



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1 décembre 2021

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen réévaluation : LAMZEDE® 10 MG, Poudre pour solution pour perfusion, Boîte de 1 flacon (velmanase alfa) (CT-19439), CHIESI SAS

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à LAMZEDE et on fait rentrer Monsieur Gaches Francis.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Il n'y a pas de déport sur ce dossier et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de le placer en situation de conflit d'intérêts. Je le fais rentrer.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Monsieur Gaches. Toutes nos excuses pour le retard. Nous avons eu un dossier un peu compliqué juste avant. Merci de nous consacrer un petit peu de temps pour l'évaluation du dossier du LAMZEDE. Je ne sais pas si vous êtes familier de la commission de la Transparence. On commence habituellement par une présentation par notre chef de projet. Ensuite, on vous écoutera, puis on aura l'expertise du professeur Corinne Alberti. On a trois contributions d'associations de patients. Ensuite on vous posera des questions et on vous demandera de nous laisser pour que l'on puisse discuter.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous évaluez la réévaluation de LAMZEDE. C'est une demande du laboratoire de réévaluer le service médical rendu de LAMZEDE, une poudre pour solution pour perfusion à base de velmanase alfa indiquée dans le traitement enzymatique, substitutif des manifestations non-neurologiques des patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérer. La velmanase alfa est une forme recombinante de l'alpha-mannosidase humaine. Cette molécule ne traverse pas la barrière hématoencéphalique. La population cible de cette maladie est estimée à 30 patients en France.

Je vous rappelle l'évaluation initiale de LAMZEDE qui avait eu lieu dans un avis du 12 décembre 2018. À l'époque, la commission avait estimé :

- le service médical rendu modéré ;
- LAMZEDE n'avait pas d'ISP ;
- une amélioration du service médical rendu mineur de niveau IV dans la prise en charge de cette maladie.

Cette évaluation reposait sur :

- Une étude rhLAMAN-05 de phase III randomisée en double aveugle et versus placebo, qui avait inclus 25 patients âgés de 6 à 35 ans et qui avait duré un an.
- Une étude rhLAMAN-10 qui avait un recul plus important, deux ans et demi, qui portait sur un effectif également plus important, 34 patients, également âgés de 6 à 35 ans, mais cette étude n'était pas comparative.

Pour sa demande de réévaluation, le laboratoire revendique un SMR désormais important, un maintien de l'ASMR IV. Il ne revendique pas d'ISP. Cette demande s'appuie principalement sur deux études :

- L'étude pédiatrique rhLAMAN-08 de phase 2 non comparative qui a évalué LAMZEDE chez cinq patients âgés de moins de 6 ans traités pendant 24 mois. Un seul patient a été traité pendant 40 mois.
- L'analyse du registre rétrospectif français Étoile Alpha qui porte sur un effectif de 16 patients traités par en France.

Il existe également un registre européen, mais le premier patient a été inclus le 10 décembre 2019. Dans ce registre européen, seulement quatre patients ont reçu LAMZEDE avec un rétin inférieur à un an. Les données ne sont pas exploitables pour le moment sur ce registre européen.

Je laisse la parole à Monsieur Gaches.

M. le Pr GACHES.- Professeur Gaches à Toulouse, médecin interniste. Je vous remercie de me donner la parole. Par contre, c'est la première fois que je participe à une commission de transparence. J'espère que je vais répondre à vos attentes. Je vais essayer de faire en dix minutes.

Je fais d'abord un petit rappel sur d'alpha-mannosidose et sa gravité. Il s'agit d'une maladie génétique grave et rare, avec une prévalence de 0,1 % naissances vivantes, autosomique récessive. C'est une maladie de surcharge lysosomale liée à la réduction d'une enzyme, l'alpha-mannosidase qui entraîne, par son déficit, une accumulation d'oligosaccharides riches en mannose dans l'ensemble des cellules de multiples organes. Le diagnostic est établi en mesurant l'activité enzymatique et sera confirmé par un test génétique.

Les nouveau-nés ne présentent pas d'anomalie significative à la naissance. Les premiers signes cliniques apparaissent plus tard. L'aggravation s'installe progressivement. Il apparaît une dysmorphie faciale, surtout une immunodéficience responsable d'infections à répétition, des anomalies squelettiques avec une atteinte du système nerveux central, avec plusieurs manifestations psychiatriques, ophtalmologiques, une surdité neurosensorielle, un retard mental, un retard du langage et une atteinte de la fonction motrice avec faiblesse musculaire, de type anomalies articulaires et ataxie.

On distingue selon la gravité trois formes essentiellement :

- la forme sévère dès la naissance avec un décès rapide ;
- une forme modérée qui est la plus fréquente, diagnostiquée avant l'âge de 10 ans avec des anomalies squelettiques et une progression lente avec développement d'une ataxie vers l'âge de 20, 30 ans ;
- une forme de faible sévérité diagnostiquée après l'âge de 10 ans sans anomalie squelettique notable et avec une progression très lente.

Les patients atteignent en général un état de dépendance physique. Ils se retrouvent en fauteuil roulant. L'espérance de vie est variable en fonction de la gravité. Certains ayant des formes légères peuvent vivre plus de 50 ans. Il n'y avait actuellement aucun traitement pour cette maladie.

Comme l'a dit notre collègue, deux études pivots ont été réalisées chez des patients atteints de forme légère à modérée sans manifestation neurologique. Ce sont les études rhLAMAN-05 et rhLAMAN-10 déjà étudiées en commission en 2018. Je reprends la tolérance et les effets secondaires.

