



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 5 janvier 2022

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. KOSELUGO – Inscription (CT)

Pierre Cochat, Président.- Nous avons un expert sur ce dossier, le Professeur Chaix.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'y a pas nos experts.

Sarah Koné, pour la HAS.- Nous sommes en avance, donc je suis en train de les prévenir.

Pierre Cochat, Président.- Ok.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant Bernard Guillot, il n'a pas été identifié de lien susceptible de le mettre en situation de conflit d'intérêts. Concernant Yves Chaix, l'analyse de la situation a conduit à observer que le lien signalé avec ASTRAZENECA est relatif à une étude où il n'a été que simple investigateur et où le financement par cette firme n'a pas donné lieu à une rémunération lui profitant personnellement. Il n'y a donc pas eu d'obstacle à son recrutement sur ce dossier. Je les fais entrer.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci.

(Yves Chaix et Bernard Guillot rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Bernard et Yves. Merci de vous joindre à nous pour l'évaluation de KOSELUGO. Nous allons d'abord avoir une présentation par notre chef de projet. Ensuite, nous vous laisserons la parole et nous aurons en plus une intervention de Clara Locher, qui est experte interne, sur le plan méthodologique. Nous aurons ensuite une contribution d'association.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription des spécialités KOSELUGO, le selumétinib 10 milligrammes et 25 milligrammes en gélules, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités dans l'indication de traitement en monothérapie des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables liés à la neurofibromatose de type 1 chez les enfants âgés de 3 ans et plus.

Le KOSELUGO est le premier inhibiteur sélectif des protéines kinase MEK 1 et 2 qui dispose d'une AMM dans cette indication. Il a obtenu une AMM centralisée conditionnelle depuis juin 2021 dans cette indication. Le maintien de cette AMM conditionnelle est conditionné à la soumission à l'EMA des résultats du suivi à plus long terme des études SPRINT phase 1 et phase 2 dans la population de l'AMM, dont les résultats de l'analyse principale seront présentés dans ce dossier. Les résultats à plus long terme sont attendus pour mars 2022 et seront soumis à l'EMA. L'AMM est également conditionnée à la soumission des données d'une étude de sécurité post-autorisation dans la population de l'AMM, qui sont attendues pour décembre 2027. Il est également à noter qu'une nouvelle formulation adaptée à la pédiatrie est en cours de développement et sera soumise à l'EMA en 2024, dans la mesure où l'administration des gélules pourrait être un facteur limitatif selon l'âge de l'enfant.

KOSELUGO a fait l'objet d'une ATU de cohorte dans le traitement des enfants âgés de 6 ans et plus, alors que la demande d'AMM est accordée pour les enfants âgés de 3 ans et plus. Au total, 9 patients ont pu bénéficier de cette ATU de cohorte.

Dans cette demande d'inscription, le laboratoire revendique un service médical rendu important, une ASMR IV dans la stratégie et un intérêt de santé publique.

Les données d'efficacité et de tolérance de KOSELUGO dans l'indication évaluée aujourd'hui reposent principalement sur les résultats de l'étude SPRINT 2, qui est une étude de phase 2 ouverte, monobras, non comparative, qui a évalué l'efficacité et la tolérance de sélumétinib chez des enfants âgés de 2 ans à 18 ans ayant une neurofibromatose de type 1 avec un ou des neurofibromes plexiformes symptomatiques inopérables.

Le laboratoire a également fourni les résultats de deux comparaisons indirectes, les données de l'ATU de cohorte et les données de l'étude en vie réelle CASSIOPEA.

Je laisse maintenant la parole à nos experts pour se prononcer sur les résultats de ces études.

Pierre Cochat, Président. - Yves ?

Yves Chaix. - Merci. Vous m'aviez suggéré de faire éventuellement trois ou quatre diapositives, donc c'est ce que j'ai fait pour soutenir mon propos. J'ai l'habitude de dire que la neurofibromatose de type 1 est l'une des maladies les plus fréquentes parmi les maladies rares, puisque c'est 1 enfant sur 3 000 naissances qui est concerné par cette maladie. Le mécanisme physiopathologique est assez bien compris, puisque le gène a été isolé, la protéine est connue (la neurofibromine) et son rôle dans la cascade signalétique dont on a parlé, RAS, RAF, MEK, ERK, est connu aussi. C'est-à-dire que le fait que la neurofibromine soit anormale va activer la voie RAS, et donc c'est logiquement que des thérapeutiques ciblées ont vu le jour, avec notamment l'apparition des inhibiteurs MEK dont fait partie le sélumétinib. Le mécanisme de ce médicament apparaît donc cohérent vis-à-vis de la pathologie.

L'activation de la cascade est à l'origine d'une croissance, d'une prolifération cellulaire importante, donc en gros le développement de tumeurs. Parmi ces tumeurs, on voit apparaître des neurofibromes chez ces personnes. Ces neurofibromes sont soit cutanées, soit sous-cutanées, soit plexiformes, c'est-à-dire des tumeurs que l'on appelle aussi souvent tumeurs royales, des tumeurs qui peuvent atteindre des volumes importants et dont il est estimé à partir de deux études que j'ai citées ici, qu'elles concernent environ 30 % des enfants.

Si l'on fait des IRM systématiques, on va évidemment beaucoup plus haut dans le pourcentage, et c'est un enfant sur deux qui est concerné, mais cela ne fait pas partie des recommandations actuelles dont on ne les fait pas, mais nous avons ces données dans la littérature. Les données de la littérature montrent que ces neurofibromes vont être généralement évolutives dans les trois quarts des cas, avec une croissance qui peut être de +20 % de volume selon l'étude Gross, qui est une étude observationnelle de 93 enfants. On sait que ces tumeurs peuvent évoluer vers des tumeurs malignes à l'âge adulte. Dans la littérature, c'est de 8 % à 13 %.

Il y a réellement des tumeurs fréquentes dans cette situation, qui peuvent bien sûr être asymptomatiques, mais qui peuvent devenir symptomatiques, qui peuvent dégénérer à l'âge adulte et qui sont souvent inopérables. Ce sont les données de base.

J'avais mis trois photographies pour montrer des situations typiques de neurofibromes externes qui sont symptomatiques, dans le sens où ils entraînent une défiguration, ou de neurofibromes internes avec des phénomènes de compression, et donc qui peuvent être à l'origine de douleurs.

Il y a une première étude, dans l'expertise qui est citée par le laboratoire, l'essai SPRINT, qui visait à déterminer la dose optimale qui a été définie, suite à cette étude et publiée dans le New England Journal of Medicine, à 25 milligrammes par mètre carré de surface corporelle, 2 fois par jour, en prise orale.

