



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1 décembre 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. Examen Réévaluation suite à résultats étude post-inscription : ALDURAZYME 100 U/ml (laronidase) (CT-19164) - SANOFI-AVENTIS FRANCE

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On passe à ALDURAZYME.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et concernant Jean-Pierre Salles, il n'y a pas de lien susceptible de le placer en situation de conflit d'intérêts.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Bonjour Jean-Pierre et merci de ta connexion. Nous allons évaluer le dossier ALDURAZYME. Je vais d'abord donner la parole à la chef de projet pour nous présenter le dossier, puis je te donnerai la parole.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous examinez une demande de réévaluation du SMR et de l'ASMR d'ALDURAZYME à base de laronidase, inscrit sur la liste des collectivités dans le traitement enzymatique substitutif à long terme chez les patients avec un diagnostic confirmé de mucopolysaccharidose de type I pour traiter les manifestations non-neurologiques de la maladie. La population cible de cette maladie est évaluée à 100 patients en France.

Je vous rappelle l'historique d'évaluation de ce médicament. La commission l'avait évalué une première fois en février 2004 et à l'époque, elle avait considéré que le SMR était important et qu'il apportait une amélioration du service médical rendu importante de niveau II dans la prise en charge thérapeutique de la maladie. La commission avait également demandé à obtenir les résultats des études complémentaires qui étaient demandées dans le cadre de l'AMM et souhaité la mise en place d'un suivi à long terme des patients traités par ce médicament. Lors de cette évaluation initiale en 2004, la commission avait évalué deux études, une phase 1, 2, qui portait sur dix patients et une phase 3 comparative versus placebo qui portait sur 45 patients. Le critère de jugement principal de cette étude était la variation de la capacité vitale forcée et la distance absolue parcourue pendant le test de marche de six minutes. Ces critères étaient évalués après 26 semaines de traitement.

La commission a revu ALDURAZYME en mars 2017 et à l'époque, elle avait maintenu le niveau initial, le SMR important avec un intérêt de santé publique, l'ASMR II. En 2017, la commission avait analysé la phase d'extension de l'étude de phase III comparative versus placebo. Elle avait constaté le maintien des réponses observées pendant la phase en double aveugle. Elle avait également examiné des données du registre international, mais elle avait noté que ces données ne permettaient pas d'identifier l'effet propre de laronidase compte tenu de la grande hétérogénéité des malades traités, non traités et des données manquantes. En 2017, la commission avait souhaité que des données concernant l'évolution clinique des patients traités par ALDURAZYME soient recueillies dans le cadre d'une cohorte française radicaux MPS I. Dans son avis de 2017, la commission recommandait également que tout moyen permettant l'administration d'ALDURAZYME à domicile soit mis en œuvre.

Dans le cadre de la demande que vous examinez, le laboratoire sollicite le maintien des niveaux actuels d'évaluation, à savoir un SMR important, une ASMR II et la reconnaissance d'un ISP. Cette demande se fonde sur de nouvelles données qui sont l'analyse de l'évolution clinique des patients de la cohorte française tirée du registre international de la maladie. Dans

le dossier du laboratoire, il y a également une analyse longitudinale d'une cohorte de patients traités dans le centre de Lyon et le laboratoire a également fourni des données d'analyse du PMSI qui porte sur la période 2014-2019.

Je laisse la parole à Jean-Pierre Salles.

M. le Pr SALLES.- Après cette introduction, pour remettre cette maladie dans le contexte, c'est une enzymopathie qui génère l'accumulation de glycosaminoglycanes dans différents organes multi-systémiques. Cette accumulation est délétère. Le problème de cette maladie, c'est qu'elle est une maladie génétique hétérogène. Il y a des formes, techniquement la Hurler, une maladie très catastrophique, mais il y a des formes intermédiaires qui sont la maladie de Hurler-Scheie, voire la maladie dite de Scheie qui est plutôt une maladie de rhumatologue d'adultes en tout cas qui se manifeste beaucoup plus tard dans l'évolution. On passe de formes très sévères qui engagent rapidement le pronostic vital des enfants très petits, à des maladies d'une morbidité très importante pour les formes intermédiaires et des formes atténuées.

