n'y a pas une tentative de résumer. Certes, on voit qu'ils n'ont aucun moyen, mais là aussi c'est peut-être à nous d'être vigilants par rapport aux exigences. Surtout que c'est de plus en plus la demande des données de vie réelle. Mais cela ne tombe pas tout cuit, tout seul, sans que l'on s'en occupe. On voit bien dans le suivi complètement éparpillés de leurs malades aussi.

M. THIERRY, membre de la CT.- Si je peux intervenir, s'il n'y a pas de registre, c'est qu'il n'y a pas de financements publics des registres. Et quand il n'y a pas d'enjeu industriel lié à une innovation, il n'y a plus de financement industriel.

M. CLANET, Vice-Président.- La seule chose qui pourrait exister, c'est effectivement le poids que l'on pourrait mettre sur l'industriel pour qu'ils donnent un deuxième technicien, ou des choses comme ça. C'est peut-être une raison pour rester à un SMR faible.

M. COCHAT, Président.- Dans ce sens, je vous en ai peut-être déjà un peu parlé, mais on a eu une réunion à la fois institutionnelle et avec des industriels, notamment avec la responsable du plan maladies rares, Anne-Sophie Lapointe. On a tous mis en avant ce besoin de registre de qualité avec une feuille de route, avec une harmonie entre la construction des différents registres. Tout le monde, sans exception, y compris les industriels, s'accorde à en voir l'intérêt. Une réflexion est en cours. Je ne sais pas où elle aboutira, mais il y a une volonté de regrouper, de mutualiser les idées et les moyens. Je ne peux pas vous en dire plus pour l'instant, parce que ce n'est pas plus mûr que cela, mais on ne va pas lâcher la fête.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je pense aussi qu'il faut qu'il y ait une politique de partage des données. Quand je vois qu'on a commencé la journée en disant que la France est à la traîne dans l'évaluation des traitements ou dans le COVID, que sais-je, à cause de manque de méthode ou de schémas innovants. Je pense qu'on peut mettre aussi en avant l'absence de partage de données faciles. Je reviens toujours sur le LYSARC, parce que c'est un caillou dans ma chaussure. Cela fait six mois que je demande les données de mon hôpital, alors que c'est nous qui les saisissons dans le registre. Contrairement à ce qu'on a entendu ce matin sur HEPATHER, où ils ont dit clairement que tous les centres pouvaient bénéficier de leurs données et publier dessus. Vous voyez, bien sûr, c'est aussi un encouragement à participer au registre. Sur le LYSARC qu'on m'a dit qu'on n'avait pas le temps, que c'était l'été, que c'étaient des vacances. Il y a tout pour une raison, mais on ne les envoie pas. Le partage des données est essentiel aussi.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Pour le LYSARC, on ne va pas revenir là-dessus, ce n'est pas le sujet, mais il y a eu plein d'autres freins qui ne sont pas acceptables, des freins d'ordre personnel, d'ordre politique non-politique, mais c'est compliqué.

Rapidement, François et Jean-Christophe Lega.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- Merci. Je voulais insister sur deux points. La nécessité du partage des données d'évoluer vers cela. Nous verrons cela tout à l'heure dans un autre dossier.

L'idée aussi que par rapport au registre, le *Health data hub* pourrait apporter des choses, surtout par l'enrichissement avec le croisement de base de données. C'est vrai que c'est de la vie réelle, ce n'est pas aussi peut-être précis que quand on a des cohortes, mais cela va s'enrichir progressivement, notamment par rapport à l'EGB, ou au PMSI, avec des contenus biologiques qui devraient progressivement enrichir cette base d'information. C'est l'avenir.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Vous avez un *happy few*, et c'est pour cela aussi que le partage me semble important pour tout le monde. Le *Health data hub*, on en entend parler, mais pour l'instant, cela me semble plus une coquille vide ou un affichage, mais sans que l'on sache vraiment ce qu'il y a derrière, et qui aura accès et si ce sera facile.

M. COCHAT, Président.- C'est vrai, mais ils ont des difficultés de connexion parce que je crois qu'ils sont prêts à démarrer. Le problème, c'est qu'ils n'ont pas le *starter*. C'est un peu comme cela que je vois les choses. Ils n'ont pas les collaborations qu'ils voudraient avoir, et ils n'ont pas justement la matière en face pour construire correctement des registres.