Dans cet essai, ils ont comparé 20 milligrammes, 25 milligrammes et 30 milligrammes. La dose de 25 milligrammes correspond à 60 % de la dose donnée chez les adultes. Cet essai montrait déjà une efficacité sur la réduction du volume tumoral, puisque 71 % des 24 patients inclus présentaient une réduction de plus de 20 % du volume tumoral sur une durée de traitement médiane de 20 cycles, ce qui correspond à environ 20 mois, donc pratiquement 2 ans.

Dans la deuxième étude qui a été publiée, donc la phase 2, l'objectif principal était l'évaluation de l'efficacité. Le critère de jugement principal était une mesure du volume tumoral suivant une méthodologie qui a été publiée par ailleurs et qui consiste, à partir de l'IRM, à mesurer un volume tumoral à partir de deux cliniciens indépendants pour se mettre d'accord. On considérait que c'était efficace s'il y avait une diminution de plus de 20 % du volume tumoral. Là, sur une population qui était doublée par rapport à l'essai de phase 1, c'est-à-dire 50 enfants, ils retrouvent les mêmes résultats. C'est-à-dire que 70 % d'enfant ont une réduction de plus de 20 %, avec un nombre médian de cycles de 16. En gros, en moins de 2 ans, on obtient cette réduction.

Évidemment, dans cette étude ils ont évalué l'effet sur le plan clinique, avec des échelles soit de douleur, soit de qualité de vie, soit de motricité, ou en considérant l'effet sur la respiration, avec soit l'arrêt d'une ventilation, soit la régression des troubles sphinctériens lorsqu'ils étaient présents. Ils concluent effectivement qu'il y a un effet clinique chez ces enfants, même si dans cette étude ils ne retrouvent pas de corrélation entre la diminution du volume tumoral et l'effet au niveau des critères cliniques.

La diapositive suivante était pour indiquer ce que l'on peut dire de l'analyse de ces études, à savoir, qu'elles sont évidemment sur de faibles effectifs, si l'on considère la première sur 24 enfants et la deuxième sur 50 enfants. Cependant, dans une pathologie rare dont je vous ai donné la fréquence, on peut considérer que c'est représentatif.

La deuxième chose, comme l'a précisé votre chef de projet, c'est que ce sont des études non randomisées, sans placebo, ce qui évidemment en limite la qualité. Toutefois, dans la deuxième étude, l'essai SPRINT de phase 2, vous avez une comparaison par rapport à la cohorte non traitée de 93 enfants où l'on voit une différence significative en termes de pourcentage d'enfants restant libres d'évolution après 3 ans, puisque dans le bras traité il y a 84 % d'enfants qui n'évoluent plus alors que dans le bras non traité il y en a 13 %.

Je me pose la question du caractère éthique de faire une étude avec un groupe placebo, donc cela ne me choque pas qu'il n'y ait pas de comparaison avec un placebo dans ce type de pathologie.

Il y a aussi une absence de corrélation entre la réduction tumorale et l'effet clinique, comme je l'ai précisé, mais l'équipe américaine avait déjà publié en 2018 une étude qui montrait un lien entre le changement de volume tumoral et l'apparition de la morbidité clinique, donc on peut relativiser cela aussi. C'est sûr que c'est le même groupe qui publie ces résultats, c'est un consortium américain sur quatre sites, mais j'ai noté qu'il y avait dans la littérature aussi, à ce jour, une équipe portugaise qui avait fait une étude sur un plus petit effectif et qui retrouvait là aussi un effet positif du KOSELUGO, même si le pourcentage de 70 % n'était pas atteint puisqu'on était à peu près à 50 %.

Dans la stratégie thérapeutique, aujourd'hui, il faut bien comprendre que dans les neurofibromes plexiformes symptomatiques, jusqu'à présent on propose un traitement chirurgical et que la chirurgie est rarement complète. Elle est souvent opérative. C'est-à-dire qu'il faut y revenir à plusieurs reprises si les symptômes récidivent. Elle peut être délabrante, donc elle est forcément limitée. Le fait qu'une thérapeutique médicamenteuse vienne s'inscrire dans la stratégie thérapeutique me paraît donc important.

J'ai regardé un peu dans la littérature les autres médicaments qui ont fait l'objet de publications, et on voit que ce sont surtout les anti-MEK qui semblent le mieux fonctionner, et parmi les anti-MEK, c'est a priori le sélumétinib qui a l'étude la plus solide et le pourcentage d'efficacité, selon le critère de jugement principal, qui est le plus important.

En termes de tolérance et d'effets secondaires, les effets secondaires sont fréquents, comme le montre l'étude SPRINT, puisque 98 % des enfants vont exprimer à un moment donné un effet secondaire dans toute la durée de la phase de traitement, mais la majorité de ces effets secondaires sont classés de grade 1 ou 2, donc bénins ou modérés. Il n'y a pas de décès après ce traitement dans cette étude, mais on a 3 effets classés de grade 4 et 33 effets de grade 3, donc qui sont significatifs.

Parmi les effets les plus préoccupants, sur un plan cardiologique il y a la possibilité d'une réduction de la fraction d'éjection ventriculaire, ce qui nécessite une surveillance, mais qui est asymptomatique dans les cas où elle s'est produite et qui régresse à l'arrêt du traitement. Cela n'a pas empêché, dans le cas qui a été décrit, de reprendre le traitement à dose plus faible.

Les toxicités fréquentes sont dermatologiques et digestives, avec de très nombreuses manifestations, notamment au niveau cutané, qui sont mentionnées là et qui nécessitent souvent des réductions de dose. Il y a eu quelques cas d'arrêt de traitement à cause de ces effets dermatologiques. Ce sont des effets que l'on a pu rencontrer et qui sont connus. On peut aussi observer une élévation des enzymes musculaires, des CPK, mais qui est asymptomatique, donc qui nécessite une surveillance ou une réduction des doses, mais qui n'a pas forcément de conséquence.

La toxicité oculaire qui était crainte, et qui exigeait une surveillance, n'a pas été rapportée dans l'essai SPRINT. Il n'y a pas eu d'effet de toxicité oculaire.

Ma conclusion est qu'au vu de ce dont j'ai pu prendre connaissance dans ce dossier, à mon avis c'est un médicament qui peut apporter un bénéfice incontestable dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge des neurofibromes plexiformes chez ces enfants lorsqu'ils sont inopérables et asymptomatiques. Même si on ne connaît pas exactement le pourcentage de cas, j'ai dit dans mon rapport que mon estimation était qu'il y avait 40 % à 50 % de cas de neurofibromes plexiformes qui étaient inopérables et asymptomatiques, et donc qui relèveraient d'un traitement par KOSELUGO.