L'étude rhLAMAN-05 :

- 39 événements indésirables liés au traitement de sévérité légère à modérée ;
- aucun cas grave durable : une insuffisance rénale mais régressive, 2 cas d'hypersensibilité dont un lié au traitement, 8 cas d'anticorps anti-velmanase positifs, mais un seul ayant déclaré une réaction lors de la perfusion.

La commission dans son analyse critique en 2018 a souligné la qualité méthodologique de l'étude randomisée en double aveugle versus placebo comparateur qui était justifiée en l'absence de traitement disponible. Il a été noté une efficacité sur un critère de jugement biologique qui était la concentration en oligosaccharides, sans mise en évidence de différence significative. Par contre, sur la montée de marche, trois minutes après un an de traitement, ni sur les critères de jugement secondaire que je n'évoque pas. Toutefois, les résultats observés dans le groupe LAMZEDE suggèrent une moindre progression de la maladie par rapport au groupe placebo.

La commission avait alors souligné l'hétérogénéité des manifestations cliniques et, en l'absence de standardisation de l'évaluation clinique rendant difficile la détermination d'un critère clinique pertinent, unique et commun.

L'étude rhLAMAN-10

Elle bénéficie d'un recul plus important, deux ans et demi en moyenne. La commission avait alors regretté l'absence de comparaison à un groupe de patients non traités, l'absence de groupe comparateur gêne l'interprétation de certains paramètres susceptibles d'évoluer de manière positive avec le développement psychomoteur du patient. L'étude ne permettait pas d'affirmer si les fluctuations des critères évalués sont physiologiques ou plutôt liées au traitement.

Ainsi, si les résultats observés ont un recul plus important, ils ne permettent pas d'affirmer une amélioration de la maladie, mais ils en suggèrent tout au moins une stabilisation.

Compte tenu des données d'efficacité et de tolérance dont on disposait, l'impact de LAMZEDE sur la mortalité et sur la qualité de vie n'est pas démontré. L'impact sur la mobilité a été observé en termes de stabilisation dans le groupe LAMZEDE versus une dégradation dans le groupe placebo. Compte tenu de son administration intraveineuse hebdomadaire, un impact sur l'organisation des soins pouvait être attendu également. Il a été conclu que LAMZEDE apportait une réponse partielle aux besoins de santé médicale.

Comme nous l'avons vu, des programmes d'études complémentaires ont été demandés par la commission en 2018 :

- l'étude rhLAMAN-08 portant sur seulement cinq patients ;

- le registre mis en place au travers de l'étude Étoile Alpha à laquelle deux de mes patients ont participé.

L'étude Étoile Alpha :

C'est une étude multicentrique non comparative rétrospective de patients recevant ou ayant reçu le LAMZEDE en France du 27 novembre 2020 au 26 mai 2021. Six sites ont participé : Lyon, Paris, Lille, Toulouse. Il y avait 16 patients et les données ont été collectées à partir de trois cohortes : rhLAMAN-07, rhLAMAN-08 et 8 patients en ATU nominative. Certes, il s'agit d'un échantillon de petite taille et l'étude est limitée car ce n'est pas un essai contrôlé. Toutes les variables d'évaluation n'ont pas été mesurées au même moment pour tous les patients et il y a des données manquantes.

La connaissance de la physiopathologie de la maladie indique que la stabilité ou l'amélioration est rare et les patients s'aggravent avec le temps. Cette étude a montré clairement des signes d'efficacité au niveau global en général. Il y avait une amélioration de la fonction respiratoire, surtout l'absence d'infection respiratoire, c'est important comme nous allons le voir à propos de mes deux cas, et une stabilité, voire une amélioration de certaines comorbidités. Il existe une cohérence des résultats positifs pour toutes les variables observées démontrant davantage l'efficacité du traitement.

Ce registre a permis de conclure qu'il n'y a pas de niveau particulièrement élevé d'événements indésirables associés au traitement et que dans l'ensemble, il semble y avoir des signes d'efficacité évidents. Les avantages de ce traitement peuvent l'emporter sur les risques.

Je vais maintenant très modestement vous parler de mon expérience à propos de deux patients que j'ai traités par LAMZEDE. Il s'agit d'un frère et une sœur, dont je vais vous faire la description :

Le frère

Il est actuellement âgé de 51 ans. Ses premiers symptômes sont apparus vers l'âge de 6 ans. Il était très bien jusque-là. Il a eu quelques symptômes durant son adolescence, mais c'était quand même un très bon majeur. Il participait bien à l'école. La dégradation a été très progressive. C'est à l'âge de 35 ans qu'il a eu brutalement une fièvre à 40, 41 degrés pendant plusieurs jours, suivi d'un coma. Il a émergé de cette situation avec des séquelles très graves : parésie des quatre membres, flexion des mains et des avant-bras irréductibles, cachexie rapide jusqu'à 34 kilos avec alimentation par sonde gastrique. Récupération partielle mais impossibilité à la station debout, utilisation d'un fauteuil roulant définitif. Il ne tient pas la tête droite lorsqu'il est assis sur son chariot. Il y a une protrusion de la langue. Il ne parle plus, alors qu'il comprend parfaitement ce qu'on lui dit. Il est donc atteint d'un handicap très sévère.

