



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 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. LAMZEDE – Audition

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Je fais entrer le laboratoire.

(Neil Bernard, Capucine Daridon et Nathalie Guffon rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Messieurs-Dames de CHIESI. Nous allons revoir avec vous le dossier LAMZEDE, qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Nous vous laisserons ensuite la parole pour un maximum de quinze minutes, puis nous aurons des questions avec vous.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour. Le laboratoire avait sollicité une réévaluation du service médical rendu de LAMZEDE, à base de velmanase alfa, qui est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif des manifestations non neurologiques des patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée. Le laboratoire sollicitait un SMR important, celui-ci est actuellement modéré.

LAMZEDE bénéficie par ailleurs d'une ASMR de niveau IV. La demande de réévaluation du SMR reposait notamment sur les résultats d'une étude pédiatrique rhLAMAN-08, non comparative, et sur une analyse rétrospective des données du registre français Étoile Alpha. Sur la base des données cliniques disponibles, dans son avis du 15 décembre dernier, la commission avait maintenu le service médical modéré de LAMZEDE. L'objet de l'audition du laboratoire est donc de revoir le niveau de SMR de LAMZEDE. Je vous laisse la parole.

Neil Bernard.- Merci beaucoup. Nous allons partager notre présentation. Monsieur le Président, Messieurs les Vice-Présidents, Mesdames et Messieurs membres de la commission, je suis Neil Bernard, Directeur de l'accès au marché du laboratoire CHIESI. Je suis accompagné du Docteur Nathalie Guffon, qui est responsable du centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme au sein du centre hospitalo-universitaire de Lyon et de Capucine Daridon, qui est notre Directrice médicale maladies rares au sein de CHIESI.

Nous vous remercions de l'opportunité que vous nous donnez de revenir sur la spécialité LAMZEDE, qui est effectivement le seul traitement enzymatique substitutif actuellement disponible pour la prise en charge des manifestations non neurologiques des patients atteints d'alpha-mannosidose légère à modérée.

L'alpha-mannosidose est une maladie ultra rare qui compte en France, en termes de population cible, un maximum de 35 patients à ce jour. L'objectif de notre audition est de nous permettre de confirmer l'impact favorable de LAMZEDE sur l'évolution de cette maladie en nous reposant notamment sur :

- le programme de développement et de suivi clinique de plus de dix ans qui a démarré en 2010 ;
- la mise en place du registre rétrospectif français Étoile Alpha, qui nous permet à ce jour une analyse exhaustive de l'ensemble des patients traités en France ;

- l'apport du Docteur Guffon et son expertise puisqu'elle suit actuellement 15 des 18 patients atteints d'alpha-mannosidose traités en France.

À la lumière des différents éléments qui vous sont exposés, notre sollicitation vise à obtenir un SMR important pour cette spécialité. Je vais tout de suite passer la parole à Capucine Daridon.

Capucine Daridon. - Je vous remercie de nous donner l'opportunité de présenter aujourd'hui le plan de développement de la velmanase alfa, donc LAMZEDE. C'est un programme de développement international d'ampleur, avec sept études cliniques.

Les premières études cliniques ont débuté en 2010 sur des phases précoces. Nous avons eu ensuite en parallèle une étude de phase 3 randomisée versus placebo qui a duré un an, et une étude pédiatrique de phase 2 qui a été consolidée avec les autorités de santé, puisque cela fait partie du pediatric investigation plan. Toutes ces études ont permis aux patients d'entrer dans un programme after-care trial, tous ces patients incluant aussi les patients placebo de la phase 3, qui ont reçu à ce moment-là le traitement.

Cela nous a permis de faire une étude rétrospective de tous les patients traités dans ces études cliniques de phase 1 à 3, qui a permis de présenter un nombre de patients suffisant, avec un recul jusqu'à 4 ans. Il s'agit de l'étude rh-LAMAN 10.

Si l'on se focalise un peu un peu sur les patients français, nous avons mis en place un registre Étoile Alpha, qui comprend les 16 patients traités en France de façon exhaustive. Tous les patients qui avaient été inclus dans les études précoces et de phase 3 et pédiatriques ont été inclus dans cette étude d'analyse rétrospective des données. De plus, ont été inclus à la fois les patients ayant reçu une ATU. Cela nous a permis de présenter des données avec un recul de traitement de ces patients jusqu'à 9,5 ans.

Ici, nous vous présentons un programme complet avec un suivi des patients jusqu'à 9,5 ans. Sans plus attendre, je vais passer la parole au Docteur Guffon, qui va vous exposer la pathologie et les résultats.