Vous l'avez lu dans le rapport, en termes de nombre de patients, j'ai estimé qu'environ 400 patients en France pourraient être concernés. À Toulouse, nous avons participé à l'étude CASSIOPEA. C'était une étude uniquement observationnelle qui visait à chiffrer, à partir de la file active de patients que nous avions, le nombre de patients qui pourraient être concernés. Nous sommes retombés sur les 14 patients attendus. Il y en avait 17 qui étaient inclusibles et finalement il y en a 14 qui ont été retenus et qui pourraient bénéficier de ce traitement à l'heure actuelle.

Voilà ce que j'avais à dire. J'espère que j'ai répondu à peu près à ce que vous me demandiez dans le cadre de cet exercice.

Pierre Cochat, Président.- C'est parfait. Je te remercie. Bernard ?

Bernard Guillot.- Bonjour et bonne année à toute la commission et à tous les membres du service. Je vois que l'année commence très bien, puisque je vois que même en fin de journée, vous êtes encore à l'heure. Bravo.

Je ne vais pas reprendre tout ce qu'a dit Yves sur la maladie parce que ce serait redondant. Je voudrais simplement faire le focus sur deux ou trois points complémentaires, notamment dans la stratégie. Le problème de l'opérabilité de ces neurofibromes plexiformes est quelque chose d'extrêmement difficile. C'est une chirurgie difficile, parce que certes il faut essayer d'enlever le maximum de tumeur pour supprimer la gêne fonctionnelle ou anatomique provoquée par cette tumeur, mais si on le fait, il faut être certain de ne pas entraîner de lésion des nerfs sous-jacents, en du coup des lésions nerveuses irréversibles. C'est donc une chirurgie extrêmement délicate. C'est une chirurgie qui est très hémorragique, et malheureusement, les malades qui sont opérés par des gens non spécialisés là-dessus l'apprennent à leurs dépens, avec une nécessité de transfusion importante, ce qui peut être problématique si elle n'a pas été prévue à l'avance. Une opération d'un neurofibrome plexiforme, ce n'est pas une décision que l'on prend à la légère et ce n'est pas un geste que l'on fait n'importe où.

Le deuxième élément qui me paraît vraiment important, et Yves en a parlé mais je voudrais insister parce que cela a de l'importance dans l'analyse du dossier, c'est le fait que les neurofibromes plexiformes n'ont jamais de régression spontanée. Soit ils grossissent avec la croissance, soit ils grossissent plus que la croissance, soit ils dégénèrent, mais ils ne régressent jamais. Cela me paraît extrêmement important parce que cela vient pondérer la critique qui pourrait être importante de l'absence de bras comparateur dans cet essai.

Le troisième point, dans l'organisation de la prise en charge des neurofibromatoses, c'est que bien avant même l'existence des centres de référence et de compétence, il y avait en France un réseau qui s'appelait le réseau NF France, auquel Yves et moi avons participé dès le début

de la création, et qui a permis déjà de standardiser les prises en charge et de s'entendre pour la prise en charge des patients les plus difficiles.

Bien sûr, tout cela est rentré dans le cadre du plan maladies rares et des centres de référence et de compétence, et il existe des réunions de concertation pluridisciplinaires très régulières, mensuelles ou toutes les six semaines, qui permettent de voir au niveau national l'ensemble des dossiers difficiles. Je peux dire que dans mon expérience, avant que je ne cesse mon activité clinique, dans ces staffs, plus de la moitié de dossiers de patients étaient des dossiers de neurofibromes plexiformes pour lesquels se discutaient la stratégie thérapeutique et la nécessité ou l'intérêt de pouvoir y introduire un traitement systémique.

Chez les patients inopérables, jusqu'à l'arrivée du sélumétinib, nous n'avions malheureusement aucun médicament qui avait montré une efficacité pour diminuer l'effet secondaire du neurofibrome plexiforme. C'est donc une vraie avancée que d'avoir ce produit.

Si l'on regarde l'essai, c'est vrai qu'on peut le critiquer sur un certain nombre de points, notamment le bras comparateur, mais lequel fallait-il prendre ? Un placebo, c'est ce qui a été fait dans un essai avec des inhibiteurs de farnésyl transférase. Des Chaix a souligné avec raison, à mon avis, le caractère potentiellement non éthique d'utiliser un placebo dans cette situation, puisque justement ces neurofibromes ne diminuent jamais de volume. Si l'on observe une diminution de volume en introduisant une option thérapeutique, en l'occurrence un anti-MEK, ce ne peut être lié qu'à l'introduction de cet anti-MEK.

La deuxième chose que l'on peut éventuellement discuter, c'est le critère de jugement principal, qui est une diminution de volume. C'est vrai qu'il aurait peut-être été plus pertinent d'analyser les modifications des symptômes liés à ces neurofibromes plutôt qu'un volume proprement dit, d'autant que cela a été déjà dit, il n'y a pas obligatoirement de parallélisme entre la diminution de volume et l'amélioration des signes cliniques. C'est un peu problématique, donc on aurait pu mettre en critère de jugement principal la disparition ou la diminution d'un signe de compression, d'un problème de rétention urinaire, d'un problème de dyspnée laryngée, etc. Je pense que c'était faisable et cela aurait peut-être été plus intéressant, mais la réduction de volume avait l'avantage de pouvoir être standardisée.

La troisième critique de cet essai, c'est que dans leurs objectifs secondaires qui sont très intéressants, puisqu'il y avait justement l'amélioration des signes fonctionnels et l'amélioration de la douleur, etc., ils n'ont pas hiérarchisé. Par conséquent, les résultats que l'on observe sont bien sûr intéressants, mais à prendre avec beaucoup d'humilité puisque ce sont plutôt des résultats exploratoires que de vrais éléments de preuve majeurs de l'efficacité du produit.

Globalement, pour ma part, je pense que pour les gens qui prennent en charge ces patients et pour les patients eux-mêmes, c'est une vraie avancée que d'avoir un médicament qui montre que dans 66 % des cas on a une diminution significative de volume, et encore une fois, une diminution d'au moins 20 % est une diminution cliniquement très significative de volume, et il faut le retenir comme tel. Malgré les faiblesses du dossier sur le plan méthodologique, je pense que les revendications du laboratoire sont globalement assez raisonnables.

Je ne vois pas de justification à l'ISP, par contre. Nous sommes certes dans un besoin non couvert, mais les faiblesses de la démonstration ne m'encourageraient pas à donner un ISP. Par contre, je crois que la lourdeur de la pathologie, l'absence d'alternative thérapeutique, le caractère inopérable et symptomatique des patients qui bénéficieraient du traitement, justifient le SMR important. Comme on passe de rien du tout à quelque chose qui apporte un bénéfice significatif, l'ASMR IV ne me paraît pas injustifiée, mais bien entendu c'est vous qui en jugerez.

Voilà les éléments sur lesquels je voulais insister en complément de la présentation d'Yves Chaix, ce qui vous a permis de vous refamiliariser avec cette maladie rare dont on a coutume de dire que c'est la plus fréquente des maladies rares. Je suis à votre disposition pour des réponses, mais je suis intéressé aussi pour avoir l'avis sur la méta-analyse. C'est toujours intéressant d'avoir l'avis des méthodologistes là-dessus, et sûrement aussi des associations de patients.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Clara, c'est à toi.