Le problème est une accumulation au niveau des leucocytes. Le traitement potentiel, c'est l'importation de cellules hématopoïétiques avec ce que cela comporte de lourdeur, de risques et de difficultés en termes de compatibilité. C'est le traitement qui peut être réservé aux formes très sévères et précocement, puisque lorsqu'on a atteint, au-delà de l'âge de 2 ans, une certaine dégradation, en particulier au niveau neurologique puisque l'accumulation au niveau neurologique est extrêmement négative, on a une irréversibilité des lésions, donc la greffe est réservée aux formes très sévères qui peuvent être traitées précocement et récusées pour les formes modérées, compte tenu des risques qu'elle représente et de la gravité moins importante de la maladie.

C'est important de dire cela parce que tout ce qui a été dit sur le service médical rendu du traitement enzymatique substitutif tient compte du fait qu'il est efficace parce qu'il diminue les GAG de manière significative. C'est très clair. Il a un effet sur le plan périphérique sur les organes atteignables, mais sur le plan neurologique, comme dans beaucoup de ces enzymothérapies substitutives, en particulier pour la mucopolysaccharidose, on a une inefficacité relative pour ce qui est des dommages au niveau neurologique et cérébral, donc une certaine irréversibilité des lésions.

De ce fait, le traitement peut être proposé soit en péri-greffe avec un conditionnement pré-greffe pour ralentir l'évolution globalement, soit pour des formes inaccessibles à la greffe, mais pour lesquels, c'est le seul traitement alternatif à la greffe, soit pour des formes plus modérées, voire modérées et pour lesquelles on attend une efficacité importante. C'est ce qui a été analysé dans les premiers comptes rendus avec un service médical rendu indiscutable.

Le deuxième point très important avec les données que l'on examine maintenant, c'est que l'on a à peu près un recul de dix ans d'enzymothérapie depuis la validation du traitement. Ce qui nous aide beaucoup, en particulier à travers le réseau des maladies rares qui est spécifiquement français et national, il y a un registre international que le laboratoire GENZYME a mis en place, mais il est particulièrement conséquent au niveau français puisqu'on a des données de registre, en particulier depuis dix ans sous enzymothérapie, extrêmement précises. Dans le dossier, je pense que c'est vraiment à mettre en avant parce que comparatif.

Étant donné que l'on ne peut pas se passer de ce traitement qui est le seul accessible en dehors de la greffe, on ne peut pas avoir de placebo. On n'a guère que l'histoire naturelle.

Il est toujours difficile d'analyser une histoire naturelle qui est en train de progresser chez des patients qui sont traités puisqu'on n'a pas trop d'antériorité sur une histoire naturelle sans aucun traitement. Globalement, de l'analyse du dossier tel qu'il est rendu et l'analyse qui a été faite par le Docteur Buffon, une centaine de patients français sont inclus dans cette cohorte de suivi de manière variable quasiment depuis dix ans :

Il ressort des données importantes pour les formes relativement sévères :

- une stabilisation des lésions les plus dommageables, en particulier au niveau pulmonaire, et un maintien de la capacité vitale forcée ;
- au niveau cardiaque, l'atteinte sur les valves mitrales stabilisée ;
- au niveau de la fonctionnalité, c'est difficile de se faire une idée sur le plan des interventions chirurgicales lourdes, sur scoliose ou sur hanches :
 - les formes sévères de la maladie développent des lésions essentiellement cyphotiques et des scolioses plus modérées ;
 - cela dit, on voit qu'il y a des interventions chirurgicales, même sous enzymothérapie, mais la tendance est un effet moins délétère de l'évolution de la maladie, sous enzymothérapie par la ronidase ;
- sur le plan auditif également, il y a un certain nombre de morbidités stabilisées, voire diminuées en fonction de la gravité du stade de la maladie ;
- sur le plan de la mortalité il semble y avoir une tendance assez nette à la diminution de la mortalité.

Le problème, c'est que si on prend la mortalité non imputable à l'histoire naturelle, c'est difficile de se faire une idée, mais ce que l'on peut penser, c'est que ce qui est imputable à la maladie, en termes de mortalité, est relativement stabilisé. Pour les patients très graves, cela va avec une détérioration des fonctions cognitives. Ce n'est pas entièrement satisfaisant, mais il y a une tendance à la diminution de la mortalité pour les formes sévères, voire atténuées. Ce sont les sévères qui ont été récusés pour la greffe, puisque les autres sont traités par greffe.

