



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 08 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. VOXZOGO – Examen – Inscription (CT)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n’y a pas de déport. Concernant Marjolaine Willems, il n’a pas été identifié de lien d’intérêt.

(Madame Marjolaine Willems rejoint la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour Madame Willems, merci de vous joindre à nous et de nous consacrer un peu de temps pour l’achondroplasie. Nous allons aujourd’hui voir VOXZOGO sous deux aspects différents. Nous aurons un premier examen dans le cadre du droit commun avec des indications et des tranches d’âges qui sont un peu différentes du dossier que nous verrons ensuite dans le cadre de l’accès précoce. Nous allons commencer par la présentation par notre chef de projet et nous vous donnerons ensuite la parole ainsi qu’au Professeur Sylvie Chevret pour la méthodologie.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd’hui la demande d’inscription, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités, de la spécialité VOXZOGO, 0,4 milligramme, 0,56 milligramme et 1,2 milligramme en solution pour injection, qui a obtenu une AMM le 26 août 2021 dans le traitement de l’achondroplasie chez les patients âgés de 2 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Le diagnostic d’achondroplasie doit être confirmé par un dépistage génétique approprié.

Le laboratoire sollicite l’inscription de VOXZOGO dans cette indication de l’AMM. Il est à noter qu’en parallèle, le laboratoire a déposé une demande d’accès précoce dans une population plus restreinte que celle de l’AMM, à savoir chez les patients de 5 ans et plus. Comme indiqué par Monsieur Cochat, ce dossier vous sera présenté juste après cet examen de demande d’inscription en droit commun.

Actuellement, VOXZOGO est disponible dans le cadre d’une ATU de cohorte dans une indication identique à celle sollicitée pour l’accès précoce, à savoir uniquement chez les patients de 5 ans et plus. Pour information, à la date du 8 novembre, 23 patients étaient inclus dans l’ATU. Le principe actif de VOXZOGO est le vosoritide. C’est un peptide natriurétique de type C modifié. Il est à noter que ce médicament s’administre sous forme d’une injection sous-cutanée quotidienne.

Cette demande d’inscription repose essentiellement sur les données issues de deux études cliniques multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, qui avaient pour objectif principal d’évaluer l’efficacité et la sécurité du vosoritide après 52 semaines de traitement et de leur phase de suivi non comparative.

Pour ce dossier, une contribution de patients a été déposée. Nous avons sollicité l’expertise du Docteur Marjolaine Willems et du Professeur Sylvie Chevret.

Je vous propose un bref résumé des données avant de passer la parole aux experts. Nous avons eu d’abord une étude pivot de phase 3 qui a inclus 121 enfants âgés de plus de 5 ans. Le critère de jugement principal était la variation par rapport à l’inclusion de la vitesse de

croissance annualisée, qui était mesurée à 52 semaines, et la supériorité du vosoritide a été démontrée avec une différence moyenne entre les groupes de 1,57 centimètre par an.

La supériorité du vosoritide a également été démontrée sur le Z-score de la taille en tant que critère secondaire hiérarchisé avec une différence de +0,28 SDS, également en faveur du vosoritide. Néanmoins, aucune différence n'a été observée entre les deux groupes sur le deuxième critère de jugement secondaire hiérarchisé qui était la variation moyenne du ratio des membres supérieurs et inférieurs. Quant à la qualité de vie des patients, elle a été évaluée en tant que critère secondaire exploratoire, et ne permet donc aucune conclusion.

Il est à noter que le laboratoire a également présenté, pour ces patients de 5 ans et plus, une étude de phase 2 de recherche de dose ainsi que des analyses comparatives qui visaient à évaluer la durabilité de l'effet à 5 ans du traitement, qui seront commentées par le Professeur Sylvie Chevret.

Concernant les enfants plus jeunes, de 2 à 5 ans, le laboratoire a déposé les résultats intermédiaires descriptifs d'une étude pivot de phase 2 ayant inclus des nourrissons et des enfants de moins de 5 ans. Seules les données portant sur 4 enfants âgés de 2 à 5 ans, puisque c'est la population correspondant à celle de l'AMM, sont actuellement disponibles. Le critère de jugement principal était la variation du Z-score de la taille par rapport à l'inclusion. Sur ces 4 enfants sentinelles de 2 à 5 ans, la variation moyenne de ce Z-score a été de +0,34 SDS à 52 semaines.

S'agissant des critères secondaires de jugement, à 52 semaines il a été observé chez ces 4 patients d'intérêt une variation moyenne de la vitesse de croissance annualisée de +0,57 centimètre par an. Ces 4 patients ont poursuivi le traitement dans le cadre de la phase d'extension, avec des données à 78 semaines pour tous les patients et des données à 104 semaines pour 3 de ces 4 patients.

Concernant la tolérance, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients de plus de 5 ans étaient des réactions au site d'injection pour 85 %, des vomissements pour 27 %, et une diminution de la pression artérielle. Le profil de tolérance chez les enfants plus jeunes, de 2 à moins de 5 ans, est apparu similaire. Il est à noter qu'aucun risque important identifié au potentiel n'est mentionné dans le PGR.

Sur la base de toutes ces données, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR de niveau III dans la stratégie. Il ne sollicite pas d'intérêt de santé publique et il estime la population cible entre 170 et 227 patients. J'en ai terminé, je laisse donc la parole aux experts.

Pierre Cochat, Président. - Merci. Madame Willems ?

Marjolaine Willems. - Je vais commencer ce rapport d'expertise par de brefs rappels concernant la pathologie visée.

L'achondroplasie est la forme la plus courante de chondrodysplasie. Il s'agit néanmoins d'une maladie très rare puisqu'elle a une incidence évaluée d'environ 1 sur 25 000 naissances avec

une incidence qui est susceptible d'augmenter dans les années à venir compte tenu du recul de l'âge paternel. Elle concerne environ 20 à 30 naissances par an en France.

C'est une pathologie extrêmement visible et bien connue du grand public, puisqu'elle se manifeste principalement par une petite disproportionnée à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte, avec une taille finale évaluée à 124 centimètres pour les femmes et 130 centimètres pour les hommes.

Néanmoins, c'est également une pathologie systémique qui va être grevée de multiples complications dès la petite enfance et qui se poursuivent durant toute la vie. Ce sont des complications qui vont d'abord être orthopédiques, avec dans la petite enfance un genu varum, une cyphose dorsolombaire, et à l'âge adulte une arthrose précoce et un canal lombaire étroit. Il y a des complications neurologiques qui sont très importantes dans les premières années de vie du fait d'un risque de sténose du foramen magnum, de signes pyramidaux, et à l'âge adulte, avec des douleurs neurogènes, un canal cervical étroit ou lombaire étroit qui sont fréquents.

Il y a des complications ORL, avec dans la petite enfance des risques importants d'apnée du sommeil obstructive du fait d'une hypertrophie adénoïde amygdalienne et d'infections répétées du fait de l'hypoplasie de la partie moyenne de visage, et à l'âge adulte, une surdité évolutive possible.

Il y a des complications métaboliques et cardiovasculaires qui sont extrêmement fréquentes à l'âge adulte avec une obésité qui est quasiment systématique, un risque d'hypertension, et au total, un risque augmenté de décès dans les premières années de vie, qui est maintenant palliée par la prise en charge multidisciplinaire qui est tout à fait bien codifiée depuis une dizaine d'années en France notamment et qui aboutissait également à environ 10 années de vie perdues évaluées pour les patients.