Clara Locher, membre de la CT.- Bonjour à tous. Je vais revenir sur les deux comparaisons indirectes qui étaient prévues au protocole et qui, comme on l'a déjà dit, présentent des faiblesses méthodologiques.

Sur la diapositive 2, je rappelle ce qui a déjà été dit, à savoir que pour l'instant nous disposons de données relativement faibles. Nous n'avons les données que de deux essais cliniques : un essai d'escalade de dose sur 24 patients et l'étude SPRINT phase 2 sur 50 patients, dont nous allons parler maintenant.

Sur la diapositive 3, je remets un peu les caractéristiques PICO de l'étude, avec les patients qui correspondent aux patients indiqués dans l'autorisation de mise sur le marché qui a été demandée. Les points qui ont déjà été un tout petit peu abordés mais qui me semblent importants à discuter, c'est le caractère gélule pour les enfants de 3 à 6 ans qui peut être compliqué à gérer et la modalité vis-à-vis du fait de devoir être à jeun deux heures avant et une heure après, en sachant que le traitement doit être donné deux fois par jour. C'est une petite contrainte qui au niveau logistique peut rendre le traitement un peu compliqué à donner à des enfants en bas âge.

Sur le contrôle, c'était non applicable puisque c'était une étude non randomisée. Cela a été un tout petit peu abordé, le critère principal était le taux de réponse objective. Effectivement, je m'interrogeais sur la pertinence clinique d'une réduction de 20 % d'un volume tumoral, parce que certes ce n'est pas du tout dans la même indication, mais j'ai en tête les critères RECIST, pour lesquels on prend une diminution de 30 % de la diagonale, et si l'on extrapole un peu ce que cela fait au niveau du volume quand on réduit un diamètre de 30 %, on est plutôt sur une réduction du volume supérieure à 65 %. C'est vrai que là, vu d'ici, une diminution de 20 % me semblait relativement faible, d'autant plus si ce n'est pas accompagné de bénéfice au niveau symptomatique.

Cela me paraît d'autant plus problématique que l'on a des volumes tumoraux extrêmement variables, avec des tumeurs relativement petites, de l'ordre de quelques dizaines de mL, et

des tumeurs qui peuvent être vraiment extrêmement importantes. Ce sera peut-être à rediscuter sur la pertinence clinique de ce critère de jugement.

Je ne suis pas complètement d'accord sur le fait que l'essai contrôlé était non discutable pour des raisons éthiques, déjà parce que compte tenu des résultats de la phase 1, avec déjà en phase 1 un taux de réponse qui était de l'ordre de 66 %, on aurait pu avoir un essai contrôlé randomisé avec relativement peu de patients.

Il n'y aurait pas eu une augmentation importante du nombre de patients. Il est toujours possible de prévoir un cross-over après progression pour les patients sous placebo qui auraient progressé pour qu'ils bénéficient du traitement dans un deuxième temps. En tout cas, cela ne me semblait pas impossible, et cela me semblait d'autant moins impossible que comme vous l'avez dit vous-mêmes, c'est une maladie rare mais fréquente, et nous avons des délais d'inclusion très courts puisqu'ils ont inclus 50 patients en 1 an dans 4 centres. Finalement, une augmentation du nombre de patients n'aurait pas compromis la faisabilité de l'étude.

Maintenant, je ferme cette parenthèse puisque de toute façon nous sommes là pour étudier les données telles qu'elles ont été faites, en l'occurrence sur une étude non contrôlée.

Sur la diapositive suivante, je reviens sur les résultats. Effectivement, le critère principal était le taux de réponse objective, et une réponse partielle confirmée a été observée chez 33 patients, ce qui fait 66 % des patients inclus, mais je voudrais juste revenir sur un détail. Il y a eu deux analyses de sensibilité qui ont été faites avec des relectures indépendantes des imageries. Pour la première, les imageries ont été données par ordre aléatoire, c'est-à-dire non chronologique, et elle a donné un taux de réponse quand même bien plus faible, puisque là le taux de réponse est proche de 44 %, ce qui est donc inférieur à la borne inférieure de l'estimation de l'analyse principale. Cette relecture indépendante a été réalisée une seconde fois, pas exactement avec la même méthode. Cette fois c'était avec une méthode où les IRM étaient données dans un ordre chronologique, mais on est cohérent et finalement cette deuxième relecture donne également un taux de réponse objective autour de 40 %.

Sur la diapositive suivante, nous arrivons sur la comparaison indirecte. Pour vous parler de la comparaison indirecte, il faut vous parler du bras auquel on a été comparé. C'est le bras placebo d'un autre essai clinique, qui était un essai avec le TIPIFARNIB. En l'occurrence, il s'agissait d'un essai contrôlé, randomisé, qui incluait des patients avec des caractéristiques relativement similaires aux patients de l'étude SPRINT, mais avec une différence importante qui va impacter la comparaison, puisque dans cette étude ils incluaient uniquement des patients progressifs, quand dans l'étude SPRINT il n'y avait pas de restriction sur le caractère progressif de la maladie au moment de l'inclusion.

Ensuite, au niveau du design, c'était une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, avec un cross-over en cas de progression. En l'occurrence, les données qui ont été utilisées pour cette comparaison indirecte sont les données de la phase A, c'est-à-dire les données avant progression. Au total, 60 patients ont été randomisés dans cette phase A, 29 patients dans le bras placebo et 31 patients dans le bras TIPIFARNIB. Je rappelle juste la période de l'étude pour dire qu'elle n'a pas eu lieu tout à fait en même temps que l'inclusion de l'étude SPRINT, qui a eu lieu une petite quinzaine d'années après.

En ce qui concerne la méthodologie, comme je vous le disais en introduction ce sont des comparaisons indirectes non conformes, puisqu'il s'agit de comparaisons naïves entre deux bras de traitement. Comme je vous l'ai dit, il y a une différence dans les critères d'inclusion entre les deux essais, et en l'occurrence du coup il a été décidé d'exclure les 58 % de patients du groupe SPRINT pour lesquels le caractère progressif n'était pas connu ou n'était pas confirmé au moment de l'inclusion, ce qui fait que ce sont vraiment des résultats à prendre avec des pincettes. C'est une comparaison naïve entre deux traitements, ce qui méthodologiquement n'apporte aucun niveau de preuve, et on a une exclusion de plus de 60 % des patients dans cette étude.

Effectivement, on a quand même des résultats importants dans le sens où l'on a une survie sans progression à deux ans qui est comprise entre 62 % et 97 % dans le bras selumetinib et de 8 % à 38 % dans les patients qui sont inclus dans le bras placebo de cet autre essai, mais encore une fois ce type de comparaison indirecte n'a aucune valeur méthodologique.