Nathalie Guffon. - Bonjour, je suis le Docteur Nathalie Guffon, je suis responsable du centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme à Lyon. J'ai participé à de nombreux développements et boards internationaux dans le cadre des maladies de surcharge lysosomale. Pour l'alpha-mannosidose, je fais partie de l'aventure depuis le consortium européen, donc avant toute étude clinique, au moment de la recherche fondamentale.

D'abord, je vais vous faire un rappel de ce qu'est l'alpha-mannosidose et de son évolution naturelle.

C'est une maladie de surcharge lysosomale ultra rare, multiviscérale et évolutive. Elle est de transmission autosomique récessive et liée au déficit de l'activité de l'alpha-mannosidase, qui entraîne l'accumulation progressive dans l'organisme d'oligosaccharide riche en mannose. C'est une maladie, comme toutes ces maladies, avec une certaine hétérogénéité et une évolution variable d'un patient à l'autre. Néanmoins, il faut bien avoir en tête que la quasi-

totalité des patients identifiés vivants dans le monde correspondent à ce qu'on appelle le phénotype modéré, ou la forme de type 2 de la classification proposée par Malm.

Sur le plan clinique, ce sont des enfants qui naissent normaux, qui ont un développement initial normal et qui vont inquiéter en raison d'un retard de langage lié à une surdité de perception. Parallèlement, alors qu'ils ont marché à un âge normal, leurs parents les trouvent souvent maladroits et s'inquiètent de chutes fréquentes, et généralement cela n'inquiète pas le corps médical.

Ceci est dû au fait qu'il y ait une atteinte motrice avec une hypotonie, une faiblesse musculaire, qui va ensuite développer des troubles de l'équilibre qui évoluent avec l'âge, des troubles de la coordination et des troubles de la motricité fine qui vont bien entendu avoir des retentissements sur les apprentissages scolaires. Ces enfants, de façon très fréquente, présentent un strabisme ou une hypermétropie. Chez les patients plus âgés, en particulier à l'âge adulte, vont apparaître chez un certain nombre des complications ophtalmologiques avec des opacités cornéennes et une rétinite pigmentaire.

Sur le plan morphologique, on retrouve des particularités correspondant aux maladies que vous connaissez, en particulier une mucopolysaccharidose, avec une forme beaucoup moins marquée, et essentiellement une macrocéphalie, une saillie des bosses frontales et dans certains cas des craniosténoses qui sont opérées bien avant le diagnostic.

Sur le plan osseux, il y a bien sûr les signes de dysostose multiple mais ils sont lentement évolutifs, peu importants, et la preuve en est que tous ces patients ont une taille définitive normale. Sur le plan ostéoarticulaire, on retrouve dans l'enfance plutôt une hyperlaxité, ou des articulations complètement normales. Puis vont apparaître avec l'âge des raideurs, essentiellement au niveau des épaules et des hanches, et l'évolution se fait malheureusement vers une polyarthropathie destructrice qui va conduire ces patients en fauteuil roulant.

Sur le plan neurocognitif, ces patients ont un déficit cognitif léger à modéré qui est constant, très lentement évolutif. Par contre, un des problèmes principaux est, pour un grand nombre de patients, l'apparition à l'adolescence et à l'âge adulte de troubles psychiatriques aigus, en particulier avec des bouffées délirantes aiguës et des épisodes psychotiques qui vont les conduire en hospitalisation en unité psychiatrique pendant plusieurs mois et nécessiter des traitements lourds. L'hydrocéphalie, que j'ai mentionnée ici, est une caractéristique qui se retrouve uniquement dans la forme exceptionnelle, extrêmement sévère, de présentation néonatale.

Sur le plan cardiorespiratoire, on retrouve l'apparition de valvulopathies et d'une myocardiopathie hypertrophique. Sur le plan respiratoire, les enfants sont très gênés par des pseudo-asthmes viro-induits et il apparaît une insuffisance respiratoire mixte avec possibilité, pour les plus âgés, de développer un syndrome d'apnée obstructive du sommeil nécessitant l'utilisation d'une VNI.

Une autre particularité de cette maladie lysosomale par rapport aux autres est l'existence d'un déficit immunitaire avec en particulier un déficit en immunoglobuline G qui fait que ces patients souffrent d'infections bactériennes récidivantes graves, y compris à l'âge adulte, et que c'en est la première cause de mortalité, soit par septicémie soit par pneumopathie.

Concernant les critères de choix de l'évaluation des études cliniques, ils se sont basés sur cette connaissance de la maladie et sur une histoire naturelle de la maladie qui a été menée en amont pendant deux ans. Finalement, il a été décidé à l'époque que les critères de jugement principaux devaient être :

- d'une part la concentration en oligosaccharides riches en mannose sériques, parce que cette diminution, si elle avait lieu, était la preuve que l'enzyme injecté fonctionnait in vivo ;
- les tests moteurs, avec en particulier le test de montée d'escalier de 3 minutes, puis le test de marche de 6 minutes ;
- l'exploration fonctionnelle respiratoire avec l'évaluation, entre autres, de la capacité vitale forcée ;
- la concentration des immunoglobulines sériques.