Il s'agit d'un handicap complexe que l'on ne peut pas résumer à une simple petite taille, pour lequel nous disposons actuellement d'un traitement palliatif uniquement. J'en reparlerai brièvement plus tard, mais le traitement par hormone de croissance s'est avéré inefficace, et le traitement palliatif orthopédique, qui est la chirurgie d'allongement de membres, est une solution exceptionnelle envisagée par très peu de patients du fait des risques et des complications notables.

Depuis une quinzaine d'années, il y a une très nette amélioration de la morbidité. Nous n'avons pas de chiffres très récents, mais c'est vrai que la qualité de vie s'est améliorée, mais au prix d'un suivi très lourd, et une reconnaissance du handicap qui pose toujours problème, notamment au niveau de la Sécurité sociale et de la MDPH.

L'analyse critique des données présentées a déjà été partiellement effectuée. Pour moi, la qualité méthodologique des études rapportées dans le dossier est globalement satisfaisante. C'est-à-dire que les indications, la posologie et la durée de traitement dans les études présentées sont celles prévues par l'AMM. Pour les études concernant les patients âgés de 2 à 5 ans, et pour celles qui concernent les patients plus âgés, la dose est de 15 microgrammes par kilogramme en une injection par jour, avec une poursuite du traitement prévue jusqu'à la fin de la croissance, donc les épiphyses soudées.

La population étudiée est représentative des malades vus dans la pratique. Les critères de diagnostic sont conformes et adaptés à la pratique. Le diagnostic aujourd'hui est posé le plus souvent très précocement, en anténatal ou à la naissance, et plus rarement plus tardivement sur des critères cliniques, mais avec une confirmation moléculaire qui est dorénavant assez systématique dans l'optique de la confirmation de diagnostic vis-à-vis de diagnostics différentiels, d'une documentation pour conseil génétique ou dans la perspective d'accès à des traitements ciblés, comme le vosoritide ou des études cliniques.

Le comparateur est un placebo. Il s'agit de la référence. Il n'y a pas actuellement de traitement de référence pour la prise en charge du déficit statural de l'achondroplasie. Comme je vous l'ai dit, le traitement par hormone de croissance n'a pas fait la preuve d'une efficacité. Les critères principaux sont conformes aux objectifs principaux proposés pour chaque étude. Les études de phase 2 sont centrées en premier lieu sur la tolérance et celles de phase 3 sur l'efficacité. Il est à noter qu'il existe plusieurs objectifs principaux, et de ce fait plusieurs critères principaux, pour trois des études de phase 2. On peut donc se poser la question de la validité de plusieurs objectifs principaux alors qu'on aurait pu les conserver en secondaires.

Les points spécifiques méthodologiques que je voulais discuter sont les suivants. Tous les patients inclus dans l'une des trois études de phase 2 ou 3 avaient été initialement inclus dans l'étude observationnelle 111-901 pendant au moins 6 mois. C'est vrai que ce délai est court, mais cette période nous paraît satisfaisante compte tenu de la cohérence avec les données publiées sur la croissance dans les études récentes, c'est-à-dire que l'histoire naturelle de l'achondroplasie est déjà antérieurement correctement décrite. Ce sont des données sur la croissance réactualisées. On dispose maintenant de courbes actualisées qui ont été publiées dans les cinq dernières années.

Dans l'étude de phase 3, l'étude de phase 3 a prouvé l'efficacité sur le gain statural avec une efficacité de +1,57 centimètre par an. L'âge médian des patients en recrutement n'était pas exactement similaire puisque les patients dans le groupe vosoritide étaient âgés en moyenne de 7,78 ans, et ceux du groupe placebo de 9,31 ans, avec une proportion de patients âgés entre 5 et 7 ans supérieure dans le groupe vosoritide par rapport au groupe placebo, avec 51 % versus 39 %.

Il faut savoir que la vitesse de croissance diminue lentement de manière physiologique chez tout enfant, mais également chez les achondroplasies durant l'enfance, pour augmenter à nouveau au moment de la puberté, avec une allure de la croissance quasiment linéaire entre 2 ans et la puberté, avec un petit ralentissement toutefois. Cette vitesse de croissance au baseline est effectivement légèrement supérieure à 7,78 ans versus 9,31 ans au moment de l'initiation du traitement, mais les enfants du groupe placebo sont plus susceptibles de retarder leur puberté durant le traitement que le groupe traité, et la croissance en période péripubertaire, à partir de 10 ans, est notablement plus véloce que la croissance en période prépubertaire.

Le pic de croissance pubertaire chez les achondroplasies est décrit entre 11 et 12 ans chez les filles et entre 13 et 14 ans chez les garçons. Au total, cette différence, pour moi, ne risque a priori pas de créer un avantage artificiel au profit du traitement. S'il en crée un, ce serait plutôt au détriment du traitement.

Je passe à la discussion sur les avantages et les inconvénients du vosoritide. Quel est l'apport du médicament ? Je vous l'ai dit, aujourd'hui la prise en charge de l'achondroplasie est multidisciplinaire, elle fait appel aux généticiens, pédiatres, neurochirurgiens, orthopédistes, ORL, pneumologues, et sur le plan paramédical à de nombreux spécialistes, kinésithérapeutes, orthophonistes, psychomotriciens, ergothérapeutes, diététiciens ou psychologues. La plupart des patients sont référés au niveau d'un centre de référence ou d'un centre de compétence de la filière maladies rares OSCAR, qui dispose d'une organisation dédiée, ce qui a permis considérablement d'améliorer la prise en charge globale et de réduire les inégalités territoriales pour cette prise en charge.

Je vais mentionner simplement le traitement alternatif palliatif de la petite taille qui était actuellement envisagé. C'était la technique d'allongement de membres, qui en France n'est habituellement envisagée qu'exceptionnellement après très forte demande du patient et après la fin de la croissance. Il faut savoir que d'autres pays la pratiquent dès l'âge de 5 ans, mais ce n'est absolument pas fait en France. Elle est prise en charge par la Sécurité sociale. Deux techniques sont proposées.

La technique classique est celle du fixateur externe, qui va nécessiter une absence d'appui pendant toute la durée de l'allongement, c'est-à-dire un mois par centimètre. Le taux de complications est de 100 %, avec des infections systématisées, une raideur articulaire d'au moins 20 %, des douleurs pendant la phase d'allongement et en fin d'allongement et un risque de fracture avec fragilité osseuse induite. L'allongement maximal habituel en France est de 7 centimètres par segment osseux, donc on peut espérer environ 14 centimètres d'allongement au total, mais d'autres pays pratiquent des allongements plus importants.

Les chirurgiens orthopédistes que j'ai consultés à ce sujet, dont il existe un nombre très restreint qui pratiquent ce type d'allongement, me confirment que dans le cas de l'achondroplasie on a un taux de complications qui est supérieur. C'est vraiment une alternative très peu effectuée en France. Il y a très peu d'actes pratiqués, compte tenu de la lourdeur et du taux de complications très élevé. Je ne détaillerai pas toutes les autres prises en charge.