Il y a eu une seconde comparaison indirecte qui a été réalisée, cette fois à partir d'une cohorte observationnelle prospective, où je pense qu'il est important de souligner les avantages. C'est une cohorte qui est adaptée au contrôle externe de l'étude SPRINT déjà parce qu'elle partage le même sponsor, en l'occurrence la branche pédiatrique du National Cancer Institute, et qu'a priori on a un même contexte de soins du fait de ce sponsor identique, mais aussi parce que les méthodes d'évaluation du volume tumoral sont identiques dans les deux bras et la définition de la progression est également identique entre ces deux études, l'étude observationnelle et l'étude SPRINT 2.

Là, en l'occurrence, il y a eu également majoritairement des comparaisons naïves, c'est-à-dire sans aucun ajustement entre les deux bras de traitement. Dans la cohorte, il y avait une petite différence en termes d'inclusion de patients qui étaient pédiatriques et adultes, donc finalement ils ont restreint la population incluse dans la comparaison aux patients qui avaient moins de 18 ans au moment de la première IRM pour qu'il y ait une similitude dans les âges des patients au moment de l'inclusion. Par contre, il n'y a pas eu d'exclusion de patients de l'étude SPRINT 2 dans cette comparaison.

Sont comparés deux critères de jugement qui sont tous les deux en lien avec le volume tumoral, à savoir l'évolution du volume tumoral et la survie sans progression.

Sur les deux figures du haut, c'est évidemment à prendre avec des pincettes parce qu'il n'y a absolument aucun ajustement dans ces comparaisons, on voit ici en bleu le volume tumoral de la cohorte que l'on peut qualifier de cohorte historique, et en rouge, les volumes tumoraux chez les patients inclus dans l'étude SPRINT 2.

Comme cela a été dit, dans la cohorte historique, on n'a aucun patient qui régresse spontanément. Il y a des patients qui sont relativement stables sur des périodes longues, il y a des patients qui évoluent beaucoup plus rapidement, mais on voit bien qu'il n'y a pas de réponse partielle spontanée. En revanche, là, on voit bien que la majorité des patients qui sont inclus dans l'étude SPRINT 2 sont soit en stable disease, soit en réponse partielle.

Forcément, à partir de ces résultats, on voit bien que la PFS ne peut qu'être favorable au bras du traitement expérimental, et en l'occurrence, on voit beaucoup plus de progressions dans

le bras de la cohorte historique. Encore une fois, il y a des avantages à comparer ces deux études, puisque les patients sont relativement similaires, mais il n'y a pas d'ajustement, donc des résultats difficilement interprétables.

Il y a quand même eu un ajustement sur la croissance tumorale qui a été rapporté. J'ai oublié ce sur quoi ils ont ajusté. Ils ont fait un modèle mixte où ils ont tenu compte à la fois de l'âge à l'inclusion et du volume de la lésion au moment de l'inclusion. Par contre, ils n'ont pas pu ajuster, compte tenu de trop de données manquantes, sur le caractère progressif ou non progressif de la maladie à l'inclusion. Cela pose évidemment problème puisque c'est un facteur pronostic important et qui du coup fait que malgré un ajustement sur deux covariables, on a un risque de biais et de facteur de confusion résiduelle qui reste important.

En résumé, du fait d'une absence de groupe contrôle il a été proposé, dès le protocole, deux comparaisons indirectes mais dont les méthodes ne sont pas adaptées, puisque ce sont majoritairement des comparaisons naïves. Il existe pourtant des méthodes statistiques bien plus performantes, comme la méthode indirecte ajustée par appariement, qui a d'ailleurs été demandée par l'EMA, mais en analyse post hoc. Elles restent cohérentes dans les résultats, mais elles ne permettent pas d'attester que l'ensemble des facteurs pronostiques ont bien été inclus dans cette étude, parce qu'encore une fois on a une maladie rare, pour laquelle il y a une très grande hétérogénéité, et certainement un nombre de facteurs pronostiques identifiés qui n'est pas exhaustif.

Pour autant, comme cela a été dit, la différence est extrêmement importante et il est difficile d'expliquer cette différence uniquement par la persistance de biais ou par de la confusion résiduelle, ce qui laisse à penser qu'il y a bien un effet de ce traitement, mais que l'on est par contre incapable de le quantifier compte tenu de la méthode qui a été utilisée.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Nous avons l'association de patients.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT. - Oui. Je ne sais pas si c'est une association, parce que je n'ai pas eu le temps de relancer la HAS et ce qui m'a été transmis n'est pas signé et pas complet. Néanmoins, c'est quand même une contribution intéressante, qui en fin de compte se rapporte à un cas documenté.

En introduction, le rédacteur rappelle que le sélumétinib fait naître un espoir certain chez les patients, puisqu'il n'y avait pas de traitement. Cela peut donc faire une différence pour les familles. Il salue l'évolution du PNDS, qui fait qu'il y aurait une meilleure prise en charge de la NF-1.

Comme commentaire préliminaire, il y a également le fait que même s'il y a des effets secondaires possibles et probables, dans la mesure où la NF est inopérable chez l'enfant et où le risque de transformation maligne n'est pas exclu, la prise d'un médicament peut être une étape importante.

Pour en venir au gros de la contribution, c'est le rapport d'un cas d'un garçon qui est né en 2009, rapporté par sa maman, qui s'occupe quasiment de lui à temps plein, si on comprend bien. Il a été diagnostiqué à l'âge de 8 mois, avec un neurofibrome plexiforme qui s'étend depuis l'orteil jusqu'au sacrum du membre inférieur gauche. Évidemment, il est en fauteuil

électrique. Il ne supporte absolument plus ni les fortes ni les faibles températures. La maison familiale est adaptée. Encore une fois, la mère passe son temps à s'occuper des soins et des consultations.

Sur la prise en charge, dès 2010 il y a 3 séances de kinésithérapie par semaine pour travailler la souplesse du membre inférieur. Il y a eu 2 fractures, avec une reprise de la marche en 2018. Il y a eu pas mal de médicaments, à commencer par la GABAPENTINE depuis 5 ans, LAROXYL depuis 2 ans, VERSATIS sur les zones douloureuses, du PROPANOLOL pendant presque 2 ans et à la demande, TOPALGIC, ORAMORPH, ACTISKENAN, Mélatonine pour l'endormissement, pas mal de recours aux techniques de relaxation et de distraction avec un succès variable. Il y a eu le froid, qui a été arrêté avec la douleur au froid. Il y a les compressions et les bandes de contention, bien supportées mais avec des limites quand même.

Il y a eu un épisode de thrombose veineuse profonde en octobre 2014, avec des prescriptions d'aspirine et de LOVENOX et de COUMADINE depuis décembre 2014, ZYMAD, calcium, etc.