Si l'on regarde les résultats, concernant tout d'abord le marqueur biochimique, les oligosaccharides sériques, la réponse est rapide, importante, et se voit tout de suite dans la phase 3 versus placebo. Elle est confirmée dans l'analyse jusqu'à 4 ans des patients traités dans les essais cliniques, et plus récemment par le registre Étoile Alpha qui évalue l'ensemble de la population de patients français avec un recul qui va jusqu'à 9,5 ans et demi pour ceux traités depuis le plus longtemps. Il y a donc une efficacité sur les marqueurs biochimiques qui prouve la fonctionnalité in vivo.

Sur le plan de l'atteinte motrice, la première étude de phase 3 versus placebo n'a pas permis de mettre en évidence de variation significative à 1 an sur le test de montée d'escalier de 3 minutes et le test de marche de 6 minutes par rapport au placebo.

En revanche, l'analyse de l'extension des patients traités jusqu'à 4 ans, avec une moyenne de 2,5 ans, a permis de montrer une augmentation significative, en particulier du test de montée d'escaliers de 3 minutes. Ces données ont été confirmées par l'analyse rétrospective des patients français, jusqu'à 9 ans et demi de suivi, puisque 65 % d'entre eux ont une stabilisation voire une amélioration des fonctions motrices sur les deux tests, ce qui va à l'encontre de l'histoire naturelle de la maladie où, sur un recul de 10 ans, on se serait attendu à ce qu'il y ait une détérioration beaucoup plus importante.

Sur le plan des atteintes pulmonaires, là encore, dans l'étude de phase 3 randomisée versus placebo d'un an, il n'y a pas eu de variation significative des paramètres mesurés. En revanche, de nouveau, dans l'analyse des patients jusqu'à 4 ans de traitement, il y avait une augmentation cette fois-ci significative des paramètres, et en particulier de la capacité vitale forcée.

Concernant l'analyse des patients français, on retrouve une amélioration des variables respiratoires d'environ 30 % entre les valeurs à l'inclusion et à la dernière observation, avec encore une fois un suivi jusqu'à 9,5 ans. Aucun patient n'a présenté d'infection respiratoire, et les traitements pour les pseudo-asthmes viro-induits ont été arrêtés chez la totalité des patients.

Concernant le taux d'immunoglobulines sériques, dès la phase 3 contrôlée versus placebo, cette fois-ci il a été mis en évidence une augmentation significative du taux des immunoglobulines G sériques, confirmée par l'analyse avec une durée moyenne de 2,5 ans et jusqu'à 4 ans, et retrouvée dans l'analyse rétrospective de tous les patients français, puisqu'à ce jour, tous ont un taux d'immunoglobulines G normalisé, ce qui va avec le fait qu'aucun n'a présenté d'infection grave.

Sur la tolérance, nous avons maintenant un recul d'injection intraveineuse de cette enzyme de 10 ans avec une bonne tolérance qui a été confirmée par l'étude pédiatrique chez les patients de moins de 6 ans, et l'analyse du PSUR n'a montré aucun signe d'alerte sur la tolérance. Il y a donc un profil de tolérance qui est tout à fait satisfaisant dans la vie réelle.

Si l'on prend mon expérience concernant les patients traités, je suis actuellement 15 patients. 12 sont entrés dans les différentes phases et essais cliniques, 3 patients sont suivis dans le cadre du post-ATU. Ils sont maintenant âgés de 4 à 48 ans. Pour moi, le traitement paraît indispensable pour tous ces patients car d'une part, il est très efficace sur les infections récidivantes graves et les pseudo-asthmes viro-induits. Il a permis :

- la disparition des poussées d'arthrite qui avaient un impact fonctionnel sur la motricité des patients ;
- une amélioration des troubles de l'équilibre et de la coordination, en particulier chez les patients qui ont débuté le traitement à un âge pédiatrique jeune ;
- une amélioration de l'endurance et de la marche avec, en particulier ma patiente qui a été incluse dans les premières phases, qui à l'époque avait 15 ans et avait besoin du fauteuil roulant, et qui depuis n'utilise plus de fauteuil roulant ;
- une amélioration cardiorespiratoire, avec deux patients qui avaient une myocardiopathie hypertrophique qui est revenue à la normale ;
- une amélioration sur l'humeur, une diminution très importante des traitements psychotropes, et pour les trois patients qui avaient besoin de séjours récurrents en unité psychiatrique pour des bouffées délirantes aiguës, il n'y a plus eu de nouvel épisode.