Il y a également une analyse sur les paramètres de qualité de vie. Là aussi, on peut toujours se penser ce qu'on veut et relativiser les choses, mais il y a aussi une amélioration de la qualité de vie plus importante pour les patients moins sévères.

En termes de mobilité, sur le test des 6 000 marches ou d'autres paramètres d'activité, on a une positivité apparemment, d'après l'histoire naturelle, sur les patients traités par laronidase.

En synthèse de tout cela, même s'il est difficile de faire une analyse objective paramétrique comparative puisqu'on n'a pas d'autres éléments de traitement, on peut considérer que le

service médical rendu à partir de l'analyse de cette cohorte de patients extrêmement bien suivie et analysée, en particulier la cohorte française, une cohorte importante pour maladie rare, on peut considérer que le service médical rendu important est maintenu. Il faut, pour l'instant, maintenir les indications en l'état. C'est ce que je dirais.

Il me semble qu'il y avait une demande sur ce traitement qui se fait par perfusion plusieurs fois par semaine et pendant une durée assez longue, de pouvoir la faire en ambulatoire, en extra-hospitalier. Je pense que c'est une demande légitime qui majorait à la fois le poids du traitement et son poids pour les patients eux-mêmes. Quand on analyse les choses, on voit que ce traitement n'est pas dépourvu d'effets d'intolérance. Généralement, comme dans toutes ces enzymothérapies, ce sont des événements mineurs. Ce sont des intolérances locales, mais je pense que des phénomènes anaphylactiques ne peuvent pas être complètement exclus. Sur l'utilisation extrahospitalière, qui est souhaitable, je pense qu'il faudrait que l'on puisse fournir une étude d'impact dans la vie réelle à travers des hospitalisations à domicile encadrées, pour voir si cela est réellement faisable sans trop de risques pour les patients, en particulier les risques allergiques.

Globalement, le dossier est considéré comme positif sur le service médical rendu, qu'ils continuent l'analyse de la cohorte, en l'absence d'autres éléments qui pourraient être des traitements alternatifs et discuter de cette adaptation. Ce sont des hospitalisations répétées pour une demi-journée ou une journée. C'est très lourd pour la prise en charge malgré tout, surtout pour les enfants.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Pierre, quand tu dis « une utilisation assez longue », cela veut dire qu'on l'arrête quelquefois ou cela veut dire que c'est une utilisation à vie.

M. le Pr SALLES.- C'est une utilisation à vie, *a priori*. Les patients ont un suivi maintenant de dix ans, les plus anciens. On peut penser que si on arrête le traitement, on va se retrouver avec une accumulation de GAG et potentiellement des effets négatifs. On peut discuter en fonction des niveaux de sévérité. Est-ce qu'il faut alléger ? Ils sont toujours sur des protocoles assez standardisés. Peut-être faut-il envisager pour les formes plus légères, de suivre l'évolution des GAG pour diminuer les injections ? Ce sont des choses envisageables qui pourraient être proposées comme étude à partir du moment où on a une cohorte qui a déjà une antériorité de suivi et pour laquelle on pourrait voir, si alléger le traitement sur six mois ou un an, cela aurait un impact réellement délétère. Pour les formes graves, je pense que ce n'est pas très envisageable.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci, Jean-Pierre. Il y a une contribution d'association. Jean-Pierre.

M. le Dr THIERRY, pour la HAS.- C'est une contribution de Vaincre les maladies lysosomales. On en a vu une ce matin. Le déficit enzymatique, en fin de compte, c'est très proche, notamment sur la description du fardeau de la maladie : une maladie évolutive très hétérogène. On distingue bien les trois formes : Hurler, Hurler-Scheie et Scheie. Ils parlent surtout des formes graves et des formes intermédiaires. La dépendance progressive est importante. C'est à peu près la même description que celle du déficit de ce matin. Ils mettent plus en exergue la présence de douleurs extrêmement intenses qui peuvent durer de longs mois et années. Il y a le même impact sur la consommation de soins, notamment les chirurgies

répétitives, les neuroleptiques, le traitement de la douleur et les traitements symptomatiques, les nombreuses interventions paramédicales dans le temps. Il cite aussi le risque anesthésique puisqu'il y a des déformations également. Monsieur Salles a parlé de l'évolution de l'histoire naturelle avec la mortalité dans les deux formes, Hurler et Hurler-Scheie. L'environnement, l'impact sur la famille est extrêmement important. C'est la même chose que ce matin, avec une dépendance très forte, une impuissance des parents, une difficulté à faire prendre en charge les patients, quand ils vieillissent surtout. Le problème de la question des douleurs revient. Les parents se sentent impuissants.