C'est quelqu'un qui est en fauteuil roulant depuis 2020. Ce qu'il faut retenir, c'est qu'il a été mis sous sélumétinib depuis février 2020, alors que la croissance était interrompue de 2017 à 2020 avec une stagnation du poids et de la taille. La mère rapporte qu'il y aurait eu une reprise de la croissance.

Dans les médicaments tentés, il y a eu le RAPAMIDE de 2016 à 2018, mais qui a été interrompu suite à la reprise de la douleur principalement, notamment liée aux problèmes de régulation de la température.

Sur le sélumétinib, donné de février 2020 à aujourd'hui, la posologie était de 2 fois 25 milligrammes avec diminution des doses par la suite, 25 milligrammes le matin et 10 milligrammes le matin, puis 25 milligrammes le matin à partir d'octobre 2020. Le suivi hospitalier est très lourd, avec une visite par semaine le premier mois, puis tous les quinze jours, puis tous les mois. La prise est très contraignante, on en a parlé. On est obligé de réveiller l'enfant la nuit pour la prise du médicament pour pouvoir prendre un petit-déjeuner avant d'aller à l'école. Les règles journalières sont difficiles : pas de goûter après 17 heures, dîner à 20 heures. Les suivis des effets secondaires réels ou prévisibles sont très lourds, avec les examens ophtalmologiques et cardiaques une fois par trimestre, et dermatologiques et orthopédiques une fois par quinzaine.

Concernant les bénéfices, la tumeur est stable, l'effet antidouleur est notable, et il a permis une diminution de la GABAPENTINE, sauf en cas de température estivale importante, et il y a une reprise de la croissance.

Concernant les effets secondaires, ils sont difficiles à suivre. Les plaies à apparence d'ongles incarnés posent des problèmes depuis mai 2020, suffisamment pour avoir obligé à un arrêt du traitement pour obtenir une cicatrisation. Cela a été repris, et il y a un traitement continu par BETNEVAL et crayon au nitrate d'argent.

Le dermatologue propose une opération des ongles, puisque c'est là où il y a surtout les lésions notamment bourgeonnantes, et l'orthopédiste craint des complications de cicatrisation.

S'agissant des questions posées, il est demandé combien de temps le traitement doit-il être poursuivi pour espérer une stabilisation de la tumeur.

Pierre Cochat, Président.- Très bien, merci. Nous avons plusieurs questions. Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'avais été intéressé par la lecture de l'article publié en 2020 de Neuro-Oncology, qui était signalé par le Professeur Yves Chaix. Cet article s'intéressait à la mesure par IRM de l'évolution des tumeurs en fonction du temps. Cela se rapproche un peu de ce qu'avait montré Clara Locher avec les parcours individuels bleus et les parcours rouges. La chose qui m'avait intéressé, c'est qu'apparemment, lorsqu'on interrompait le traitement, il y avait une recroissance des volumes de tumeur. Sans aboutir au nec plus ultra qu'est l'essai randomisé, est-ce que le fait d'avoir le patient comme propre contrôle et d'avoir l'arrêt et la recroissance ne permettait pas de bien montrer que la croissance de ces tumeurs était altérée par ce médicament ?

Ce d'autant qu'au fond, il est probable que ce soit un traitement à vie. Par conséquent, on a besoin de répondre beaucoup plus dans le temps quant à savoir si l'on interrompt la croissance de ces nerfs pendant quelque temps ou si c'est une modification de l'histoire naturelle qui va se pérenniser dans le temps.

Évidemment, je crois qu'il faudrait avoir un suivi de long terme sur cette affaire, mais le fait est que cet article assez bien fait, qui est descriptif des lésions analysées par IRM, permettait d'entrevoir deux options. La première était le fait qu'à l'arrêt du traitement il y ait une recroissance, et deuxièmement, qu'il y a peut-être une possibilité, sans aller jusqu'à l'essai randomisé qui est certainement la bonne façon de faire, d'avoir un patient qui soit son propre contrôle en fonction du temps.

Qu'en pensez-vous ? Qu'en pensez-vous Professeur Yves Chaix, qui est un spécialiste, ou Bernard ?

Yves Chaix.- Je peux laisser la parole à Bernard.

Bernard Guillot.- Je donnerai mon avis, tu peux y aller, Yves.

Yves Chaix.- Dans cet article, peut-être qu'à l'arrêt du traitement il y a des reprises, mais je ne sais plus dans quel article il y a un certain nombre de patients qui, malgré l'arrêt du traitement, restent sans reprise de la croissance tumorale après une durée significative.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est encore mieux.

Yves Chaix.- Ce n'est pas certain qu'à l'arrêt du traitement la tumeur reparte. Après, on manque de données longitudinales. Pour l'essai SPRINT 2, normalement on doit avoir une nouvelle évaluation à 7 ans du début du traitement, si j'ai bien compris le papier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Alors que Clara Locher nous a montré 28 mois au maximum, ou 30 mois de suivi longitudinal.

Bernard Guillot.- Pour compléter la réponse d'Yves, avec laquelle je suis d'accord, je pense qu'une fois que l'on arrête le traitement, qui est effectivement suspensif, le neurofibrome

plexiforme reprend son évolution naturelle, c'est-à-dire soit une stabilité, soit une évolution, soit éventuellement une transformation. Par contre, j'ajouterais que ce qui peut être intéressant dans certains cas, mais nous manquons de recul pratique et d'expérience, c'est qu'un des objectifs est éventuellement de faire diminuer suffisamment le neurofibrome plexiforme pour qu'il devienne opérable dans de meilleures conditions. C'est aussi une option qui permettrait d'éviter d'avoir ce traitement à vie.

Du coup, j'en profite pour revenir sur la critique justifiée, mais que l'on peut moduler un peu de Clara Locher sur la réduction de volume versus les critères RECIST de la cancérologie. En cancérologie, quand on a une tumeur, une métastase, on veut qu'elle disparaisse. Le but de sélumétinib n'est pas de faire disparaître le neurofibrome, mais vraiment de faire en sorte qu'il ne soit plus symptomatique, ce qui est tout de même assez différent.

D'ailleurs, on voit bien dans l'essai qu'il n'y a aucune réponse complète et je pense que compte tenu de la genèse de la tumeur et de son mode de fabrication à partir du tissu nerveux, on a très, très peu de probabilité d'avoir un jour des réponses complètes avec quelque médicament que ce soit. Dans ces conditions, la diminution de 20 % du volume ne paraît quelque chose d'acceptable, alors que vraisemblablement, je pense qu'en cancérologie, pour ma part, je n'aurais pas accepté des diminutions de volume de 20 % pour dire que c'était une réponse objective intéressante, nous sommes bien d'accord.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il a retiré sa question.