Le vosoritide apparaît comme une nouvelle modalité de prise en charge qui apporte un changement substantiel au patient en termes d'efficacité, avec un bénéfice qui est prouvé sur le gain statural annuel pour les enfants de plus de 5 ans uniquement, à l'heure actuelle, à +1,57 centimètre par an. Pour les enfants âgés de moins de 5 ans, on peut parler d'un bénéfice potentiel qui paraît fort probable, compte tenu d'une part de la physiologie de la croissance qui est similaire entre 2 ans et 5 ans et entre 5 et 10 ans, où l'on a passé la toute petite enfance et où l'on n'est pas encore à l'âge pubertaire. C'est une physiologie qui est similaire. Il est à noter par exemple, pour les enfants qui sont traités pour un déficit par hormones de croissance, que les doses sont similaires entre 2 ans et la puberté, et vont augmenter pendant la puberté. D'autre part, la physiopathologie de l'achondroplasie est commune et constante également durant toute l'enfance pour l'achondroplasie par hyperactivation de FGFR3, donc c'est vrai que cette efficacité pour la tranche d'âge de 2 à 5 ans n'est pas prouvée, mais elle est fort probable.

À l'heure actuelle, il n'y a pas de changement substantiel en termes de qualité de vie et d'autres paramètres indicateurs de morbidité en dehors d'un impact positif sur la

disproportion qui a été prouvée et publiée dans l'étude d'extension 111-302. Pour les patients de plus de 5 ans qui ont été traités pendant 2 ans, on avait une modification de la disproportion avec une amélioration des ratios entre segments supérieurs et segments inférieurs, et cela a été publié en août dans *Genetics in Medicine*.

L'analyse des autres éléments que la taille sont encore en cours d'étude ou en cours de planification. Il est à signaler également la publication d'un projet pour les enfants très jeunes pour évaluer l'impact sur la sténose du foramen magnum, qui serait une étude ciblée uniquement sur ce paramètre comme objectif principal. Certains de ces éléments sont susceptibles de ne pouvoir être mis en évidence qu'à très long terme, c'est-à-dire éventuellement à l'âge adulte après de nombreuses années de traitement.

Les effets qui me paraissent intéressants à évaluer au cours de la petite enfance sont :

- les effets sur le tonus, puisqu'on sait que l'on a une hypotonie ;
- les apnées centrales et obstructives ;
- les événements infectieux et ORL, et du coup les chirurgies qui en découlent ;
- la sténose du foramen magnum ;
- la cyphose ;
- les anomalies des extrémités.

Les effets à évaluer à très long terme, c'est-à-dire à l'âge adulte, sont :

- l'impact des complications ORL, la survenue d'une surdité à l'âge adulte ;
- les complications gynécologiques, puisqu'à l'heure actuelle on sait que toutes les femmes achondroplases doivent accoucher par césarienne avec un risque d'accouchement prématuré très important ;
- les apnées du sommeil à l'âge adulte ;
- le canal lombaire étroit, qui est une complication quasiment systématique ;
- l'affection articulaire évolutive avec l'arthrose.

Ses effets potentiellement bénéfiques, qui ne sont pour l'instant absolument pas prouvés à long terme, seraient tout à fait susceptibles de modifier significativement la prise en charge des patients en l'allégeant substantiellement.

Il y a un point important, qui est la tolérance. La tolérance paraît globalement satisfaisante puisqu'on a un taux d'effets indésirables de grade 3 qui est d'environ 5 % dans l'ensemble de la population traitée, avec deux tiers des patients qui ont interrompu le traitement de ce fait. Dans l'étude 111-301 contrôlée, on avait une incidence d'effets indésirables et d'effets indésirables graves qui était similaire dans les groupes traité et placebo, avec une absence d'effets indésirables graves liés au traitement, et une différence de taux d'effets indésirables

qui concernait majoritairement les réactions inflammatoires d'hypersensibilité au point d'injection, et qui restent, pour la plupart, bénins.

Les effets secondaires de grade 3 ou plus rapportés faisaient pour la plupart partie de complications attendues de la pathologie elle-même, c'est-à-dire des sténoses du foramen magnum notamment, ou des complications des pathologies de l'enfance habituelles, comme la gastroentérite ou l'appendicite, et donc sans lien établi avec la prise du médicament.

Il est à noter, dans les études qui concernent les enfants de plus de 5 ans et qui sont maintenant publiées, la survenue d'événements biologiques anormaux qui était similaire dans les deux groupes, placebo et traité. Toutefois, il me semble très important de souligner que le nombre de patients traités est aujourd'hui très limité, avec moins de 200 patients, et 255 patients-années, et qu'il a été signalé toutefois et publié dans le New England un cas de cytolyse qui a conduit à l'arrêt du traitement. C'est signalé uniquement dans le compte rendu dans les supplementary data, et je trouve cela un peu dommage.

Il y a eu une biopsie hépatique pour ce patient, et il est simplement conclu qu'un expert extérieur conclut à la possibilité d'une atteinte infectieuse qui n'aurait pas de rapport, mais en tout cas il n'y a rien de prouvé et il n'est pas mentionné quelle est l'évolution de ce patient après l'arrêt du traitement. Cela pose donc question, d'autant plus qu'il est également rapporté une immunisation, qui est un peu attendue, avec des anticorps dont certains sont bloquants, sans effet direct en lien avec cette immunisation rapportée, mais qui peuvent poser question à long terme, et surtout qui peuvent poser question si l'on élargit la prescription à un très grand nombre de patients avec la survenue d'effets indésirables possibles liés à cette immunisation.

Par ailleurs, l'hypotension est très fréquente, et c'est attendu compte tenu du mécanisme d'action du médicament, avec un taux d'environ 11 %. Cela mérite d'être surveillé.

Il est à signaler également que l'administration du traitement n'est pas simple. Elle est susceptible d'être problématique pour certaines familles puisqu'il est nécessaire de reconstituer le traitement puis d'effectuer l'injection du produit. Il est possible que certaines familles demandent à solliciter la présence de soins infirmiers à domicile.

En conclusion, l'efficacité du traitement semble prouvée, mais je souligne la nécessité d'une surveillance du traitement compte tenu des effets secondaires possibles avec une prescription qui doit rester encadrée et soumise à la réalisation d'un suivi rapproché.

Concernant les modalités de prescription et de suivi que nous proposons, il faut savoir que le suivi proposé recouvre partiellement le suivi multidisciplinaire, donc il peut apparaître lourd, mais il faut savoir que ce suivi est déjà lourd pour les patients non traités et qu'il est d'ores et déjà conseillé dans le cadre de la pathologie. La prescription doit rester uniquement hospitalière, au sein d'un centre de compétence ou d'un centre de référence maladies osseuses constitutionnelles, en sachant que l'immense majorité des patients, notamment en âge pédiatrique, sont déjà bien suivis dans ces centres-là, donc il ne s'agit pas d'une contrainte supplémentaire.