Sur le traitement, c'est un peu plus positif sur les greffes de cellules souches hématopoïétiques à condition qu'elles soient faites en général avant l'âge de deux ans et demi. Ils citent une amélioration, sauf sur les atteintes ostéo-articulaires sévères, les problèmes ophtalmologiques et les déformations. Ils considèrent que la greffe fait passer de la forme Hurler à une forme Hurler Scheie sévère, avec une amélioration neurocognitive qui permet d'atteindre quelquefois un quasi-palier, mais il y a toujours les retentissements avec les dépressions. Ils citent également la prise d'anti-rejets et les effets secondaires.

Les attentes : l'ALDURAZyme serait positionné comme une alternative à la greffe dans les formes sévères. C'est une vraie alternative pour eux puisqu'ils ont des remontées des familles qui citent des améliorations assez rapides après l'initiation avec une diminution de la fatigue, des douleurs ostéoarticulaires, des infections ORL, la capacité respiratoire, une baisse du nombre de passages aux urgences et de traitements répétitifs, une baisse de l'antibiothérapie, un meilleur état général et une réduction des risques liés aux interventions chirurgicales. Il y aurait une amélioration sur la qualité de vie remontée par de nombreux parents.

Pour les formes plus modérées, la greffe de moelle n'est pas préconisée car trop risquée, donc l'ALDURAZyme est la seule possibilité d'un traitement spécifique. Initié suffisamment tôt, ils enregistrent un impact sur les atteintes cardiaques, respiratoires et les douleurs et disent que les patients vivent plus longtemps avec une préservation motrice très importante pour la qualité de vie des patients puisqu'ils peuvent continuer à se brosser les cheveux, à se laver et à lever les bras. On retrouve la demande pressante aux agences réglementaires pour modifier les conditions d'administration grâce à la rétrocession et avoir une administration à domicile.

Pour conclure, ils demandent de continuer à avoir accès à un médicament dans la stratégie de prise en charge de la maladie, avec un niveau d'ASMR permettant son accès de façon équitable sur l'ensemble du territoire national.

M. le Dr COCHAT, Président. - Merci Jean-Pierre. Jean-Christophe Mercier.

M. le Pr MERCIER. - Bonjour, Jean-Pierre. Merci pour ce que tu as dit, mais il y a quand même des choses qui me soucient. Tu as dit qu'il y avait une tendance que les choses s'améliorent, mais ce qui rend difficile les choses, c'est qu'il y a une forme très polymorphique de la maladie en fonction de sa gravité, puisqu'il y a les formes les plus précoces et les plus sévères qui finissent par décéder, celles qui sont caractéristiques de l'enfant qui évoluent vers l'adulte. Enfin, l'enzymothérapie ne passe pas la barrière méningée. On est dans un traitement systémique et non pas dans un traitement central.

Que cette commission reconnaisse ce service médical important, c'est sûr. D'un autre côté, il y a des choses tout à fait nouvelles. J'en veux pour preuve qu'un essai a été publié, dans le *New England* du 18 novembre, à propos de huit patients – ce n'est pas beaucoup, mais avec un recul de deux ans et demi – où le transfert de gènes par un antivirus permettait une transformation, y compris neurologique, avec seulement deux ans de recul. Cela permet d'envisager l'augmentation du service médical rendu de façon différente de celui que l'on envisageait.

Est-ce que tu pourrais nous faire des commentaires sur cette nouvelle approche ? Est-ce que cela peut changer dramatiquement la façon d'appréhender cette maladie ?

M. le Pr SALLES.- Je pense que tu as tout à fait raison. Cette maladie n'est pas unique. On a le même problème dans la maladie de Sanfilippe. L'approche, c'était l'administration de (inaudible son 12 – 00 :26 :14) ou par des antivirus qui (inaudible son 12 – 00 :26 :19). Ce sont des approches extrêmement prometteuses. S'il s'avère qu'elles ont une efficacité apparemment réelle et durable, on ne peut pas exclure que dans l'avenir, il n'y ait pas des alternatives. On ne peut pas considérer qu'à ce jour, ce soit une alternative réelle.