Il débute le LAMZEDE en 2018 en intraveineuse hebdomadaire et progressivement, c'est à partir de la fin de l'année 2020 que l'on constate des améliorations notables puisqu'il se met à sourire à certaines réflexions qu'on lui fait. À trois reprises, on l'entend prononcer des mots peu compréhensibles, mais on sent bien qu'il veut exprimer des choses.

Il se déplace maintenant en rampant par terre. Il tient sa tête de droite sur le fauteuil et redresse son buste. Récemment, il a été même possible de le verticaliser et de faire quelques pas à l'aide d'un dynamico. Il y a donc une amélioration significative qui paraît en lien avec le traitement, vu le nombre d'années où il était très altéré.

La sœur :

Elle est âgée de 34 ans et c'est à 31 ans qu'elle présente à peu près le même tableau que son frère avec une fièvre brutale à 40, 41 degrés, avec rapidement un tableau de grabatarisme complet, perte de vigilance, trouble de la déglutition, amaigrissement massif, rétraction très rapide et irréductible des mains en flexion, ainsi que les avant-bras.

Elle reçoit, comme son frère, le traitement en 2018 et, progressivement, son état s'améliore. C'est assez spectaculaire puisque maintenant, elle parle. Elle lit couramment. Elle comprend très bien ce qu'on lui dit. Elle mange avec de l'aide, vous allez voir des photos de ses mains très rétractées. Elle se mobilise uniquement en fauteuil roulant, mais elle arrive à la mettre debout et à lui faire faire quelques pas sur quatre ou cinq mètres. Elle a conscience de son état dégradé et le vit très mal, avec des troubles du comportement et des crises de colère qui ont justifié l'intervention d'un psychiatre avec des traitements modulateurs de l'humeur. Chez elle, il est difficile de dire si c'est une évolution naturelle ou si c'est vraiment l'effet rapide du traitement.

Je terminerai par mes conclusions, mes remarques, en tout cas. Il n'y a pas d'alternative thérapeutique dans cette maladie grave. Le LAMZEDE a été très bien supporté, avec presque trois ans de recul chez ces deux patients, comme cela a été souligné dans les études. L'efficacité, d'après moi, me semble évidente, surtout chez le frère. Il y a une nette diminution chez les deux patients des épisodes infectieux répétés, ce qui est un élément important puisque j'ai l'impression, sans pouvoir l'affirmer, que ces infections ont pu déclencher des poussées graves de la maladie et le basculement dans le handicap sévère. Il me semble qu'un traitement débuté tôt dans l'enfance aurait pu éviter des choses et me paraît souhaitable pour éviter les infections répétées et peut-être les poussées de la maladie qui aboutissent à des handicaps graves. Il me semble clair que le traitement apporte un bénéfice, comme semble le dire l'étude Étoile Alpha, avec un bénéfice global des fonctions motrices cognitives et une amélioration de la qualité de vie. Je pense qu'il est évident qu'il faut cibler les populations pédiatriques, peut-être les adultes ayant des formes faibles à modérer.

Je me permettrai un commentaire. Je me demande si les patients graves ne pourraient pas aussi bénéficier de ce traitement pour une amélioration de certaines de leurs fonctions et de la qualité de vie, mais bien sûr, ce serait à discuter au cas par cas. Il me semble que des améliorations peuvent être attendues avec les injections à domicile qui éviteraient les déplacements à l'hôpital toutes les semaines, peut-être une prise sous-cutanée, peut-être un traitement per os. Il faut associer une prise en charge kinésithérapique intensive et adaptée et un suivi psychologique ou psychiatrique chez ces patients qui ont conscience de leur handicap.

Je vous présente, sur la diapositive suivante, les photos autorisées par la maman de la jeune fille dans son lit, quand elle était dans mon service pour la première fois quelques jours après l'épisode de fièvre et de coma. Elle est complètement grabataire. Vous voyez la rétraction de

ces mains qui a été extrêmement rapide. C'est fin 2020, je crois. Avec le traitement depuis plus d'un an et demi, on arrive à la mobiliser et lui faire faire quelques pas avec un soutien par son papa, mais qui est quand même relativement mauvais.

Je vous remercie de m'avoir écouté.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci pour votre intervention. Corinne.

M^{me} le P^r ALBERTI.- Bonjour. Je vais directement à l'analyse des études.

L'étude rhLAMAN-08

C'est une de phase 2 multicentrique en ouvert qui avait pour objectif d'évaluer ce qu'ils appelaient l'efficacité et la tolérance de la velmanase alfa administrée en perfusion IV une fois par semaine pendant 24 mois chez des patients âgés de moins de six ans et atteint d'alpha-mannosidose. Il s'agit d'un essai non contrôlé qui a inclus six patients, dont un a été exclu car il ne remplissait pas les critères d'inclusion/exclusion. Cinq patients ont été analysés. Ils ont été suivis à 6, 12, 18 et 24 mois. Un patient français a eu sa dernière visite à 40 mois et a été suivi après 24 mois dans le cadre du protocole LAMAN-07. La sécurité est évaluée selon plusieurs critères, depuis une réaction locale à des manifestations cliniques systémiques et biologiques. L'efficacité a été mesurée par des changements de taux sériques et dans le LCR de biomarqueurs de la pathologie, des tests fonctionnels, des tests d'endurance à la marche, des tests d'audition, mais aussi le profil immunologique, la qualité de vie avec une échelle pédiatrique et une IRM cérébrale. Cela était associé à une étude de pharmacocinétique.

Sans tout rapporter, les résultats sont donnés sous forme de tableaux dans lesquels figurent les résultats individuels et les résultats résumés. Cela permet de regarder et analyser les données.