Pour les patients âgés de 2 à 5 ans, compte tenu de l'absence de données suffisantes concernant la sécurité du médicament, même si sur la petite cohorte on a des effets similaires, l'administration dans le cadre de l'AMM, pour moi, devrait être soumise à un suivi similaire à celui proposé dans les études qui sont actuellement en cours. Je propose donc :

- un examen clinique général avec des mesures anthropométriques à l'instauration du traitement, puis à 1 mois, 3 mois, 6 mois, 12 mois puis tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 5 ans ;
- un examen clinique orthopédique annuel avec réalisation de radiographies avant traitement, puis à l'âge de 5 ans et à la fin de la période de traitement ;
- des radiographies supplémentaires en fonction, orientées uniquement par l'examen clinique ;
- une prise de la tension artérielle systématique avant l'instauration du traitement puis à 1 semaine, 1 mois, et mensuelle la première année puis trimestrielle jusqu'à l'âge de 5 ans, puis annuelle par la suite ;
- un suivi biologique avant instauration du traitement puis tous les 6 mois la première année, puis annuel ;
- un suivi cardiologique ;
- une polysomnographie qui doit rester annuelle jusqu'à l'âge de 5 ans puis tous les 2 ans ;
- un examen clinique annuel avec audiométrie pour l'ORL.

Comme je vous le disais, pour les patients de plus de 5 ans, je propose un suivi légèrement allégé dont nous pourrions parler lors de la seconde présentation.

La population cible est l'ensemble des enfants n'ayant pas terminé leur croissance et susceptibles de tirer un bénéfice du traitement, mais naturellement, le gain statural total sera plus élevé et donc cliniquement pertinent et significatif chez les enfants qui auront débuté le traitement plus tôt. En outre, les autres effets bénéfiques potentiels pourraient également être plus importants chez les patients traités plus jeunes, notamment les bénéfices attendus pour les apnées du sommeil, la sténose du foramen magnum qui survient dans la petite enfance jusqu'à 5 ans, la disproportion, les douleurs articulaires, la scoliose, le genu varum et le canal lombaire étroit à l'adolescence et à l'âge adulte.

Il est à noter que l'étude 111-301 a spécifié des résultats stratifiés par classe d'âge et par stade de développement pubertaire. Ce n'était pas un objectif déterminé à l'avance, mais qui a été analysé secondairement. Cette étude par sous-groupe ne montrait pas de bénéfice statistiquement significatif, avec un intervalle de confiance large et une borne inférieure qui était négative, chez les patients de plus de 11 ans, avec un gain de 0,77 centimètre par an du roboritide.

Cette absence de bénéfice concernait plus particulièrement les garçons qui avaient débuté leur puberté. C'est-à-dire que dans le sous-groupe des filles qui avaient débuté la puberté, on obtenait un résultat qui était significatif.

Les données issues des études 111-206 et 111-208, donc des enfants de moins de 5 ans, sont insuffisantes à l'heure actuelle pour en tirer directement des conclusions sur l'efficacité de la tolérance dans la population, mais l'extrapolation des résultats positifs à cette population

repose sur les données issues des études effectuées chez les enfants plus âgés et qui ont la caractéristique commune d'être en âge pédiatrique, et donc comme je vous le disais qui ont une physiologie de la croissance similaire et une physiopathologie de l'achondroplasie qui reste constante au cours de l'enfance.

Concernant le nombre de patients qui souhaiteraient bénéficier du traitement dans le cadre de l'AMM, il faut savoir que les familles sont très en demande, je pense que vous l'écoutez par la suite, mais cela ne concerne pas l'ensemble des familles de patients achondroplasies. Certains vivent mieux que d'autres la pathologie et le déficit statural et ne souhaitent pas que leur enfant soit traité. Cette estimation donne une fourchette un peu large, mais on peut estimer globalement que dans le cadre de l'AMM, la prescription pourrait concerner environ 100 à 250 enfants âgés de plus de 5 ans, et entre 20 et 50 enfants âgés de 2 à 5 ans sur le territoire français.

En conclusion, l'apport thérapeutique du vosoritide paraît établi pour les enfants âgés de plus de 5 ans, avec un gain moyen significatif et cliniquement significatif, de 1,57 centimètre par an. Si l'on envisage un traitement prolongé et très précoce, on aurait des patients qui pourraient affleurer la courbe inférieure de normale, c'est-à-dire le -2 DS de la population, avec quelque chose qui serait susceptible de modifier très positivement et significativement leur pronostic statural, mais si l'on tient compte également de potentiels autres effets bénéfiques pour lesquels nous disposons de données extrêmement restreintes, puisque nous avons simplement une amélioration à deux ans de la disproportion, on pourrait espérer une amélioration significative du pronostic global de la pathologie.

Ce qui reste à préciser, ce sont justement ces effets potentiels bénéfiques supplémentaires, mais malheureusement les premiers patients étant traités seulement depuis 2014, il est un peu tôt pour pouvoir les documenter. Il me semble très important, compte tenu de l'insuffisance de nos données et du nombre de patients inclus dans les études jusqu'à présent restreint, de maintenir une surveillance très rapprochée de la prescription et de la tolérance.

Comme je vous le disais, la demande évaluée concerne, je pense, entre 100 et 250 patients de plus de 5 ans et entre 20 et 50 patients âgés de 2 à 5 ans.

Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président. - Merci beaucoup. Je passe la parole à Sylvie Chevret.

Sylvie Chevret, membre de la CT. - Bonjour. Je ne vais pas ajouter grand-chose, puisque c'est un dossier qui était complet, et par rapport à ce que l'on voit parfois avec des dossiers très pauvres, celui-ci est riche en plans de développement. C'est un plan de développement qui a commencé en 2012, avec une étude observationnelle qui visait à mesurer l'évolution de la croissance de ces enfants.

C'est d'ailleurs une question que je voudrais poser à l'expert avant de commencer. Ce qui m'a frappée, c'est qu'on a l'impression que le seul objectif du traitement est de jouer sur le nanisme, un peu sur la dysmorphie avec le rapport segments supérieurs sur segments inférieurs, mais je me suis demandée si l'effet de ce médicament pouvait jouer sur les complications que vous avez listées. Sont-elles liées uniquement à cette dysmorphie ? Je ne

suis pas sûre d'avoir bien compris la relation de dépendance qu'il pouvait y avoir entre les troubles de croissance, donc le nanisme dysmorphique proprement dit, et toutes les autres complications dont vous avez parlé, notamment cardiovasculaires et autres.

Marjolaine Willems.- Par exemple, en ce qui concerne les complications ORL, on a très nettement une anomalie de la morphologie du visage, des fosses nasales, qui est responsable en grande partie des apnées obstructives.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Là, en définitive, ils ne s'intéressent qu'à la croissance des membres. Non ?

Marjolaine Willems.- Effectivement, ce que je vous disais c'est qu'à l'heure actuelle on a des résultats uniquement pour le critère qui est le plus simple à évaluer, qui est celui de la croissance et de la disproportion. Il est à noter que la disproportion est quelque chose qui a un impact extrêmement important en plus de la petite taille pour les gestes de la vie quotidienne, parce que les membres supérieurs sont très affectés. Ils ont une envergure restreinte et il y a certains gestes simples comme la toilette ou le fait d'aller aux toilettes qui peuvent être très compliqué pour certains patients, donc une amélioration de la disproportion est un critère extrêmement pertinent, qui a un bénéfice sur la qualité de vie qui serait notable.