Pour moi et pour l'ensemble des familles, il y a une nette amélioration de la qualité de vie des patients et de leur entourage avec la possibilité de les remettre dans un circuit autre que le circuit familial malgré la contrainte lourde du traitement, parce qu'il faut considérer que c'est un traitement hebdomadaire intraveineux qui nécessite de venir à Lyon et donc de voyager beaucoup, qui a nécessité 10 ans d'essai clinique, puisqu'ils sont toujours en essai clinique pour 12 d'entre eux avec, jusqu'à il n'y a pas longtemps, des évaluations standardisées qui se faisaient au Danemark et qui maintenant se font sur Lyon.

Neil Bernard.- À travers les données de long terme qui vous ont été présentées et à travers l'exposé du Docteur Guffon, nous pensons réellement que LAMZEDE confirme un impact favorable sur l'évolution des patients atteints d'alpha-mannosidose. Nous sommes vraiment face à un traitement qui répond à un besoin médical non couvert pour une maladie ultra rare

et grave, et un bénéfice qui se confirme à long terme pour les patients atteints de forme légère à modérée. C'est la raison pour laquelle nous sollicitons un SMR important pour cette spécialité. Nous vous remercions pour votre écoute et nous sommes évidemment disponibles pour répondre à toutes vos questions. Merci beaucoup.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup, notamment pour le respect du timing. C'est important. J'ai une question à Nathalie. J'imagine qu'il y a plusieurs niveaux d'activité de l'alpha-mannosidase et si oui, parmi toutes les caractéristiques cliniques phénotypes que tu as données, quelle est ou quelles sont celles qui sont le mieux corrélées avec le taux d'activité enzymatique ?

Nathalie Guffon.- Le taux d'activité enzymatique est nul pour tout le monde. On ne peut pas corréler le taux d'activité enzymatique à quoi que ce soit puisqu'on a un déficit dans les leucocytes ou dans les fibroblastes complet. Il n'y a pas de forme avec une activité enzymatique résiduelle, si c'est la question.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'était un peu cela. D'accord. Il y a une question de Corinne Alberti.

Corinne Alberti, membre de la CT.- J'aurais souhaité avoir des précisions sur le plan d'investigation pédiatrique, sur les éléments sur lesquels l'EMA et l'ANSM avaient été d'accord sur le plan d'investigation pédiatrique et que vous deviez réaliser.

Capucine Daridon.- Le PIP a été vu en 2018 avec l'Agence de sécurité du médicament, l'EMA. Elle avait été d'accord sur le nombre de patients qui devaient être inclus, qui était au nombre de cinq, voire six patients. Nous avons respecté les demandes de l'EMA à ce moment-là en sachant qu'il y avait un PIP qui avait été pré-négocié en amont avant CHIESI et qui demandait trois patients. Nous avons donc été plus loin avec les autorités de santé lorsqu'a été mis en place réellement le PIP qui a débuté en 2016 et qui s'est terminé en juillet 2020.

Corinne Alberti, membre de la CT.- L'accord était donc sur une étude non comparative. C'est cela ?

Capucine Daridon.- C'était sur une étude non comparative et sur de la tolérance plus que sur de l'efficacité. C'est vraiment pour mettre en évidence la tolérance dans la population pédiatrique. Ils ont aussi regardé de façon très spécifique tout ce qui était système immunitaire. C'est-à-dire qu'ils ont regardé les immunoglobulines, les infections, et tout ce qui est profil immunitaire.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Très bien, merci.

Pierre Cochat, Président.- Il y a une question de Patrick Niaudet.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Vous demandez comme indication les manifestations non neurologiques de la maladie. J'ai du mal à comprendre que dans votre critère de jugement principal il y ait l'amélioration de la marche. Sur la diapositive du retour d'expérience en France, vous parlez d'une amélioration des troubles de l'équilibre et de la coordination, d'une amélioration de l'endurance et de la marche. Ma question est donc la suivante. Pensez-vous

que cela a une certaine influence sur les manifestations neurologiques, ou pensez-vous que ce que vous avez regardé n'a rien à voir avec la neurologie ?

Nathalie Guffon.- Il y a deux volets de réponse. Le premier est que l'origine de ces troubles de l'équilibre et de ces troubles de la coordination n'est pas une atteinte cérébelleuse ou une atteinte cérébrale de la maladie. Certaines personnes qualifient les troubles de l'équilibre d'ataxie, mais c'est un mauvais terme. Il n'y a aucun syndrome cérébelleux, il n'y a aucune ataxie cérébelleuse. Sur le plan neurologique, ce qu'il y a vraiment, c'est le déficit cognitif. C'est indéniable.