- Concernant les concentrations d'oligosaccharides sériques, tous les patients ont présenté une diminution entre l'inclusion et le 24^e mois, entre – 25 et – 83 % selon l'oligosaccharide concerné.
- Dans le LCR nous retrouvons cette diminution entre – 4 et 84 %, excepté pour un patient qui a eu une augmentation de près de 200 % pour un des oligosaccharides.
- Concernant les biomarqueurs cérébraux, on retrouve sensiblement la même chose. Une diminution relative des différents taux si ce n'est un peu plus de variabilité, avec une augmentation de la protéine Tau pour un patient et une augmentation des NFR pour deux patients.
- Concernant la fonction motrice, trois échelles étaient prévues : la Peabody Developmental Motor Scale, (PDMS-2), le test Mullen Scales of early Learning (MSEL) et le Bruininks-Oseretsky test of motor proficiency, (BOT-2) :
 - Le test BOT-2 n'a pas été évalué à l'inclusion pour les cinq patients, donc son évolution ne peut être rapportée.
 - Le PDMS-2 mesure la motricité fine, grossière et totale. La mesure totale est

considérée comme la meilleure évaluation des capacités motrices globales. Cette échelle n'est validée que jusqu'à l'âge de 5 ans.

- Ainsi, un patient n'a pas pu avoir la mesure.
- Pour 2 patients, l'échelle totale et l'ensemble des sous-scores se sont améliorés de manière assez considérable, en relatif +400 et +700 %.
- Pour un patient, l'échelle totale et la motricité grossière s'est détériorée à 26 mois, de – 16 et 50 % respectivement.
- Pour le quatrième patient à 18 mois, une altération de la motricité grossière et totale a été observée.
- Le test de MSEL mesure les capacités cognitives et le développement moteur jusqu'à 68 mois. Les différents scores composant le test s'améliorent, excepté le score de réception visuelle pour un patient.
- Concernant l'endurance, deux tests ont été réalisés : le 6-minute Walk Test (6MWT) et le 3-minute Stair Climb Test (3MSCT).
 - Le 6MWT s'améliore pour 3 patients à 24 mois. Il se détériore pour 1 patient à 24 mois, puis s'améliore à 40 mois. Sur les figures, on remarque que l'évolution n'est pas linéaire dans le temps pour tous les patients. Cela fait des montées et des descentes sur le temps entre la *baseline* et le 24^e mois.
 - Le 3MSCT s'améliore pour 2 patients, mais se détériore pour 2 patients.
- Concernant la qualité de vie, un questionnaire spécifique pédiatrique a été administré. Il évaluait trois dimensions : l'autonomie, la mobilité et la fonction sociale. Cela a été évalué par les parents :
 - L'un des patients a eu sa qualité de vie mesurée, alors qu'il n'y a pas eu de test de motricité, ni de test d'endurance.
 - Les résultats sont exprimés par des variations de score brut, de score standards et de standards normatifs.
 - Les scores bruts et standards s'améliorent tous. Cela est plus hétérogène pour les scores standards normatifs.

En conclusion sur cette étude dite d'efficacité et de tolérance, on pourrait interpréter les résultats comme une tendance à l'amélioration clinique, mais sachant que l'essai est réalisé sur cinq patients sans groupe contrôle avec des évolutions non linéaires des scores d'endurance pouvant être liés à une certaine variabilité de la zone intra-individuelle. Chaque score apprécie des dimensions différentes, dont l'évolution peut être soit favorable, cela arrive pour un patient, mais plutôt variable d'un patient à l'autre ou d'une mesure à l'autre dans le temps et des sous-tests. L'absence de groupe contrôle rend difficile, à mon avis, la conclusion et un effet Hawthorne ne peut être complètement écarté.

J'ai aussi une expérience personnelle dans une maladie que l'on appelle l'ataxie de Friedreich. C'est une maladie neurologique qui n'a pas de traitement actuellement, avec diverses drogues utilisées, dont une qui avait fait l'objet d'un essai clinique à Robert Debré qui a évalué la pioglitazone pour laquelle on avait initialement émis l'hypothèse qu'il y aurait une grande différence entre les deux groupes. Finalement, après deux ans de traitement, on n'a pas montré de différence, essentiellement parce que les patients étant dans l'essai. Particulièrement dans le groupe placebo, cela s'était énormément amélioré ou en tout cas stabilisé, ce qui fait que la différence entre les deux groupes n'avait pu être démontrée.

Sans aller dans les détails de la tolérance dans cet essai clinique, il semblerait que ce traitement soit bien toléré.

Le registre des patients

Il a été mis en place rétrospectivement. Une fois que les patients ont été traités, nous sommes allés chercher des données dans les différents dossiers. Quatre centres ont été sollicités : Lyon, Paris, Lille et Toulouse. 16 patients ont été inclus. Les données ont été montrées par Monsieur Bonnet. La durée moyenne du traitement a été de 54 mois. Le registre est composé de 7 femmes et 9 hommes d'âge moyen 26 ans, dont 5 mineurs entre 10 et 16 ans et le patient le plus vieux a 52 ans. Les différentes variables qui ont été mesurées concernaient le dosage des oligosaccharides dans le sang et les urines, des tests d'endurance comme ceux de l'essai clinique, la fonction respiratoire, la qualité de vie et les épisodes psychotiques. Tous les patients éligibles sur les centres concernés auraient été inclus, mais je n'ai pas trouvé d'information contraire. Est-ce que ce sont tous les patients ? Je n'ai pas trouvé l'information. L'âge moyen au diagnostic était de sept ans et demi et l'exposition au LAMZEDE était depuis l'âge de 19 ans et demi. 6 patients sont exposés depuis un âge inférieur à 11 ans.