Après, je vous disais qu'une étude était prévue justement pour évaluer l'impact du vosoritide sur la sténose du foramen magnum, qui est une complication très précoce et grave, et qui implique un suivi très rapproché dans les premières années. Ce n'est pas lié directement au problème de taille, mais c'est lié à l'anomalie constitutive du FGFR3 qui est responsable de la sténose, d'une hydrocéphalie, etc. L'obésité c'est pareil, ce n'est pas seulement lié à la petite taille. On connaît des patients qui ont une petite taille liée à un nanisme primordial qui n'ont pas ce souci. C'est lié à l'achondroplasie elle-même.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Merci beaucoup. Sur le plan de développement, ce qui est particulier c'est qu'ils ont commencé par cette étude observationnelle de mesure de la croissance et c'est important parce qu'en définitive, ils ont tout de même inclus 282 enfants de plus de 2 ans, dont 187 enfants de plus de 5 ans, et ils avaient exigé, dans les critères d'inclusion de leurs études de phase 1/2 et de phase 3 ou de phase 2, le fait que ces patients aient été inclus dans cette étude de cohorte. Malgré cela, j'ai trouvé qu'il y avait une disproportion entre le nombre d'enfants dans l'étude observationnelle et le nombre d'inclus dans les études qui suivent.

Ils ont commencé par une étude de recherche de dose chez les 5-14 ans en 2014 et 2016, et après ils sont passés à un essai randomisé multicentrique chez les enfants de 5 à 18 ans, dont on vous a parlé juste avant, avec des résultats positifs essentiellement sur la vitesse de croissance et l'amélioration du Z-score taille de l'enfant, avec une vitesse de croissance différente par rapport au bras placebo d'environ 1,5 centimètre par an, qui est légèrement inférieure à celle qui était escomptée dans le calcul d'effectif, puisqu'ils espéraient un gain de 1,75 centimètre par an.

Cet essai de phase 3 randomisé a fait suite à un essai de phase 2. À chaque fois, il y a des périodes d'extension donc cela fait beaucoup d'études mais pour moi, il y a trois études avec chacune une période d'extension qui est proposée et qui est séparée du reste. L'étude de

phase 2 avait effectivement montré des problèmes de tolérance qui avaient conduit à l'interruption du traitement chez la moitié des enfants même si ce n'était pas définitif, avec des épisodes d'hypersensibilité, des réactions au site d'injection, d'hypotension artérielle et une modification de la fréquence cardiaque mais aussi de l'anxiété des enfants, et pas simplement de la douleur au point d'injection.

L'intérêt pour les enfants plus jeunes est plus récent. Ils ont fait une étude qu'ils ont dite de phase 2 randomisée, en double aveugle contre placebo chez des enfants qui ont de 2 à 5 ans. Pour cette étude, ce qui est très étrange c'est qu'ils ont stratifié les inclusions par groupe d'âge, ce qui fait qu'il n'y a aucun calcul d'effectif qui a été fait, mais ils prévoient [inaudible – coupure - 3:37:28]. La stratification n'est pas une stratification du tirage au sort, puisqu'il s'agit d'une stratification de l'étude au fil du temps. La cohorte qui nous intéresse est celle des 2 à 5 ans, où ils commencent à inclure 3 enfants qui sont dits « sentinelles », qu'ils traitent par le vosoritide, et après ils en ont inclus 27, ou parfois 17, en fonction de la cohorte d'âge, ce que je trouve assez inhabituel.

C'est un effectif très faible qui est prévu. Vous voyez que sur la cohorte qui nous intéresse, de 2 à 5 ans, j'ai compris qu'il y avait 31 enfants maximum qui avaient été inclus qui ont été randomisés, et dont 26 sont déjà inclus dans la cohorte d'extension. Pour autant, alors que l'essai a commencé en 2018, que la cohorte d'extension est de 2019, et il me semble que nous sommes presque en 2022, nous n'avons pas de données. Je n'arrive pas à comprendre pourquoi. Nous avons juste les données qui nous ont été décrites précédemment, par 4 enfants sentinelles. Je ne comprends pas pourquoi ils ne nous ont pas donné les résultats de l'essai randomisé. J'estime qu'à partir de 2 ans, nous n'avons rien.

Ce qui est d'autant plus étonnant, c'est qu'ils ont fait un essai randomisé sur ces enfants, même si ce n'est pas beaucoup et qu'il n'y a pas de calcul d'effectif. Je me demandais si vous aviez réclamé ces données et pourquoi nous ne les avons pas. C'est ma préoccupation principale sur ces études.

Pierre Cochat, Président. - Peut-être que notre chef de projet peut répondre sur ce point.

Un Chef de Projet pour la HAS. - Oui. Il me semble qu'il n'y avait que les 4 patients en question, puisqu'il n'y avait pas la levée de l'aveugle pour les autres.

Sylvie Cheffret, membre de la CT. - L'étude a commencé en 2018. Elle durait 1 an. Il y a déjà 26 des 31 enfants randomisés qui sont déjà inclus dans la cohorte d'extension, ce qui veut dire pour moi qu'ils ont terminé leur suivi à 1 an dans l'essai randomisé. Nous sommes à plus de 2 ans de la fin de l'étude. Je ne comprends pas pourquoi dans le cadre de ce projet nous ne disposons pas des résultats de l'essai randomisé.

Je sais que cela prend du temps de monitorer, etc., que les monitorings ont été retardés par le Covid, bien évidemment, mais je trouve qu'il y a un décalage temporel que je ne m'explique pas, surtout qu'ils ne nous donnent que des résultats sur 4 enfants. Ils ont prévu des enfants sentinelles, donc c'est hors randomisation. Honnêtement, je ne vois pas d'explication rationnelle à cette absence de données, sauf à poser une espèce de voile de suspicion un peu paranoïaque sur l'absence de données.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est dommage. J'ai quelques questions à Madame Willems. On ne peut pas parler de taille finale, et c'est évident compte tenu du recul dont nous disposons. Pensez-vous que dans les données préliminaires nous avons suffisamment d'arguments pour penser que cette taille finale sera impactée positivement, à la différence de ce que nous avons pu voir dans certaines situations avec l'hormone de croissance ? C'est ma première question.

Ma deuxième question porte sur la possibilité, compte tenu du mode d'action et de la physiopathologie de l'achondroplasie, d'un effet qui pourrait se dissiper avec le temps.

Ma dernière question est un peu en lien avec ce que vient de dire Sylvie Chevret à propos des très jeunes enfants. Il me semble qu'en théorie, c'est une bonne indication de les traiter tôt. Confirmez-vous cela ? Si oui, quels moyens pensez-vous que l'on puisse envisager ?

Marjolaine Willems.- Je vais laisser Madame Chevret répondre.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Dans l'extension, ils ont donné des quantifications de la modification de la vitesse de croissance qui est confirmée dans les Sylvi, même si la variabilité interindividuelle est beaucoup plus grande. Il y avait plus du double.

Pierre Cochat, Président.- Il y avait moins de patients.

Marjolaine Willems.- Il y a moins de patients et c'est vrai que dans les patients qui ont pu être traités longtemps, certains même à 5 ans, a priori on a une absence de tachyphylaxie, c'est-à-dire un effet qui reste permanent dans le temps, à l'inverse de ce qui est observé avec l'hormone de croissance. De manière générale, chez tous les enfants que vous traitez par hormone de croissance, qu'ils aient une achondroplasie ou une petite taille idiopathique, vous avez généralement un gain statural dans la première ou les premières années, puis un épuisement, et finalement il y a une absence de gain significatif qui a été montré pour l'achondroplasie puisqu'on avait un gain total de moins de 2 centimètres, de mémoire, dans les études rapportées pour des patients qui ont été traités longtemps par hormone de croissance.