Après, l'autre versant de réponse, c'est qu'il y a un postulat qui a été dicté depuis un certain nombre d'années sur l'enzymothérapie substitutive : « ce sont de grosses molécules, elles ne passent pas la barrière hémato-encéphalique ». Elles ne passent pas la barrière hémato-encéphalique telles qu'elles sont, c'est clair. Maintenant, il y a aussi des études qui ont été faites chez les gros animaux et il y a l'expérience que nous avons maintenant dans l'enzymothérapie depuis un certain nombre d'années, et on sait que l'on a modifié, en tout cas pour un certain nombre de patients où on avait un phénotype bien précis, dans d'autres maladies, le devenir neurologique de ces patients.

Pourquoi ? C'est très probablement parce que d'une part, on diminue de façon importante la surcharge périphérique, donc peut-être qu'on en draine au niveau cérébral, d'une part. D'autre part, quand on a un apport suffisant d'enzyme, on l'apporte à un certain nombre de cellules qui, elles, ont la capacité de traverser la barrière hémato-encéphalique pour aller coloniser des cellules proches de la matière cérébrale. Nous avons quand même la chance, dans les maladies lysosomales, d'avoir une enzyme qui est capable de diffuser de cellule à cellule.

D'ailleurs, si on regarde dans le cadre des essais cliniques, on a fait ce qu'on ne fait pas dans la vraie vie parce qu'on ne va pas s'amuser à leur faire des ponctions lombaires tous les quatre matins, mais il y a eu quand même des dosages, dans les critères tertiaires, des oligosaccharides dans le LCR, qui ont diminué. Cela a été fait en particulier dans l'étude pédiatrique et dans l'étude de phase 3, où l'on a une diminution des oligosaccharides. C'est bien qu'il y a quand même quelque chose qui se passe même si, nous sommes d'accord, ce n'est pas l'enzyme qui traverse la barrière hémato-encéphalique.

Le test de marche et le test d'escalier, à la base, ne sont pas des tests d'évaluation neurologique. À la base, on vous fait marcher et monter des escaliers. Vous n'avez pas d'arthrite, pas d'infection, vous êtes moins fatigué, vous marchez mieux. Vous respirez mieux, vous avez un cœur qui va mieux, donc vous marchez mieux. Au départ, ces tests n'ont pas vocation à évaluer une atteinte neurologique. Ils ont vocation à évaluer une motricité et une capacité respiratoire, ce que vous voulez, mais ce ne sont pas des tests faits pour évaluer une atteinte neurologique. Vous ne faites pas marcher quelqu'un pour évaluer sa fonction neurologique.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, mais en tout cas quand il y a des troubles neurologiques, il peut y avoir des troubles de la marche. C'est difficile d'affirmer autre chose.

Nathalie Guffon.- Oui, mais ils n'ont pas une atteinte neurologique qui les met en fauteuil roulant. Ce qui va mettre ces patients en fauteuil roulant, ce n'est pas une atteinte neurologique. Ce qui va les mettre en fauteuil roulant, c'est la destruction de leurs articulations. Ils n'ont plus de hanche, ils n'ont plus d'épaule. Les prothèses de hanche ne tiennent pas parce que cela saute, donc ils sont en fauteuil roulant.

Ils ne sont pas en fauteuil roulant parce qu'ils ont développé une atteinte neurologique. Ils ne sont pas grabataires. Ce n'est pas cette évolution-là. Ce n'est pas l'évolution d'autres maladies de surcharge lysosomale. Pourquoi y a-t-il un tel retard au diagnostic chez ces patients-là par rapport à d'autres maladies lysosomales ? C'est parce qu'au départ, cela donne l'impression d'être un retard de développement. Moi, j'ai plein de patients non diagnostiqués qui sont passés par des services de neurologie, et pour lesquels on a dit aux parents « retard simple de développement, il n'a rien ». La trajectoire classique de ces patients, c'est cela.

Il a un retard de langage, on dit que c'est un retard simple, puis finalement l'ORL trouve la surdité, commence à discuter de savoir s'il faut l'appareiller ou non. Parallèlement, les parents disent « il est maladroit, il tombe tout le temps, il n'est pas comme ses frères et sœurs », mais il n'y a rien à l'examen clinique neurologique. Si vous faites une IRM il n'y a rien. Si vous faites un électroencéphalogramme, il n'y a rien. Sur les dossiers vous voyez écrit « retard simple du développement, pas de bilan, à revoir plus tard ». Ce n'est pas une MPS III. Si vous voulez, quand ils ont plus de 20 ans, ils ne sont pas devenus grabataires. Ils n'ont pas perdu la marche par atteinte neurologique.

Pierre Cochat, Président.- Nous avons une question de Hugues Blondon.

Hugues Blondon, membre de la CT.- J'avais une question très similaire à celle de Patrick Niaudet concernant les manifestations psychiatriques, mais je suppose que la réponse sera la même.

Nathalie Guffon.- Pourquoi l'enzyme marche-t-elle sur les manifestations psychiatriques ? C'est cela ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est cela.