S'agissant d'une étude observationnelle dont le recueil des données a été organisé rétrospectivement, les temps d'observation sont différents, ainsi que les temps de suivi. La durée d'utilisation du traitement a varié entre 13 et 114 mois. L'évolution des critères entre l'inclusion et le dernier mois d'évaluation correspond à des évaluations très différentes d'un patient à l'autre.

Concernant les concentrations d'oligosaccharides sériques, il y a huit mesures de variation sérique sur les 16 patients et 7 mesures dans le LCR. Le taux dans le sang sur ces 8 patients a diminué en moyenne. Pour le LCR, ce n'est pas très clair parce qu'entre le tableau donné dans le rapport et celui que j'ai vu en Commission de la Transparence, il y avait une différence sur une des valeurs pour un patient qui fait que concernant le LCR, ces oligosaccharides auraient été plutôt augmentés. C'est particulièrement lié à une valeur qui était importante.

Concernant les tests d'endurance, 11 patients ont été évalués pour les trois minutes de montée d'étages (3MSCT) et 11 pour le 6-minute Walk Test (6MWT), avec deux patientes différentes entre les deux évaluations. Si on regarde les moyennes de manière verticale, entre l'inclusion et la dernière valeur mesurée, il y a une différence plutôt favorable dans le temps puisque la moyenne à l'inclusion pour le 3MSCT, c'est 163 versus 181, mais quand on regarde tous les patients, il y en a cinq seulement qui se sont améliorés, quatre ont régressé et deux sont stables. On montre la même chose pour le 6MWT. Si on regarde en moyenne, il y a une amélioration dans le temps, mais cela ne concerne que 6 patients qui se sont améliorés, 4 ont

régressé et 1 est stable. Si on regarde sans prendre en compte la valeur initiale, on peut avoir une fausse impression d'amélioration dans le temps. En plus, pour 1 patient donné, les deux tests ne varient pas forcément dans le même sens, c'est-à-dire qu'ils se sont améliorés pour un des tests et se sont détériorés pour l'autre.

Concernant les variables respiratoires, cela a été mesuré pour 10 patients. On observe le même phénomène : une amélioration des paramètres ventilatoires entre la mesure et l'inclusion et la mesure au dernier temps pour tous les paramètres, mais il me semble que c'est difficile à interpréter, notamment pour les patients pédiatriques, car ces mesures ne sont pas toujours réalisables et devraient être standardisées par rapport au sexe et à l'âge. Finalement, on ne sait pas réellement quelle mesure qui a été prise, sachant qu'il peut y avoir une variabilité dans les mesures quand on fait ce type d'examen.

Concernant la fonction motrice, le BOT-2 a été évalué entre l'inclusion et le 30^e mois pour 11 patients, mais tous ne contribuent pas aux 6 sous-scores parce qu'il y a des sous scores dans cette échelle. En moyenne, sur les patients évalués, on note une amélioration, mais c'est souvent lié à des valeurs extrêmes positives car si l'on prend les médianes, cela est moins intense. Si on prend les moyennes, l'amélioration est comprise entre 6 et 162 %, alors que si l'on prend les médianes, c'est entre -6 % et 18,1 %.

Concernant la qualité de vie, il me semble que ce n'est pas interprétable parce qu'elles ont été mesurées uniquement au 30^e mois pour 7 patients. On peut difficilement avoir une évaluation sur ce paramètre-là. De même, la tolérance est plutôt bonne.

Au total, pour ce registre, l'analyse me paraît peu rigoureuse. Elle ne prend pas en compte les différentes sources de variabilité et de biais. Il n'y a aucun ajustement sur l'âge et le temps de suivi pitch. Ce ne sont pas toujours les mêmes patients qui sont analysés. Il n'y a pas d'adaptation aux valeurs pédiatriques. Il y a une analyse par des coefficients de corrélation intra-classe, donc je n'ai pas compris ce à quoi cela se rapportait, ce qui est peu contributif. Finalement, il me semble que ces nouvelles données ne permettent pas de qualifier le SMR comme important.

M. le Pr COCHAT, Président. - On a une contribution des associations de patients. Jean-Pierre.

M. le D^r THIERRY pour la HAS. - Il y en a trois complémentaires et importantes.

Première contribution : Vaincre les maladies lysosomiales (VML)

C'est une association agréée du système de santé qui couvre à peu près 50 maladies identifiées lysosomiales, dont celle qui nous intéresse aujourd'hui. Dans leur contribution, ils décrivent avec beaucoup de détails l'évolution naturelle de la maladie, puisqu'il y a beaucoup de recul. On a parlé d'évolution, mais il y a aussi un certain degré d'errance de diagnostic qui permet d'observer l'évolution. Ils rappellent qu'il y a 30 patients en France et que l'expression clinique est hétérogène, aussi bien dans la sévérité que dans la vitesse. Le fardeau de la maladie est particulièrement important puisque dans l'impact fonctionnel, est citée l'apparition souvent précoce d'une surdité et de troubles neurocognitifs qui vont impacter les apprentissages, la concentration et l'élocution. Le deuxième volet, c'est le système immunitaire qui s'exprime aussi à travers la récurrence des otites assez précoces, qui

demande des drains et pas mal d'interventions et des infections fréquentes pulmonaires, mais pas seulement. Il y a donc une fragilité immunitaire. Le problème psychomoteur est constant avec la gêne dans le quotidien, la fatigue. Ce sont des malades décrits comme patauds, lents et très fatigables, avec une endurance qui diminue au fil du temps. Quelquefois, dans les formes évolutives, cela touche la capacité à déglutir ou à avaler, avec aussi des constats d'apnées du sommeil. Sur le plan ostéo-articulaire, nous avons vu des entorses, des luxations récidivantes, des déformations, mais il y a aussi des fractures avec de fortes douleurs et des opérations multiples. Les problèmes osseux, dans ce contexte, conduisent souvent au passage au fauteuil roulant manuel.