Le traitement par hormones de croissance, cela fait de très nombreuses années qu'il est abandonné, à l'exception d'erreurs de prescription, pour les patients achondroplases. Il ne correspondait absolument pas à la physiopathologie de la maladie.

Pierre Cochat, Président.- Je parlais d'autres indications. Je ne parlais pas de l'achondroplasie, bien sûr.

Marjolaine Willems.- D'accord. Là, vous parlez du vosoritide qui serait envisagé pour d'autres indications que l'achondroplasie ?

Pierre Cochat, Président.- Non, je parlais des effets qui se dissipaient avec le temps de l'hormone de croissance dans d'autres indications.

Marjolaine Willems.- Effectivement, c'est ce que l'on observe pour un certain nombre d'autres indications qui sont les petites tailles idiopathiques, où l'on a, mais de manière imprévisible, certains patients qui vont répondre de manière prolongée et d'autres non,

sachant que la prescription est très empirique dans cette indication. Nous n'avons pas de critère, au moment de l'instauration du traitement, pour prédire quels enfants vont avoir une réponse prolongée et quels enfants ne vont pas répondre.

C'est vrai que pour d'autres pathologies, même pour le syndrome de Noonan, on a une dispersion entre les réponses, mais de manière générale, on a une vraie réponse chez tout patient qui est traité par hormones de croissance la première année de vie, ce qui donne beaucoup d'espoir, et après la réponse à long terme est très variable mais elle est souvent décevante.

C'est vrai que là nous n'avons pas énormément de patients qui sont traités à long terme mais vu le mécanisme d'action et les quelques données que nous avons sur des patients traités au moins à 2 ans et certains jusqu'à 5 ans, nous n'avons a priori pas d'effet d'épuisement qui est décrit, d'où un espoir de gain total, si l'on traite les patients pendant 10 ans, de 15 à 20 centimètres par rapport à leur croissance normale.

Après, c'est vrai que pour les patients de moins de 5 ans, j'avoue que j'ai été surprise. J'ai demandé confirmation. J'ai été surprise, au vu de l'absence de données réelles de tolérance et d'efficacité, que l'AMM ait été accordée. Je me suis posé cette question, mais c'est vrai que vous avez le paradoxe que c'est la population sur laquelle on espère le plus, en termes de gain non seulement statural mais également sur l'ensemble des autres atteintes de la pathologie, articulaires, neurologiques, neurochirurgicales, etc.

En fait, j'ai l'impression que cela a été accordé sur le bénéfice potentiel qui est plus important, naturellement, que si vous traitez un enfant en début de puberté, où l'on peut se poser la question de savoir si gagner 5 centimètres est réellement pertinent. Je sais que pour l'ATU de cohorte, le choix qui a été fait est de privilégier les enfants les plus âgés. C'est une discussion qui a eu lieu au sein des centres de référence et de compétence des maladies osseuses.

L'idée était de « donner leur chance » à tous les patients, en sachant que les plus âgés auraient évidemment moins de temps donné si les autorisations étaient données plus tardivement pour que chaque enfant qui puisse être traité le soit. Je sais que c'est un choix qui a été fait au niveau central, par le centre de référence, de traiter prioritairement les patients les plus âgés, mais en termes de gain espéré, ce sont naturellement les enfants plus jeunes qui seraient concernés.

Pierre Coshat, Président. - Ok. Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT. - Merci pour cet exposé très complet, Marjolaine. Je voulais revenir sur l'effet sur la pression artérielle, qui est probablement en rapport avec les similarités de structure avec le peptide atrial natriurétique. A-t-on regardé la natriurèse chez ces patients ? Leur conseille-t-on un supplément de sel ? C'est ma première question.

Ma deuxième question porte sur la croissance. Est-elle tout à fait harmonieuse entre les différents segments, les membres supérieurs, les membres inférieurs et le tronc ? Y a-t-il un effet sur la croissance au niveau des os du crâne, qui pourrait augmenter la dysmorphie ?

Marjolaine Willems.- Pour la physiopathologie, la baisse de la tension artérielle est un effet secondaire qui était presque attendu, et d'ailleurs les auteurs des publications le signalaient. À ma connaissance, je n'ai pas vu — sous réserve que j'ai bien été suffisamment attentive — mention de recommandation de supplémentation de sel et d'évaluation de la natriurèse. Effectivement, ce pourrait être une mesure simple à évaluer et à envisager.

Pour l'effet sur la croissance, les achondroplases ont une disproportion, une rhizomélie importante qui concerne aussi bien les membres supérieurs qu'inférieurs, avec un tronc relativement préservé et une macrocéphalie, plus une anomalie des os du crâne et de ceux qui constituent le massif facial. Dans les études les plus récentes et qui concernent les plus petits enfants, c'est l'un des critères secondaires envisagés, avec la prise de photographies et l'évaluation sur la morphologie des patients qu'ils souhaitent évaluer, mais nous n'avons aucune donnée là-dessus.

Pour les patients les plus âgés, c'était une évaluation sur la disproportion qui est évaluée par eux sur le segment supérieur et inférieur. Dans le suivi, j'ai ajouté l'envergure, parce que c'est l'un des critères qui me paraissent les plus pertinents, notamment en termes de gêne fonctionnelle pour ces patients, et c'est la croissance sur les membres supérieurs qui à mon avis aurait un bénéfice aussi important que celui escompté dans sur les membres inférieurs.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce qui est dit dans l'essai, c'est qu'ils ne montrent pas de différence sur la variation moyenne du rapport segments supérieurs sur segments inférieurs du corps.

Marjolaine Willems.- Ca, c'est sur l'étude 302 à 1 an. Par contre, à 2 ans ils retrouvent une modification.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, une modification, mais à 2 ans ce n'est pas sur les données de l'essai. C'est sur l'extension.

Marjolaine Willems.- C'est sur l'étude d'extension, oui. On sait que la disproportion s'accroît avec la croissance, habituellement, donc c'est peut-être une amélioration.

Pierre Cochat, Président.- Pour que la différence apparaisse, je pense qu'il faut suffisamment de recul.

Marjolaine Willems.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Claude Daubert, pour une question rapide et une réponse rapide.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Elle rejoint un peu la première question de Patrick sur la tolérance cardiovasculaire. C'est un peptide natriurétique, donc il aura obligatoirement des effets vasodilatateurs puissants. Ce qui m'a quand même inquiété, c'est le taux d'hypotension. Je ne pense pas qu'il s'agisse de baisse de la pression artérielle en dessous d'un seuil prédéfini au cours du suivi. Je pense qu'il s'agit, comme habituellement dans ce type d'essai, d'hypotension symptomatique. Quand on connaît la difficulté de prise en charge des hypotensions symptomatiques et des hypotensions orthostatiques, cela signifie de façon quasiment systématique un arrêt du traitement. Je voulais savoir si c'était le cas.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, puisque dans cet essai il y a eu 13 enfants qui ont présenté des hypotensions notamment, et c'est dans cet essai que la moitié des enfants ont arrêté le traitement momentanément.