Pierre Cochat, Président.- Je n'avais pas vu. Excuse-moi. Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voulais revenir sur le point qui avait été souligné par Clara Locher concernant d'une part la nécessité d'être à jeun deux heures avant la prise et une heure après la prise, ce qui pose des problèmes considérables à la fois pour les patients et pour la famille, et d'autre part le fait que ce soit sous forme de gélules obligatoirement, ce qui fait que pour les enfants de 3 ans, c'est pratiquement impossible. Même à l'âge de 4 ou 5 ans, cela m'étonnerait que l'on arrive à faire avaler des gélules à ces patients.

Je voulais donc savoir s'il y avait des efforts faits par le laboratoire pour améliorer ceci et si le problème d'être à jeun était vraiment documenté, parce que j'ai eu l'expérience d'autres médicaments où l'on disait qu'il fallait être strictement à jeun, et en fait ce n'était pas forcément le cas. On peut peut-être, en augmentant la posologie, augmenter l'absorption. Je pense que cela pose un véritable problème pour les enfants.

Van-Claude Daubert, membre de la CT.- Je peux donner un ou deux éléments de réponse. Je crois que le laboratoire travaille sur une formulation plus adaptée aux enfants, si j'ai bien compris et bien lu les choses.

Deuxièmement, concernant le fait d'être à jeun, ce schéma qui est effectivement très lourd n'est pas spécifique au sélumétinib, parce que le tramétinib, qui est utilisé dans d'autres indications, a également ces mêmes contraintes avant et après les repas. Je pense que c'est

un problème de pharmacocinétique de cette classe des anti-MEK. C'est vrai que c'est très lourd. Dans le mélanome, pour les patients qui sont sous tramétinib, c'est compliqué à gérer.

En général ils arrivent à le gérer, mais ce sont des adultes donc c'est plus simple pour eux. C'est vrai que c'est un facteur limitant. Maintenant, encore une fois, le bénéfice attendu par rapport au risque me paraît rendre ce médicament vraiment nécessaire pour les patients pour lesquels les indications seront de toute façon posées dans des conditions d'environnement scientifique optimal, avec notamment les RCP nationales et les centres de référence.

Par contre, je ne crois pas qu'il y ait eu d'étude faite sur des augmentations de posologie pour essayer de shunter ce problème d'alimentation, en tout cas à ma connaissance.

Pierre Cochat, Président.- Je rejoins Patrick, c'est quand même un vrai problème et cela soulève aussi le problème des conditionnements, des gélules possiblement utilisables chez de tout petits enfants, ce qui à ma connaissance n'est pas réglementaire. En tout cas, donner des gélules à des gamins de 3 ans, ce n'est pas dénué de risque. Dans mon jargon, les gélules, quelle que soit leur taille, étaient contre-indiquées en dessous de 5 ou 6 ans. Je pense qu'ils vont s'adapter aussi.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- J'ai une dernière question à Yves Chaix et à Bernard. Vous avez dit qu'il s'agissait de la pathologie la plus fréquente des pathologies orphelines. Dans les essais qui ont été publiés dans le New England, c'était quatre centres qui étaient coordonnés par le NIH. Est-ce que si on faisait quelque chose d'international on pourrait avoir une quantité de patients suffisante pour pouvoir mener de façon coordonnée un essai randomisé ?

Yves Chaix.- Je dirais que oui, bien sûr, ce sont quatre centres. Déjà, en France, si on fait une étude multicentrique, on s'attend à ce qu'il y ait peut-être plus de patients inclus.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- À ce moment-là, est-ce au laboratoire de faire cela, ou est-ce aux différents centres, le NIH et ainsi de suite, de se coordonner ?

Bernard Guillot.- Très clairement, l'étude randomisée est possible. D'ailleurs, cela a déjà été fait avec le TIPIFARNIB. C'est le seul médicament, parmi tous ceux qui ont été testés, qui a pris cette stratégie de versus placebo. Cela a été évoqué tout à l'heure, donc manifestement, c'est faisable.

Ma pondération sur le fait que l'on puisse accepter l'absence de placebo, c'est encore une fois le fait que dans la mesure où il n'y a pas de régression spontanée de ces tumeurs, où toutes les histoires naturelles sont faites, et l'étude française qui a été réalisée le montre aussi, etc., si n'y a pas de régression spontanée, à partir du moment où l'on observe des régressions en ajoutant un seul élément qui est un médicament, l'effet ne peut être que lié à ce médicament. Je suis tout à fait d'accord avec les méthodologistes, on ne peut pas le quantifier.

Néanmoins, il y a obligatoirement un effet positif qui est assez bien démontré avec cela. Peut-être qu'il faut aller chercher l'étude randomisée. Oui, il faut toujours aller chercher l'étude randomisée, d'autant qu'elle est faisable dans cette situation, donc j'ai regretté dans mon

rapport qu'il n'y en ait pas eu. Néanmoins, je pense que cela ne condamne pas le dossier, et encore moins le produit.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'était peut-être plus sur les critères cliniques ou de tolérance que sur le critère de diminution de volume.

Yves Chaix.- Oui, mais alors là, pour revenir sur ce qui a été dit, il était difficile de définir un seul critère, puisque la symptomatologie peut être la qualité de vie qui est altérée du fait d'une défiguration importante, cela peut être la douleur, cela peut être une réduction de la mobilité, cela peut être une atteinte des fonctions vésico-sphinctériennes, cela peut être une atteinte des fonctions respiratoires, selon la localisation. Il y a une hétérogénéité en termes de localisations et donc de symptômes. C'est vrai qu'il est difficile d'avoir un seul critère de jugement principal clinique, parce que tous les enfants ne sont pas douloureux et la douleur pourrait effectivement être le critère, avec des échelles bien quantifiées, etc., mais je trouve que c'est difficile.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'était plus pour dire que la justification de la randomisation avec un groupe contrôle ne concernait pas nécessairement que ce critère principal, pour lequel s'il n'y a pas de régression spontanée effectivement on n'a pas besoin de groupe comparatif, mais tous les autres critères qui, pour le coup, me semblent plus sujets à une variabilité potentielle dans l'histoire naturelle de la maladie, et notamment tout ce qui concerne les effets indésirables. Peut-être que je me trompe et peut-être que là aussi, il y a un aspect quasiment déterministe chez ces enfants de l'évolution de ces symptomatologies.

Pierre Cochat, Président.- En même temps, Clara suggérerait un cross-over. Même cela, je trouve que cela peut être un peu difficile quand on connaît l'évolution de ces maladies. J'imagine le gamin qui dans la première partie a été traité avec un bon résultat, avec une diminution de certains phénomènes compressifs, notamment de nerfs périphériques, à qui on impose d'arrêter alors qu'on sait très bien que cela peut reprendre.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Elle parlait juste d'un croisement pour le groupe contrôle, pas pour le groupe expérimental.