Nathalie Guffon.- Je ne sais pas, quoi qu'il en soit c'est ce que nous avons constaté et c'est ce qu'ont constaté mes collègues européens aussi. Nous avons fait une réunion il n'y a pas longtemps et effectivement, nous avons tous cette constatation que finalement, nos épisodes psychiatriques aigus, que certains psychiatres décrivaient comme des schizophrénies atypiques, mais cela ne correspond pas à la définition clinique de la schizophrénie, nous ne les voyons pas.

Pourquoi ? Je ne sais pas. Encore une fois, c'est pareil. Si vous passez de quatre prises de neuroleptique par jour, plus un anxiolytique, plus un antidépresseur, à rien ou à un fiprelin de neuroleptique, c'est sûr que cognitivement vous raisonnez mieux, vous marchez mieux. Probablement que ce n'est pas monofactoriel. On voudrait faire des trucs monofactoriels, mais probablement qu'il y a un tas de facteurs qui font qu'à un moment donné vous arrivez à être mieux et à aller mieux.

Un des jeunes hommes traités de la phase 3 était interné en psychiatrie pour des durées de 3 mois. Chaque fois, cognitivement, on avait l'impression qu'il avait perdu et quand il remontait, qu'on arrivait à diminuer un peu les traitements et que l'épisode aigu avait disparu, on se disait « il a regagné un peu, cela va repartir ». Ce jeune avait été capable d'avoir un niveau de troisième, quand même. Ce n'était pas un niveau tip-top de troisième, mais il a réussi à rester au collège jusqu'en troisième. Ensuite il est passé en voie professionnelle et les troubles psychiatriques empêchaient la poursuite. Cela empêchait qu'il puisse rester en ESAT et travailler en ESAT. Ensuite, cela empêchait qu'ils puissent le mettre dans un foyer occupationnel. Maintenant 10 ans après, il n'y a plus ces épisodes-là.

Il commence à retourner en foyer occupationnel, il y passe une nuit. Bientôt, il va passer deux nuits. On est dans une dynamique complètement différente. Il fait du golf, il va se promener. Il ne va pas faire math sup, math spé. Il ne va pas avoir un diplôme et faire quelque chose de très important comme métier, mais on a quand même changé son avenir et cela a changé aussi la vie de sa famille. Il ne pouvait être institutionnalisé nulle part, à cause de ces bouffées délirantes et de ses crises psychiatriques. Là, on est parti sur une autre dynamique.

Sur les patients enfants que je traite actuellement, qui ont commencé enfant et qui en sont à 10 ans de recul, j'ai un jeune homme qui a eu un Bac professionnel. C'était impossible, dans l'histoire naturelle de la maladie. C'était impossible. Je n'ai jamais vu cela. Ce n'était pas possible. Dans mes plus jeunes qui ont commencé autour de six ou sept ans, il y en avait un qui devait quitter le système scolaire et il est maintenant en cinquième ULIS. C'est sûr qu'il ne fait pas une scolarité normale, mais en tout cas on se dit qu'on va pouvoir lui faire faire une petite formation professionnelle, qu'il ira en ESAT ou en emploi protégé, alors que ce n'était pas gagné. Il sait lire alors qu'il avait déraillé de ces apprentissages-là.

Pourquoi est-ce que cela permet cela ? Probablement que c'est multifactoriel. Il faut arrêter de vouloir se focaliser sur « ces enzymes ne passent pas la barrière donc ce n'est pas bon ». Du coup, tous les laboratoires font pareil, ils demandent des AMM en virant tout le neurologique, comme cela ils sont tranquilles et personne ne les embêtera. Il y a un moment donné où il faut aussi accepter de se mettre dans la vraie vie. Après, vous allez dire qu'il y a quatre patients, dix patients ou vingt patients. Oui, mais on ne peut pas en trouver plus. Trouver cinq patients pour l'étude pédiatrique, cela a pris quatre ans. Cela a pris quatre ans pour en inclure cinq. Ce n'est pas possible. On ne peut pas faire l'impossible.

Pierre Cochat, Président. - Ok. En tout cas, merci. Le temps imparti est terminé. Merci pour vos interventions et toutes les réponses à nos questions. Merci de vous déconnecter.

(Neil Bernard, Capucine Deridon et Nathalie Guffon quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président. - Je suis désolé, Jean-Christophe et Serge. Nous avons déjà pas mal de retard.

Patrick Niaudet, membre de la CT. - C'était un peu logorrhéique.