M. le Pr MERCIER.- Ce n'est peut-être pas établi, mais il y a vraiment une perspective.

M. le Pr SALLES.- Fort heureusement pour ce type de maladie. Je pense que pour le futur, il y a des perspectives réelles, en particulier pour les localisations neurologiques qui sont inatteignables par enzymothérapie traditionnelle. Il y a des perspectives. Ce qui est très important, c'est que l'on ait ces analyses de cohorte et d'évolution naturelle, y compris sous enzymothérapie traditionnelle. C'est vrai qu'on est un peu gêné. On a une histoire naturelle mais sous enzymothérapie. C'est un peu difficile. On a une stabilisation des lésions dans les formes intermédiaires, voire les formes très atténuées. C'est un élément favorable parce qu'on sait que ces maladies n'ont pas une tendance naturelle à s'améliorer, voire à se stabiliser, plutôt à se dégrader. On ne peut pas dire qu'on ait vraiment d'éléments comparatifs sans enzymothérapie parce que les cohortes réellement réalisées, on n'a que des papiers très anciens qui font un état de la maladie historique, mais sur la période où des traitements ont été possibles. Là, on est dans deux cas complètement différents : soit la greffe, soit l'enzymothérapie parce que la greffe n'est pas possible ou inutile.

En l'absence d'éléments comparatifs, c'est extrêmement important d'avoir ces cohortes bien constituées et bien réalisées parce que quand on aura de nouveaux traitements, on pourra comparer. On pourra voir, sur un, deux ans, la dégradation. Là, c'est vrai que sur le plan de l'évolution neurocognitive, ce n'est pas franchement convaincant. Il y a tellement de paramètres associés dans la qualité de vie, la douleur, l'impotence fonctionnelle, que c'est difficile d'analyser la qualité de vie sur le plan cognitif. Dans les formes les meilleures, on voit une stabilisation, c'est clair, mais les formes intermédiaires sont relativement inaccessibles à la détérioration neurologique.

Ce sera très important de continuer à analyser les cohortes, en particulier quand des traitements alternatifs seront proposés. Pour l'instant, je pense que l'on ne peut pas le dire. C'est un traitement alternatif qui est utilisable.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Pierre, même les greffes de moelle, on sait très bien que ce n'est pas toujours aussi efficace qu'on le souhaite sur les problèmes neurologiques. Qu'est-ce que cela donne dans le contexte de l'évolution neurologique chez les enfants greffés ? Est-ce qu'on a vraiment une évolution très favorable sur le plan neurologique ou une stabilisation ?

M. le Pr SALLES.- Honnêtement, notre collègue qui a fait la description du vécu des patients a évoqué ce point. La transplantation de moelle n'est pas d'une efficacité à 100 % pour ces formes catastrophiques, les formes en révélation très précoces, même greffées avant deux ans. D'abord, il n'y a pas beaucoup de patients qui permettent d'analyser les choses. Ce n'est pas une récupération d'une évolution neurologique et cognitive tout à fait normale. Il faut être honnête.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- (inaudible son 13 – 00 :00 :43). Nous allons discuter et voter.

Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Je voulais revenir sur la possibilité de traitement à domicile parce que j'ai vu une lettre dans *Molecular Genetics and Metabolism* sur 117 patients avec des traitements à domicile et des perfusions à domicile. Ils ne notent pas d'effets secondaires plus importants qu'en milieu hospitalier. Ils disent que c'est quelque chose de possible. Ma question était de savoir si chez des patients qui ont déjà été traités depuis quelque temps avec une très bonne tolérance, des accidents avaient été décrits au bout de quelques mois lors d'une perfusion. Est-ce que c'est quelque chose qui est connu ? Dans pas mal d'autres enzymothérapies dans d'autres indications, les traitements sont faits à domicile. Est-ce qu'on ne pourrait pas envisager d'étendre cette possibilité ?

M. le Pr SALLES.- Je pense que c'est quelque chose qui est souhaitable. Il faut arriver à cela. On a des données pour dire que, normalement, cela doit bien se passer. Les (son 13 – 00 :02 :21), théoriquement, on les a au démarrage. Il n'est jamais exclu, à la quinzième injection, que quelque chose se produise. Il ne faut pas complètement baisser la garde. Le problème, c'est qu'il y a un certain nombre de préconisations. Cela se ferait dans le cadre de la HAD parce que je ne vois pas le patient, contrairement à d'autres traitements où c'est le patient ou la famille qui gère, parce que là, pour faire une perfusion de deux heures, il faudrait rester dans un contexte infirmier de type HAD. Il suffit d'être averti que si un phénomène allergique se produisait, il faudrait mettre en œuvre ceci et ceci. Comme tu le dis, il y a peu de probabilité que cela se produise à distance, mais on ne sait jamais. C'est très souhaitable d'aller vers cela.