Pierre Cochat, Président.- D'accord, excuse-moi, dans ce cas. Merci beaucoup, Yves et Bernard. Nous allons discuter encore un peu et voter. Merci pour votre expertise et pour votre temps, en tout cas.

(Bernard Guillot et Yves Chaix quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je suis assez bluffé par l'efficacité de ce traitement. Pour avoir suivi certains de ces patients, ce sont des maladies épouvantables, vraiment. Le petit mieux qu'on peut leur offrir et qui ne soit pas chirurgical, parce que vraiment, la chirurgie là-dedans est une catastrophe, c'est quelque chose de considérable. D'accord, sur la méthodologie je partage tout ce qui a pu être dit, c'est évident, mais quand même, en termes de progrès thérapeutique, je trouve que c'est majeur.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Sur un plan pharmacologique, que se passe-t-il si l'on ouvre la gélule et on la met dans de l'eau pour la faire boire ?

Sarah Koné, pour la HAS.- On ne peut pas ouvrir ces gélules. C'est cela, le problème.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y a pas des parents qui vont vouloir l'ouvrir en la sciant ? Je ne sais pas.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Dans le RCP, ils disent qu'il ne faut pas le faire.

Sarah Koné, pour la HAS.- Du coup, le laboratoire développe des granules. Pour ces granules, ils font une étude de phase 1-2 qui va évaluer la pharmacocinétique, la tolérance et l'efficacité à partir de 1 an, chez les enfants de 1 à 7 ans. Nous n'aurons les résultats qu'en 2024. Pour l'instant, bien que ce ne soit que des gélules, ils ont l'AMM aux États-Unis également à partir de 2 ans. C'est vraiment le besoin qui a été déterminant.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est quand même assez étonnant d'administrer des gélules à cet âge-là. C'est vraiment un risque.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Sarah Koné, pour la HAS.- Dans les essais cliniques ils avaient des patients de ces âges-là qui ont été traités dans le cadre de l'essai. Je ne sais pas comment ils ont fait.

Pierre Cochat, Président.- Par définition, il faut les avaler tout rond. Un gamin de deux ans qui avale tout rond une gélule, bon.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- À jeun. Encore, avec du yaourt, ça va, mais il faut être à jeun.

Pierre Cochat, Président.- Exactement.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Même les adultes.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ils mentionnent bien dans le PGR le risque d'étouffement.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y a pas des risques de fausse route ?

Pierre Cochat, Président.- Si, absolument. Le Bureau proposait un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie et pas d'ISP parce qu'il n'y a pas d'amélioration du parcours de soins. L'ISP mise à part, c'est l'évaluation qui correspond à la demande du laboratoire.

Hugues Blondon, membre de la CT.- L'AMM est conditionnelle. C'est cela ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Tout à fait.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Faut-il que nous rendions un SMR conditionnel ou non ? Faut-il revoir le traitement ? Nous le reverrons forcément quand l'AMM deviendra définitive ?

Pierre Cochat, Président.- Déjà, nous le reverrons peut-être quand il y aura l'étude chez les tout petits. 2024, c'est bien. Cela fait deux ans.

Clara Locher, membre de la CT.- Après, il y a un data cut-off qui a été fait en février 2021, dont les résultats vont sortir dans les quelques semaines qui arrivent. C'est-à-dire qu'on aura une étude non plus avec 2 ans de suivi, mais avec 2 ans et demi supplémentaires.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Avec le même nombre de patients ?

Clara Locher, membre de la CT.- Ce sont les mêmes patients.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- L'EMA a souhaité être destinataire de ces résultats plus long terme en mars 2022, donc ils vont évaluer l'AMM conditionnelle sur la base de ces résultats plus long terme.

Sarah Koné, pour la HAS.- Il y a également une demande qui concerne le suivi de la tolérance. Il y aura une réévaluation en 2027 pour avoir des données à plus long terme.

Pierre Cochat, Président.- En tout cas, pour répondre à la question, ce n'est pas parce qu'il y a une AMM conditionnelle que nous sommes tenus de faire une évaluation conditionnelle.

Sarah Koné, pour la HAS.- Tout à fait. Vous pouvez faire une évaluation classique, mais en demandant à le revoir.

Hugues Blondon, membre de la CT.- À quel délai ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Nous allons nous aligner sur le calendrier de l'EMA, ce sera plus simple. Vu qu'il y a une AMM conditionnelle, nous allons déjà voir si à l'issue de l'évaluation par l'EMA sera maintenue ou pas. Du coup en mars 2022 nous aurons la réponse, puisqu'ils vont analyser les données de suivi. Ensuite, nous le reverrons en 2027 avec les données de tolérance à long terme. Nous allons donc vous proposer de le revoir en nous alignant sur le calendrier d'évaluation de l'AMM, si cela vous convient.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Donc en 2022 ou en 2027 ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Nous allons forcément le voir en 2022. Nous allons sûrement le voir en 2024 quand ils vont avoir la formulation adaptée aux enfants de 1 à 7 ans, puisqu'ils vont forcément demander une inscription pour cette présentation sous forme de granules. C'est donc un produit que vous allez être amenés à revoir.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Le problème, finalement, c'est la durabilité du bénéfice et notamment l'impact sur l'histoire naturelle à moyen terme.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Bien sûr, c'est crucial.

Sarah Koné, pour la HAS.- Oui, et cela, nous allons l'avoir en 2027.

Pierre Cochat, Président.- Nous aurons 2022, 2024 et 2027.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est bien.

Pierre Cochat, Président.- Clara, voulais-tu dire quelque chose ?

Clara Locher, membre de la CT.- Ce n'est pas spécifique à cette maladie rare, mais le fait qu'il n'y ait aucun groupe contrôle, en cas d'arrivée sur le marché d'autres traitements, va rendre les comparaisons d'autant plus compliquées pour essayer de hiérarchiser les traitements. C'est une remarque générale.

Pierre Cochat, Président.- C'est sûr.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pourquoi n'ont-ils pas fait de comparaison indirecte avec le traitement ? Pourquoi n'ont-ils pris que le placebo ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Parce que ce traitement n'a pas l'AMM, puisque cela a été arrêté.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Et l'était négatif, pour information.

Sarah Koné, pour la HAS.- L'essai était négatif, donc le traitement évalué vs placebo n'a pas obtenu l'AMM. Ce n'est donc pas censé être un comparateur pertinent.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous votions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Compte tenu du nombre de présents et de son statut, Madame Locher ne peut pas prendre part au vote. Nous avons 22 voix pour une absence d'ISP, 22 voix pour un SMR important et 22 voix pour un ASMR IV.

Pierre Cochat, Président.- J'ai le même commentaire pour Clara que pour Céline ce matin. Envisageons-nous une adoption sur table pour celui-ci ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

Pierre Cochat, Président.- Très bien.