Ce sont des malades qui intègrent leurs difficultés et qui souffrent socialement et moralement. Ils sont obligés de s'isoler très souvent. Il y a aussi le plan psychiatrique, une étude sur l'histoire naturelle publiée en 2013 indique que sur 23 malades, la moitié avait des troubles psychologiques au départ, mais deux ans plus tard, 80 % des patients ont des problèmes psychiatriques avec des problèmes de comportement, notamment l'anxiété, mais pas seulement, des épisodes de dépression, mais aussi des bouffées délirantes et quelquefois des hospitalisations. L'impact social et relationnel est extrêmement important et l'impact sur l'avis familial est important. Dans le reste des contributions, il faut comprendre que les scores sont très importants. Ce qui est rapporté, ce sont des gens qui vivent constamment avec ces patients et les observent 24 heures sur 24. La charge mentale sur les aidants est extrêmement importante et cela conduit parfois à un éclatement de la cellule familiale, avec la culpabilité qui va avec la transmission de ces maladies génétiques.

Sur les traitements mis en œuvre : pas de traitement curatif ; des traitements médicamenteux qui produisent des effets secondaires symptomatiques. Les neuroleptiques sont souvent prescrits à très forte dose. Les opérations chirurgicales sont multiples. Cela commence par l'ORL, mais après amygdales, implants auditifs, orthopédiques, hernies. Beaucoup d'hospitalisations, des soins paramédicaux, des appareils orthopédiques, des aides techniques. Un recours aux médecines alternatives et complémentaires, mais une absence de prise en charge au même titre que certaines autres techniques. La contribution cite aussi le traitement par greffe de cellules souches, mais assez peu favorable puisque seuls deux cas sont rapportés avec un bénéfice qui appelait important, s'il y en avait un.

Les attentes, c'est la stabilisation, notamment au plan musculaire qui a l'air particulièrement important, à la fois pour le confort des patients et pour les familles. Nous le verrons, c'est ce qui est constaté grâce à la thérapie substitutive.

La contribution VML souligne que la tolérance est bonne. Elle commence à rapporter des exemples avec des âges très variables puisque le début des traitements peut se faire à un âge très variable, notamment des nettes améliorations et une baisse de la consultation du médecin et de l'ORL pour une jeune femme de 26 ans. Ce qui est constaté, c'est une baisse du recours aux soins après l'initiation de ce traitement. On cite un enfant de 16 ans traité depuis 7 ans, un enfant de 13 ans traité depuis 4 ans, une femme de 26 ans traitée depuis 10 ans.

Pour terminer sur VML, c'est un bilan favorable. Les gains obtenus amènent l'association à demander le maintien de cette thérapie.

Deuxième contribution : Association Benji et compagnie

Elle est spécialisée dans l'alpha-mannosidose. Elle rapporte le témoignage de 8 patients traités et leur famille. Elle précise que le coût du traitement a été intégralement pris en charge par le laboratoire, transport, hébergement et soin depuis plus de dix ans maintenant pour certains patients, les premiers en tout cas.

Avant de revenir au témoignage dans la contribution, l'association dit que grâce à LAMZEDE, les symptômes invalidants et douloureux ont disparu rapidement pour les huit patients dont on a les témoignages. L'association demande la pérennité du traitement. Ce qui ressort aussi des témoignages, c'est une énorme angoisse si le traitement venait à ne plus être pris en charge en France.

C'est une petite association qui a un budget de moins de 2 000 euros. J'ai oublié de dire aussi que VML a un budget conséquent, mais que les industries représentent moins de 1% du total.

Sur les témoignages, on a l'avant et l'après. Il y a aussi les témoignages de médecins. On sent soit une stabilisation et dans certains cas une amélioration, notamment au niveau de la mobilité. Par exemple, un enfant de 7 ans ne marchera plus jamais, mais quelque temps après l'initiation du traitement, il se remet à marcher relativement bien. Disparition de la fatigue. Un patient a repris une scolarité presque normale, une fille également. Elle dit : « Je m'appelle Léa. J'ai 26 ans et je veux mon traitement. Je veux vivre. » Pour cette femme comme pour d'autres, pendant de nombreuses années, les patients se sont rendus à Copenhague pour avoir le traitement, ensuite dans un centre de référence lyonnais, pour certains à quelques heures. Toutes ces contraintes n'ont pas empêché l'adhésion à ce traitement, auquel à la fois les patients et les familles sont très attachés. Depuis décembre 2020, il y a une prise en charge décentralisée, même à domicile, qui aide énormément à améliorer les conditions de vie, notamment des aidants, mais aussi de certains des patients.