Pierre Cochat, Président. - Oui, un peu, mais en même temps je la connais bien, elle est complètement passionnée, elle est extrêmement proche de ses patients.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne suis pas tout à fait d'accord avec son interprétation neurologique, mais bon. Quand on a des troubles de l'équilibre et de l'incoordination, on a des troubles neurologiques. Après, il faut les analyser. Ils ne sont peut-être pas tous au devant de la scène comme un syndrome cérébelleux, mais je rappelle quand même que les troubles de la marche sont un des premiers tests utilisés chez les personnes âgées, ou le trouble de l'équilibre pour analyser. Bien sûr c'est multifactoriel, et c'est vrai que quand on a des troubles articulaires on ne peut pas marcher, mais quand même.

Pierre Cochat, Président.- Clairement, ce qui pénalise ces patients sur le plan moteur et qui pourrait avoir un visage neurologique, c'est quand même l'atteinte ostéoarticulaire, comme elle l'a dit.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne sais pas. Je n'en ai examiné aucun donc je ne peux pas te dire.

Pierre Cochat, Président.- Pour qu'ils aillent jusqu'à la prothèse de hanche assez jeunes, c'est quand même une atteinte ou une destruction ostéoarticulaire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis d'accord.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Michel, tu es d'accord pour dire qu'il y a du neurologique.

Michel Clanet, Vice-Président.- Bien sûr. Il y a une encéphalopathie.

Pierre Cochat, Président.- Elle ne l'a pas exclu. Simplement, elle a dit que ce qui prédominait, c'était l'atteinte ostéoarticulaire.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Tu penses que même au stade où il y a des troubles de l'équilibre il y a déjà des atteintes ostéoarticulaires ? Il faudrait bien regarder.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je ne sais pas, je n'en ai jamais vu donc je ne peux pas le dire.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis très frappé, quand même, même si la réaction de Nathanaël Guffon est un peu « speed » et nous a empêchés de poser des questions. Voilà une maladie qui est une maladie de toute une vie, et pour laquelle finalement, dix ans de recul ont l'air de plaider pour une amélioration très progressive du pronostic, alors que les essais qui ont été faits sur un an ont été incapables de montrer la moindre différence. On expliquait que ceci devait être expliqué par le fait que l'enzymothérapie ne passait pas la barrière méningée.

Moi, je suis quand même très frappé par le fait qu'elle nous dise que des enfants classés en psychiatrie – cela laisse rêveur sur les indications d'enfermement dans les hôpitaux psychiatriques – étaient capables de se sortir de leur spirale déflationniste psychiatrique, et qu'au fond, avec le recul, on avait un plaidoyer pour une amélioration progressive, que malheureusement les essais thérapeutiques n'ont pas été capables de mettre en évidence. Cela pose problème sur la façon d'évaluer des médicaments dans des pathologies rares.

Pierre Cochat, Président.- Très rare, oui, c'est sûr. Elle l'a bien dit à la fin, le recrutement est quasiment impossible.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous pourrions avoir l'avis de Corinne, qui a revu tout le dossier et tout le registre, parce que ce n'était pas si clair que cela.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-Oui, je suis d'accord.

Corinne Alberti, membre de la CT.- J'ai revu tous les éléments que j'avais notés dans mon analyse. Ce qui est sûr, c'est que chez ces patients les évaluations sont souvent hétérogènes. L'évolution de ces patients est souvent hétérogène. Quand on prend les moyennes, et c'est un peu ce qu'il se passe à la fois dans l'étude non comparative de phase 2 et dans le registre, en moyenne on a une amélioration, mais comme ce sont de petits groupes, cela ne prend pas en compte le fait qu'il y a probablement une attraction par les valeurs extrêmes. Là-dedans, on trouve une partie qui s'améliore, une partie qui régresse, et d'autres qui régressent puis s'améliorent, donc c'est vrai que c'est compliqué.

En tout cas, si on prend les études, la méthodologie et qu'on ne regarde que cela, c'est vrai que la preuve est assez ténue sur l'amélioration, puisqu'il y a une partie qui s'améliore et une partie qui ne s'améliore pas. D'ailleurs, elle l'a donné dans sa diapositive à un moment.

Pierre Cochat, Président.- Nous n'avons pas entendu la fin, il y avait du bruit.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Je disais qu'il y a une proportion qui s'améliore et une proportion qui ne bénéficie pas du traitement, donc il doit y avoir des répondeurs et des non-répondeurs. Je suis d'accord avec Jean-Christophe, ce qui est compliqué c'est que dans la cinétique des essais cliniques qui demande à ce que l'on aille assez vite pour les dossiers, l'évaluation à un an n'est sûrement pas optimale.

Quand on prend le registre, pour lequel il y avait une durée moyenne de suivi plus longue, mais avec pas mal de disparité avec les patients et avec les inconvénients du recueil de données rétrospectives, sur les 16 patients inclus il n'y avait qu'une partie d'entre eux qui avaient des données qui ont pu être recueillies et qui ont pu être analysables. Cela ajoute encore du bruit dans l'analyse.