Pierre Cochat, Président.- La suggestion de Patrick de les saler est probablement bonne.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je te remercie.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, mais on sait bien les limites des régimes hypersalés, ou des médicaments vasoconstricteurs encore beaucoup plus.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je peux apporter une précision sur la question de Jean-Claude Daubert, effectivement, sur les hypotensions, c'est mentionné au RCP. Il y a un peu plus de précisions. Ils disent que ce sont des événements qui ont été identifiés pendant le suivi, quand il y avait la surveillance des signes vitaux, et qu'il y a 2 % des patients qui ont présenté un épisode symptomatique.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- C'est une précision importante.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais revenir sur les données des moins de 5 ans. De toute façon elles seront versées et disponibles en septembre 2022 pour l'EMA.

Pour revenir aux analyses comparatives sur les données à long terme chez les plus de 5 ans, nous avons questionné Madame Chevret sur ces analyses comparatives. Madame Chevret, voulez-vous en dire un mot ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Sur quoi ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Sur les analyses comparatives à long terme à 5 ans.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vous parlez de la phase d'extension ?

Le problème de ces analyses, c'est qu'à chaque fois ils ne gardent que les enfants qui ont toléré le traitement. Ils ne suivent pas ceux qui ont arrêté, et après c'est de l'observationnel, donc je n'ai pas grand-chose à dire à part que l'on a une confirmation des résultats dans le bras vosoritide.

Ils ont donné le traitement aux enfants du bras placebo à la fin de l'essai, au bout de 1 an, ce qui fait que tout est décalé. Ce que j'ai repéré, c'est qu'on observe que chez ces enfants il y avait une variabilité plus grande de la vitesse de croissance que ce que l'on avait observé dans le cadre de l'essai, comme je vous l'ai dit tout à l'heure, mais effectivement les résultats sont confirmés à 1 an et à 2 ans comme si le gain de 5 centimètres par an était maintenu chaque année, puisque dans le bras vosoritide, à 1 an on a un gain de 5,7 centimètres par an par rapport à l'inclusion, et au bout de 1 an on est encore à 5,6 centimètres. Dans le bras placebo, c'est pareil. C'est pareil pour le Z-score. Tout est cohérent dans ces résultats.

C'est ce que je vous disais, je trouve que cela confirmait les résultats. De mon point de vue c'est un bon dossier. Je n'ai pas grand-chose à dire, sauf que je persiste à ne pas comprendre

pourquoi il faut attendre 2022 pour avoir les résultats sur 30 enfants qui ont été inclus en 2018. C'est le seul point noir du dossier, de mon point de vue.

Pierre Cochat, Président.- Oui, malheureusement.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je peux apporter une petite précision, je pense que l'autre chef de projet faisait référence à des données comparatives sur lesquelles s'appuie notamment le laboratoire et qui ont été versées. Ils ont fait des analyses à 5 ans. C'est dans votre rapport, Madame Chevret. Vous savez, ils ont fait des données versus cohorte historique.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui. Là, chez les traités, ils ont pris les données des essais, donc la cohorte 3 et sa phase d'extension. Pour les témoins, ils ont été chercher les données d'une étude rétrospective américaine qui était réalisée dans 4 centres spécialisés, et vous voyez qu'il y avait 1 374 sujets avec achondroplasie parmi lesquels, si l'on exclut ceux qui ont reçu l'hormone de croissance et ceux qui n'avaient pas de données de mesure de taille, on en retrouve plus de 700 qui ont été utilisés comme population contrôle.

Ils ont apparié les traités et les témoins individuellement. Ils ont pris tous les témoins disponibles, ce qui fait qu'on a un appariement qui n'est pas du tout 1 à 1. On se retrouve avec un échantillon beaucoup plus important de contrôle, environ 360 primaires et 84 externes, contre 10 patients traités. Il y a une comparaison qui est faite sur la taille de ces enfants à l'inclusion qui montre que les enfants du groupe contrôle étaient un peu plus petits, d'ailleurs, et qui montre une différence à 5 ans de l'ordre de 9 centimètres dans le bras traité par rapport à l'inclusion.

Pierre Cochat, Président.- Dans le cas particulier de l'achondroplasie, on est d'accord que méthodologiquement ce n'est pas terrible, mais je trouve que c'est quand même un point de repère assez fiable.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, si ce n'est qu'on n'a pas trop de mesure de variabilité, mais globalement oui, ça confirme aussi les résultats qu'ils avaient. Je ne me souviens plus de leur âge à l'inclusion, mais ce sont des enfants qu'ils ont juste inclus sur la base d'un suivi minimal de 5 ans.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Il y a une contribution d'association de patients, Jean-Pierre. Je suis désolé que nous ne l'ayons pas faite avant.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est la contribution d'une association non agréée qui s'appelle l'Association des personnes de petite taille, qui a 300 membres mais qui touche le double sur son réseau Facebook. Je vais vous présenter cette contribution en complément de ce qu'a dit Madame Willems, qui a vraiment décrit les tableaux cliniques. L'association rappelle que l'étroitesse du tronc occipital, c'est une IRM sous anesthésie générale jusqu'à l'âge de 6 ans. Elle cite aussi de nombreuses opérations d'otites, l'apnée du sommeil, la fatigue et les difficultés de suivre à l'école, des opérations sur les végétations et les amygdales. Je reviens vraiment juste sur ce qui est en complément. C'est à l'adolescence que l'on voit apparaître les difficultés psychologiques dues au regard des autres et la prise de conscience de ce que la pathologie implique pour la vie future, et là aussi des opérations orthopédiques.

Chez l'adulte, il y a l'arrivée de l'acuité auditive en baisse et des complications cardiovasculaires. Ce qui est rapporté c'est surtout le suivi multidisciplinaire, les nombreux examens cliniques, le suivi de kinésithérapie régulier. Le regard des autres est un problème majeur de cette pathologie, qui nuit gravement à la qualité de vie de la personne. L'environnement n'est pas aménagé pour les personnes de petite taille, que ce soit à la maison, au bureau en passant par l'école. Les aménagements sont importants et il y a une persistance des moqueries et du regard appuyé des gens qui affectent la personne atteinte et qui peuvent générer du stress lors des sorties, voire de la dépression et un repli sur soi.

Sur la maladie et l'entourage, ce que l'on peut retenir aussi c'est que le diagnostic est tardif au troisième trimestre. Au plan psychologique, cela complexifie la prise de décision de poursuite ou d'interruption de grossesse et on retrouve évidemment l'impact des moqueries et du regard appuyé des gens qui affecte également la famille, jusqu'à un niveau de détresse, notamment dans le couple. Évidemment, pour les personnes concernées, trouver un partenaire est plus compliqué que pour les personnes de taille classique.

Sur les traitements, ils rappellent qu'il n'y a aucun traitement pour faire grandir l'enfant, que les opérations très lourdes ne sont quasiment pas pratiquées en France. Ils ont conscience que les effets secondaires sont importants et que cela demande une vraie motivation. Les autres complications sont repérées progressivement. Beaucoup se soignent au moyen d'interventions chirurgicales.

J'ai oublié de mentionner la douleur. Ce qui ressort dans ce qu'attendent les patients, c'est une diminution de la douleur et des complications neurologiques, ORL et orthopédiques. C'est de ne plus souffrir psychologiquement du regard des autres et des moqueries et de pouvoir accéder aux activités de tout un chacun.