Troisième contribution : MARIREV

C'est une association de soutien à une patiente qui a une portée quelquefois un peu plus générale, mais pour revenir à cette patiente, elle a été traitée à Copenhague avec une première injection en décembre 2010, ensuite prise en charge en France. Quand le diagnostic a été porté à l'âge de 2 ans avec l'apparition de troubles du langage, l'expression clinique a nécessité en 2012 une mise en fauteuil roulant pour les longs déplacements de plus de deux kilomètres.

Progressivement, après la prise en charge à Copenhague, on a pu se passer du fauteuil et le traitement bien toléré a vu une diminution et une disparition des troubles ORL et pneumologiques, un tonus musculaire plus présent avec une meilleure autonomie, l'arrêt du fauteuil roulant en 2016, une intégration dans un atelier participatif de danse qui n'a jamais été lâché, moins d'infections ORL.

Sur le plan cognitif, la famille dit qu'il est difficile de savoir si la perte éventuelle a été compensée par la maturité acquise avec l'âge. De la même manière, il est difficile de savoir si l'état psychiatrique est lié ou impacté par le traitement. Là aussi, on sent une crainte de ne plus voir ce traitement disponible en France à l'avenir.

M. le Pr COCHAT, Président.- On a beaucoup de retard, donc on va se limiter aux deux questions mentionnées. Il y a Hugues et Jean-Christophe. Hugues.

M. le D^r BLONDON, pour la HAS.- Bonjour. Merci pour vos exposés. Je me pose une question sur l'indication du traitement, qui est les manifestations non neurologiques de la maladie, on comprend bien pourquoi, avec le mécanisme d'action du médicament et le non-passage de la barrière hématoencéphalique. Ce qui m'interpelle, c'est que les évaluations portent essentiellement sur la motricité des patients et leurs capacités cognitives et sensorielles qui me paraissent appartenir au spectre de la neurologie. Je voulais avoir votre avis sur la question.

M. le Pr COCHAT, Président.- Monsieur Gache.

M. le Pr GACHES.- À vrai dire, je me pose la même question, donc je vais avoir du mal à répondre. C'est vrai que toutes les manifestations cliniques de ces patients sont souvent de l'ordre du neurologique. Sans manifestation neurologique, cela m'a un peu interpellé aussi, pour être franc.

M. le Pr COCHAT, Président.- On ne peut pas spéculer que cela passe par les biomarqueurs métaboliques qu'on utilise et qui sont quand même un peu impactés ou peuvent être impactés par le traitement.

M. le Pr GACHES.- Je ne sais pas si je suis capable de répondre à cette question.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ce qui serait intéressant, Pierre, c'est d'avoir les longitudinales des marqueurs dans le liquide cébrospinal avec les techniques identiques qui ne sont pas différentes, en particulier les chaînes légères de neurofibrilles. On voit très bien la protéine Tau qui manque chez l'un, etc. Ce sont des marqueurs de destruction cellulaire au niveau du système nerveux central. Je pense qu'il n'y a pas eu d'étude correcte sur ce sujet-là.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe.

M. le Pr LEGA.- Je poserai une question en cascade, si vous me passez l'expression. Il s'agit d'une maladie extrêmement rare avec des patients facilement identifiables. Question à nos experts : Quels sont les efforts des industriels pour faire de la recherche de bonne qualité et asseoir la balance bénéfice-risque de ces thérapies exceptionnelles et suspensives ? Ou de l'industrie, en l'occurrence.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas si Monsieur Gache a la réponse. Je ne l'ai pas.

M. le Pr GACHES.- Malheureusement non plus. Je ne suis pas capable de répondre à cette question non plus.

M. le Pr LEGA.- Si je comprends bien, si on ne cite pas les centres de référence, on a un traitement potentiellement efficace, mais une assertive importante. Il faut savoir actuellement si cela fonctionne ou pas.

M^{me} le Pr ALBERTI.- C'est compliqué. C'est comme dans beaucoup de maladies où le nombre de sujets est très petit. C'est compliqué, mais cela ne justifie pas. C'est juste que c'est compliqué.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est d'ailleurs un des points qui est dans le spectre du travail que l'on réalise actuellement dans le cadre de la réponse à la saisine du ministère sur les essais cliniques. C'est typiquement un des points auxquels il faut qu'on essaie de répondre.

Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Oui, justement, puisque les données sont précieuses. Est-ce qu'il y a des données de suivi sur les malades qui ont été randomisés dans les études aveugles, puisqu'il y en avait quand même 25. Vous avez dit qu'en 2018, il y a eu 6 suivi d'un an. Qu'est-ce que sont devenus ces patients ? Pourquoi on nous présente des données sur 5 patients d'un côté, 16 de l'autre, 4 de l'autre, alors que 25 ont été inclus en 2018 dans une étude randomisée contre placebo. On a des données à long terme sur ces patients ?

M^{me} le Pr ALBERTI.- Dans le registre, 7 provenaient de l'étude rhAMAN-07. Mais après, est-ce que tous ont été évalués ? J'avoue que je ne les ai pas regardés tous pour voir ceux qui étaient dans l'essai ou pas. Je ne suis pas sûre qu'on trouverait l'information.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Je me suis dit quand vous avez rendu un SMR modéré, pas d'ISPR et une ASMR IV en 2018, est-ce que vous avez demandé ? Est-ce qu'il ne faut pas prendre l'habitude, dans ces maladies rares, de demander un suivi prolongé ? Si on pique ceux pour lesquels le traitement fonctionne, on a une vue forcément (inaudible son 6 – 00 :54 :16) de l'efficacité.