M. le P^r MERCIER.- Est-ce qu'il y a l'apparition d'anticorps dans le temps ? Est-ce que ces taux augmentent ou diminuent ? Est-ce qu'on a recherché des IGE ?

M. le Pr SALLES.- D'après ce que je me souviens du dossier, il n'y a pas assez d'anticorps, mais ils ne sont pas bloquants pour l'efficacité.

M. le P^r MERCIER.- Ni des IGE, parce que les accidents graves si apparaissent des anticorps.

M. le Pr SALLES.- Je ne saurais pas te dire. Il faudrait le revoir en profondeur.

M. le P^r MERCIER.- Ce serait intéressant de voir avec le laboratoire.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Madame la chef de projet, vous avez la réponse éventuellement ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Je regardais le RCP. Dans le profil de tolérance, il est dit qu'il y avait effectivement des réactions associées à la perfusion et que le nombre de ces réactions diminue au cours du temps. Sur les anticorps, je ne vois pas d'information tout de suite. Dans la surveillance de routine, il y a la surveillance de la formation d'anticorps IGE dirigé contre la laronidase. Cela fait partie de la surveillance.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Cela fait partie de la surveillance.

M^{me} KONE, pour la SEM.- C'est mis comme risque important identifié, risque important potentiel dans le PGR.

M. le Pr SALLES.- C'est clair que si on venait à une administration extra-hospitalière, il faudrait inclure ces préconisations et cette surveillance.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Très bien. Merci Jean-Pierre. Bonne soirée.

M. le Pr SALLES.- Merci à vous. Bonne soirée également.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Sophie, je te voyais hocher la tête quand il parlait du registre et de l'impossibilité d'avoir une comparaison.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Cela m'a amusée par rapport au topo de ce matin. Je me suis demandé pourquoi vous aviez demandé cette analyse et sur le registre. Qu'est-ce que l'on en attend par rapport à ce que vous avez donné comme SMR, ASMR, ISP ? Qu'est-ce que l'on attend aujourd'hui ? Qu'est-ce qu'on attendait de ces données pour modifier notre avis ? C'est dommage qu'on ne l'ait pas fait ce matin parce que c'est démonstratif.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- C'est démonstratif à la fois de dire, on a un registre de grande qualité, et à la fois de dire que cela nous servira pour comparer avec les thérapeutiques qui arrivent prochainement. C'est peut-être cela qu'on peut en attendre.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- *A minima*, c'était surtout en termes de tolérance, l'intérêt de ces registres. C'est s'assurer qu'il n'y a pas eu trop d'événements anaphylactiques ou que sais-je. Je pense que c'est important. Peut-être qu'il faut mettre aussi l'accent sur la qualité de vie, comme vous le mettez souvent en avant. Il faut peut-être profiter de ce registre pour avoir des informations sur le vécu des patients, etc., que sais-je, mais en termes d'efficacité proprement dite, en l'absence de comparaison, je ne sais pas ce que l'on en attend.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il y a d'abord Hugues, puis Jean-Christophe Mercier.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- On vient quasiment de répondre à ma question. Je voulais bien comprendre le contexte de cette réévaluation parce que cela n'a pas été rappelé ou alors j'ai zappé. C'est une réévaluation à la demande de la commission, à la suite d'éléments

nouveaux et pour réévaluer quoi ? Le SMR ? L'ASMR ? Est-ce que vous pouvez nous le rappeler ?

Un chef de projet, pour la HAS.- La demande, c'est une réévaluation du SMR et de l'ASMR à la demande de la commission. En 2017, la commission avait vu la phase d'extension de l'étude de phase 3 qui montrait un maintien des réponses observées pendant la phase en double aveugle. Il y avait également des données d'un registre international, mais la commission avait estimé que les données ne permettaient pas d'identifier l'effet propre de l'aronidase compte tenu de la grande hétérogénéité des malades traités et non traités et des données manquantes. Elle avait souhaité avoir des données de patients traités en France.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il faudrait peut-être mettre en avant le fait qu'on peut utiliser ces données de cohortes pour faire des études de facteurs pronostics des réponses. Si tout le monde n'en bénéficie pas, est-ce qu'il ne faut pas modéliser l'hétérogénéité des réponses en fonction des profils de patients ? Après, tout, cela peut avoir un intérêt pour mieux cibler l'intérêt de ces thérapeutiques.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Hugues, tu as eu la réponse à ta question ?