S'agissant de l'expérience qu'ils ont du médicament, il vient juste d'être administré en accès précoce donc ils disent qu'il n'y a pas de recul sur les effets positifs réels, mais que pour eux il y a peu d'effets secondaires et il est bien toléré malgré l'injection sous-cutanée quotidienne. Ils citent la possibilité de chute de tension dans l'heure suivant l'injection avec l'obligation de suivi et de mise au repos. Ils en attendent évidemment beaucoup, puisque d'après les essais, l'association rapporte qu'il y a une reprise de la croissance de plus de 50 % avec une diminution de la proportion des membres d'après les essais cités.

L'élargissement du canal lombaire a été observé lors des essais sur les animaux, mais ils en attendent beaucoup vu l'impact sur le suivi, notamment chez les jeunes. L'impact positif sur la vie future est évidemment une grande attente. Ce médicament est donc très attendu dans la contribution de l'association.

Pierre Cochat, Président. - Très bien, merci. C'est vrai que concernant l'injection quotidienne, de mémoire c'est pareil pour les patients qui sont sous GH, ce sont aussi des injections quotidiennes. Ce n'est pas une consolation, mais c'est un constat. Merci beaucoup de votre expertise, Madame Willems. Comme nous avons encore besoin de vous pour l'accès précoce et que nous devons voter sans vous, nous allons vous demander de vous déconnecter puis nous vous ferons signe pour vous reconnecter d'ici très peu de temps, si cela ne vous ennuie pas. Merci beaucoup.

Marjolaine Willems.- Très bien, à tout de suite.

(Madame Marjolaine Willems quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas si vous avez des compléments de question. Nous avons très peu de temps. Si vous voulez, il y a un point que nous pouvons discuter. Je vous pose la question de l'ISP. Nous avons pas mal débattu de cet aspect au Bureau. J'ai repris la doctrine, et il me semble que l'ISP pourrait être justifié. Je vous rappelle que dans les maladies rares, quand la gravité est importante, ce qui est le cas ici, il faut un impact supplémentaire sur la morbidité et une amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie.

Pour moi, il y a les deux, mais il y a une part de subjectivité notamment dans le concept de morbidité. Il n'y a pas de mortalité, encore que, mais en tout cas ce n'est pas démontré dans l'étude. Moi, je considère que le retard de croissance avec tout ce qui lui est associé est une morbidité. Je pense que l'amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie est indiscutable, mais pour moi, même l'amélioration de la morbidité est présente. C'est mon avis, mais le Bureau n'a pas tranché sur ce point.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Il y a un taux d'effets secondaires quand même non négligeable.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui. C'est pour cela que j'avais interrogé l'experte sur le lien entre tous ces problèmes de croissance, autrement dit le nanisme, et le reste. Pour moi, la morbidité, dans cette pathologie, est liée à tout ce qu'elle a décrit sur les problèmes neurologiques, cardiovasculaires. Or, là on a l'impression que cela va concerner surtout les problèmes orthopédiques. Non ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, orthopédiques et de qualité de vie. Tu veux dire le bénéfice médical attendu ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Par rapport aux problèmes orthopédiques, oui. Pour le reste, je pense que nous n'avons pas assez de recul mais honnêtement, vu la physiopathologie de la maladie et vu le mode d'action du traitement — mais ce que je dis est gratuit — il n'y a pas de raison que cela n'améliore pas aussi les autres aspects.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais habituellement on ne se contente pas de [inaudible 4:04:04].

Pierre Cochat, Président.- Non, bien sûr, nous sommes d'accord.

Michel Clanet, Vice-Président.- Tu crois que le foramen magnum va être amélioré ? Je n'ai pas compris qu'elle disait cela.

Pierre Cochat, Président.- Non, on ne sait pas. C'est une question qui reste en suspens. Je propose que nous passions au vote. Le laboratoire ne demandait pas d'ISP ? C'est à vérifier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Non, il ne demande pas d'intérêt de santé publique.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je voulais savoir si vous étiez d'accord pour voter indépendamment de l'âge, vu les données qui de mon point de vue sont très différentes chez les 2 à 5 ans et les plus de 5 ans.

Pierre Cochat, Président.- Malgré tout, le Bureau s'est positionné pour faire un vote global à partir de 2 ans.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Moi, je trouve cela un peu choquant quand même.

Pierre Cochat, Président.- Moi, je trouve choquant de ne pas pouvoir traiter les petits.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Alors c'est une question plus générale. Pourquoi ne sommes-nous pas en mesure d'exiger des données supplémentaires ?

Pierre Cochat, Président.- C'est vrai.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous pouvons demander les données. Puisque nous allons les voir en 2022, nous pouvons accepter sous réserve de l'évaluation des données en 2022 dès qu'elles seront disponibles pour ne pas faire perdre de chances, effectivement.

Pierre Cochat, Président.- Je suis assez d'accord là-dessus. C'est terrible, l'achondroplasie, surtout chez les petits. Nous passons au vote ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous avons proposé un SMR important, Pierre.

Pierre Cochat, Président.- Oui, pardon, nous avons proposé un SMR important et une ASMR III. Concernant l'ISP, nous avons dit que lorsqu'il n'était pas demandé, nous ne le votions pas.

Avant, pour répondre à la requête de Sylvie, puisque je veux que nous soyons quand même d'accord là-dessus, nous allons faire un premier vote pour dire si vous êtes d'accord pour dire que nous votons à partir de 2 ans. Sinon nous ferons deux catégories, 2 à 5 ans et 5 ans et plus. La réponse que j'attends, c'est si oui ou non vous êtes d'accord pour prendre un seul groupe à partir de 2 ans. Nous faisons un premier tour de vote, Élisabeth.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Cela veut dire que nous pourrions donner des notes différentes en fonction des deux populations ?

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est ce que cela entraîne.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- A combien est l'AMM ?

Pierre Cochat, Président.- L'AMM est à partir de 2 ans. Nous pouvons faire deux groupes quand même, Sophie ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui. Si vous voulez nous pouvons faire les 2 à 5 ans et les 5 ans et plus. Nous sommes libres. Nous devons nous prononcer sur l'entièreté de l'AMM, mais c'est possible.

Pierre Cochat, Président.- Nous pouvons les voter séparément. Êtes-vous d'accord pour faire un seul groupe de 2 ans à la fin de la croissance, ou voulez-vous faire deux groupes ? Nous faisons un premier vote pour savoir si oui ou non.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Excusez-moi, mais ces patients sont pris en charge dans des centres de référence qui a priori vont très bien savoir quoi faire, donc je me méfie toujours des effets de seuil, en pratique.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui, et l'AMM est quand même bien bordée au départ, donc je ne comprends pas.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais je demande s'il faut voter les deux catégories parce que la méthodologie des petits est moins bonne.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est pas qu'elle est moins bonne, c'est que nous ne l'avons pas, en plus.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Nous n'avons pas les résultats, ce n'est pas pareil.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Elle est bien faite, ils ont fait un effet randomisé un peu bizarre, mais c'est que nous n'avons pas les résultats.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous votons donc pour savoir si, oui ou non, nous votons dans l'entièreté de l'AMM.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 14 voix pour « oui », et 6 voix pour « non ».

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Nous passons donc au vote sur le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour un SMR important, 6 voix pour une ASMR IV dans la stratégie et 14 voix pour une ASMR III dans la stratégie. C'est donc un SMR important et une ASMR III dans la stratégie.