M. le Pr COCHAT, Président.- La cheffe de projet a peut-être des données complémentaires là-dessus.

Une cheffe de projet, pour la HAS.- En 2018, l'étude comparative versus placebo, c'était l'étude rhLAMAN-05 et dans l'étude du registre des patients traités en France, il n'y a pas les patients de rhLAMAN-05. Je n'ai pas l'information sur le suivi de ces patients-là.

Sur la demande de la commission en 2018, la commission avait demandé communication des données du registre des patients atteints de la maladie avec une description des patients, de leur évolution, des critères d'efficacité et de tolérance. Elle avait demandé à avoir connaissance annuellement des données du registre. La commission avait dit dans tous les cas qu'elle réévaluera LAMZEDE dans un délai maximal de cinq ans. Déjà, en 2018, il y avait un souhait d'avoir davantage de données.

M^{me} le Pr ALBERTI.- Il y a un registre qui est mis en place, un registre européen post-AMM, mais pour l'instant, ils n'ont pas évalué les patients. Il vient juste de se mettre en place.

M^{me} le Pr CHEVRET, pour la HAS.- Dans la stratification de la maladie présentée par l'expert, avec un début à la naissance, à moins de 10 ans et à plus de 10 ans, je n'ai pas entendu, dans ce que vous avez rendu comme résultats, cette stratification. Je ne l'ai pas retrouvée. Tout est mélangé ou est-ce qu'il y a des analyses qui tiennent vraiment compte de ce qui m'a l'air d'être un facteur pronostique très important sur l'évolution de la maladie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Patrick.

M. le Pr NIAUDET, pour la HAS.- Il y a un article de 2018 dans *The Journal of Inherited Metabolic Disease* sur une étude à long terme jusqu'à quatre ans. Je ne la vois pas. Ils insistent pour dire que le traitement précoce chez l'enfant est important, dans la mesure où les améliorations sont surtout vues à l'âge pédiatrique plutôt qu'à l'âge adulte. Dans ce papier, ils disent que les améliorations, à la fois sur le plan des marqueurs biochimiques et fonctionnels, sont maintenues jusqu'à quatre ans de suivi.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est très curieux que le laboratoire n'ait pas fourni cette étude.

M^{me} KONE, pour la SEM.- Patrick, est-ce que tu pourras nous passer la référence pour que l'on vérifie ?

M. le Pr NIAUDET, pour la HAS.- C'est *The Journal of Inherited Metabolic Disease* 2018.

M^{me} KONE, pour la SEM.- Tu peux nous le renvoyer par mail, ce serait bien. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Monsieur Gaches, merci beaucoup pour votre contribution, votre expertise et votre temps. Merci de vous déconnecter. Bonne journée.

On a été un peu long. Nous n'allons pas rajouter de questions ou de commentaires après. Je propose que nous passions au vote. La chef de projet a proposé un SMR insuffisant. Au niveau du Bureau, on était peut-être un petit peu moins sévère. On n'a pas fait de proposition parce qu'on attendait l'expertise. *A priori*, on ne souhaitait pas modifier l'évaluation initiale, un SMR modéré et une ASMR IV.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je voudrais que Corinne nous dise ce qu'elle pense parce que dans ce que j'ai entendu dans ce qu'elle disait, elle ne considérait pas le SMR comme important et non pas insuffisant.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'ai mal compris.

M^{me} le Pr ALBERTI.- Je ne maîtrise peut-être pas encore complètement, pardonnez-moi, je sais qu'il ne faut pas faire cela, mais le fait est que je n'allais pas dans le sens du laboratoire. Cela n'avait pas d'objet à modifier l'avis qui avait été rendu en 2018. On ne revient pas sur le SMR, excusez-moi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Au temps pour moi. J'avais cru que tu avais suggéré un SMR suffisant.

M^{me} le Pr ALBERTI.- J'ai dit : « Cela ne permet pas de qualifier le SMR comme important. » Je n'avais pas dit insuffisant. J'avais dit : « Il n'était pas important. »

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Corinne, entre un SMR modéré ou faible, on est plutôt dans le faible.

M^{me} KONE, pour la SEM.- Je pense qu'il ne faut pas le changer.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- D'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il n'y a pas d'éléments qui incitent à le modifier, je suis d'accord. Je vous propose de voter sur maintien ou pas. Je vous le rappelle, c'était SMR modéré, ASMR IV et il n'y avait pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour le maintien des conclusions précédentes et 2 voix contre le maintien de ces conclusions précédentes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Pierre, tu avais un commentaire post-vote.

M. le D^r LENGLINE, pour la HAS.- Je pense que les scores sont très utiles, mais il faut en voir les limites et avoir quelquefois une attitude critique. Notamment, nous n'avons pas les données dures avant et après sur la consommation de soins, le nombre de consultations et d'interventions qui sont des données dures. La limite des scores, souvent, c'est fait dans des consultations, donc l'état psychologique des enfants et des parents peut jouer sur le résultat alors qu'aujourd'hui, on a des outils pour faire du suivi en vie réelle. Je le demande toujours. Sur les maladies dégénératives, pourquoi ce n'est pas utilisé encore ? Les outils, c'est le smartphone, l'Internet des objets, un certain nombre de choses qui permettraient de compléter les scores et éventuellement de limiter la fascination pour les scores, ce que je comprends de la part des méthodologistes parce que c'est beaucoup plus facile.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est vrai.

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