M. GUEYFFIER, membre de la CT.- En même temps, si on investit, imagine qu'on demande dix cohortes à chacune 10 ou 20 millions, cela fait pas mal de financements qui n'iraient pas au *Health data hub*. C'est des choix aussi. Je n'ai pas d'avis stratégique définitif, mais je pense qu'il y a des investissements communs qui pourraient être vachement utiles à l'ensemble.

M. COCHAT, Président.- OK. Dernier commentaire de Jean-Christophe.

M. LEGA, membre de la CT.- C'est une question qui est naïve, et je subodore la réponse. Ils n'ont pas de guidance, excusez-moi pour l'anglicisme sur des phases IV ? C'est-à-dire qu'une fois qu'il y a l'AMM, les industriels font ce qu'ils veulent pour observer les effets en pratique vie quotidienne ou vie réelle ?

M. COCHAT, Président.- Oui.

M. LEGA, membre de la CT.- C'est malheureux.

M. COCHAT, Président.- Oui. Quand on leur demande des choses, ils ne sont pas obligés de les accepter. On l'a malheureusement vécu à plusieurs reprises

M. LEGA, membre de la CT.- Y compris sur la méthode, ils peuvent faire des études de SNDS, cohorte, etc. ?

M. COCHAT, Président.- Oui. Et en même temps, on est en situation difficile parce que comme le nerf de la guerre, ce sont des moyens, quand on demande des choses, parfois, c'est un peu des

vœux pieux parce qu'on sait que selon la fréquence de la maladie, selon le retour sur investissement, les moyens n'y seront pas.

M. LEGA, membre de la CT.- Ne pourrait-on pas mettre une clause en disant qu'il y a une enveloppe budgétée sur le nombre de patients. Vous connaissez mieux que moi les modélisations et les calculs auxquels on participe, en disant : il y a 1 % qui va aller à la phase IV ?

M. COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Cela fait partie un peu de la démarche que nous essayons d'avoir en ce moment justement.

M. THIERRY, membre de la CT.- Il y a des pays qui financent des registres. Ce n'est pas évident que l'évaluation de la pertinence et de l'efficacité soit le métier de l'industriel.

M. COCHAT, Président.- Non, mais sa participation financière, oui.

M. THIERRY, membre de la CT.- Elle est prévue dans le cadre du PSICH, puisque les investissements auxquels il concourra seront tenus compte dans les compensations de chiffre d'affaires.

M. COCHAT, Président.- Oui, on verra.

Je vous propose de voter. Je crois qu'il n'y avait pas d'ISP. On était sur un SMR faible pour lequel se posait la question de passer à modéré selon vos choix, vos orientations. Il y avait une ASMR IV qu'on propose de ne pas modifier.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Pour compléter, on est bien dans les formes tardives de la maladie. C'est une réévaluation dans cette partie de l'indication, les formes tardives de la maladie.

M. COCHAT, Président.- OK. Elisabeth, on peut y aller.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Voulez-vous qu'on vote pour le maintien des conclusions précédentes où on grade tout de suite le SMR.

M. COCHAT, Président.- On va grader. Cela évitera deux votes.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On vote l'ISP ?

Un chef de projet pour la HAS.- Non, il n'y avait pas de demande.

M. COCHAT, Président.- C'est marqué dans les revendications : (ans ISP).

Un chef de projet pour la HAS.- Il n'y avait pas de demande non plus pour l'ASMR, c'était SMR et population cible, la réévaluation.

M. COCHAT, Président.- Tacitement, l'ASMR reste le même. On vote donc que le SMR.

M. CLANET, Vice-président.- On vote le maintien.

M. COCHAT, Président.- Cela m'ennuie de ne pas voter les deux. Parce que l'ISP, OK, l'ASMR, on peut au moins la confirmer et maintenue.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Que fait-on ?

M. COCHAT, Président.- Sophie me pose la question.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Réglementairement, je ne sais pas si on peut vraiment vu que c'est une réévaluation, sans avoir informé le laboratoire.

M. COCHAT, Président.- C'est vrai, donc on ne va voter que le SMR, c'est tranché.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 22 votants, 5 voix pour un SMR modéré et 17 voix pour un SMR faible.

M. COCHAT, Président.- Est-ce qu'on l'adopte sur table peut-être ?

M^{me} BROTONS, pour la HAS.- C'est une réévaluation, donc il n'y a pas d'urgence.

M. COCHAT, Président.- D'accord.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe ou l'exactitude des noms et termes suivants :

EGB, 22

Hans Van der Plug, 5, 7

hyper-sécaémie, 9

PMSI, 22

poolet, 5

protéomie, 14

PSICH, 23

RASH, 5

Viaanan, 18