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Oui, mais ce n'est pas très clair de savoir comment répondre à ces questions que se posait la commission en 2017.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe

M. le P^r MERCIER.- je voulais faire une remarque sur le niveau d'ASMR qui est actuellement une ASMR II, c'est-à-dire quelque chose de considérable alors que le pronostic minimum neurologique n'est pas significativement impacté par l'enzymothérapie. De surcroît, les réponses de notre ami Jean-Pierre ont été un peu évasives en disant : « Il semblerait qu'il y ait une tendance à... » Ce n'étaient pas des chiffres. L'observatoire ou tout au moins ce registre ne permet en aucun cas d'évaluer l'efficacité de ce médicament. Il se trouve qu'il y a peut-être de nouvelles perspectives qui sont en train de se profiler. Si véritablement le transfert de gènes par l'antivirus permettait de donner ou de conforter les résultats actuellement rapportés de façon préliminaire, il serait clair qu'on serait plutôt dans une ASMR de niveau II qui permettrait de passer plutôt vers le bas en type d'ASMR, l'enzymothérapie de niveau IV, voire de niveau V, je ne sais, mais en tout cas, sûrement pas le niveau II. C'était ma réflexion.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci Jean-Christophe. Je vous propose que l'on vote. Nous avons réfléchi et discuté hier au niveau du bureau. Il y a deux façons de voir les choses. La première est de dire par rapport à la demande de 2017, on n'a pas d'élément supplémentaire pour modifier ce qui avait été acté en 2017 et l'évaluation qui avait été faite dix ans auparavant. L'autre possibilité est de dire que vis-à-vis des données que nous avons aujourd'hui qui n'ont pas changé par rapport à 2017, on considère qu'il faut modifier, donc modifier l'ASMR. Nous avons considéré dans le Bureau qu'il n'y avait pas de raison de changer l'évaluation précédente et de rester sur ce qui avait été proposé par la CT en 2017, puisque rien ne venait modifier, de manière fondamentale, la situation de l'évaluation.

Il y a le deuxième point, mais on en discutera peut-être après, c'est : Est-ce que nous avons les moyens de demander une sortie de la réserve hospitalière et d'envisager de faire une

(inaudible son 13 – 00 :12 :28). Je ne sais pas à qui il faut le demander. Est-ce que c'est à l'ANSM ?

M^{me} KONE.- A l'ANSM, effectivement.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- On peut proposer de faire une demande à l'ANSM.

M^{me} KONE.- Effectivement, suite au Bureau, on avait interrogé l'ANSM et ils nous ont confirmés. Je ne sais pas Jacqueline Haddad est là.

M^{me} HADDAD.- Vous nous avez interrogés et nous vous avons précisé que l'examen était en cours chez nous.

M^{me} KONE, pour la SEM.- Il y a une évaluation de la modification des conditions de prescription et délivrance puisque, actuellement, c'est réservé à l'usage hospitalier. Le laboratoire a fait la démarche de demander, auprès de l'ANSM, une modification de ces conditions. C'est en cours d'évaluation.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Je vais vous proposer de voter le maintien ou pas maintien. S'il n'y a pas maintenant, nous réévaluerons le contenu de l'évaluation précédente.

Elisabeth, si vous êtes d'accord, maintien ou pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 13 voix pour le maintien des conclusions précédentes, 5 voix contre le maintien des conclusions précédentes et 3 abstentions. C'est le maintien des conclusions.

Une chef de projet, pour la HAS.- Vous souhaitez adopter sur table ?

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Adopté sur table si c'est d'accord.

En ce qui concerne le passage éventuel à domicile, lorsque vous aurez pris la décision, est-ce que vous pourrez nous tenir informés de savoir ce que vous avez décidé ?

M^{me} HADDAD.- Dès que j'ai la réponse, oui, je ferai passer le message à la Direction en charge du produit pour vous fournir l'information le plus tôt possible.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Merci beaucoup.