Pierre Cochat, Président.- L'atteinte motrice est certainement ce qui est le plus amélioré avec le temps de manière stable, et cela semble être ce qui les pénalise le plus.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Non, parce que quand on les prend vraiment individuellement, par exemple sur le 3MSCT dans le registre, il n'y a que 11 patients sur les 16 qui ont pu être évalués. Il y a en a 5 qui s'améliorent, il y en a 4 qui se détériorent et il y en a 2 qui restent stables. C'est vrai que si l'on prend l'amélioration et la stabilité cela fait 7 sur 11, et on retrouve la même chose sur l'autre test, avec parfois des tests qui ne varient pas dans le même sens pour un même patient. C'est-à-dire qu'il peut y avoir un 3MSCT qui s'améliore et le test de la marche qui se détériore.

Pierre Cochat, Président.- Oui, mais quand même, je sais qu'on est fragile sur le plan méthodologique et on a déjà eu ces cas de figure, mais quand on connaît l'histoire naturelle de ces maladies qui ne vont que vers la détérioration avec le temps, et avec un recul de

9,5 ans, même si nous n'avons « que » 5 patients sur 16 qui s'améliorent, personnellement je trouve que c'est considérable.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Oui, si ce n'est ce dont je vous avais parlé la dernière fois sur mon expérience de la maladie de Friedreich, qui est un peu le même type de pathologie que l'on diagnostique sur des troubles de l'équilibre, de la marche, et qui peuvent passer inaperçues dans un premier temps, avec la différence que c'est surtout la motricité et ensuite d'autres atteintes organiques qui surviennent, avec des fonctions cognitives qui restent respectées. C'est donc vraiment compliqué et ce d'autant que la dégradation arrive souvent à l'adolescence.

Quand on a fait l'essai randomisé sur un petit groupe de patients avec une méthodologie qui était de type bayésien, l'hypothèse, qui était au départ d'une grande différence entre les deux sur une molécule qui était la pioglitazone, ne s'est pas retrouvée parce qu'on a mis les patients dans des protocoles, avec des suivis et des évaluations qui n'étaient pas ceux qui étaient faits dans le cadre du soin. Tous les six mois, ils venaient en hôpital de jour, on les stimulait.

On a quand même suivi ces patients sur deux ans, et normalement l'évolution naturelle prévoyait que ces patients se dégradent sur deux ans, puisqu'ils avaient été choisis au stade de la maladie où ils commençaient à évoluer. Or, dans le groupe placebo, ils ne se sont pas autant dégradés que cela.

Dans un centre de référence, avec un médecin particulièrement motivé, je ne dis pas que c'est tout l'effet, mais je dis que cela peut aussi sûrement rentrer en jeu, même dans une pathologie dont on pourrait penser que l'évolution naturelle est défectueuse.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je partage l'avis de Corine. Il y a une variabilité des manifestations neurologiques et la maladie de Friedreich est quand même essentiellement neurologique, mais on voit très bien, dans la durée, des fluctuations suivant la prise en charge. La dégradation de ces affections ne se fait pas de façon linéaire. Il y a de grandes variabilités en fonction des moments. La variation symptomatique dans les maladies neurologiques chroniques est quelque chose d'habituel. Voilà.

Pierre Cochat, Président.- Ok. Il y a une question de Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Mon questionnement était que j'étais interpellé par le plaidoyer de la spécialiste, mais je voulais lui poser la question de savoir quels seraient les critères d'évaluation d'efficacité qui seraient les plus pertinents sur un certain nombre d'années et si ces critères seraient tirés par certains points qui feraient la différence, ou si elle pointait du doigt une ou deux améliorations au sein d'un milieu de fluctuation. En fait, je suis perturbé par le fait qu'elle parle d'amélioration psychiatrique. Si cela survient dans le cadre d'une maladie qui se détériore de manière uniforme, c'est peut-être à prendre en considération en sachant que par ailleurs, ces interprétations de troubles de marche non liés à des problèmes neurologiques me laissent dubitatif.

Pierre Cochat, Président.- Je trouve quand même que ce recul de 9,5 ans n'est pas mal pour comparer à l'évolution naturelle, même si le registre n'est pas d'une qualité irréprochable. Je trouve qu'avec les améliorations que l'on a, que ce soit sur la partie motrice mais aussi sur la

partie respiratoire qui n'est pas mirobolante, je suis d'accord, il y a quelques patients qui ont manifestement un bénéfice, avec un recul important. Personnellement, je donne vraiment de la valeur à cela, quand on voit l'évolution épouvantable de ces gens.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Cela plaiderait donc pour un SMR important pour une population de gens ?

Pierre Cochat, Président.- Je pense que je serais d'avis d'upgrader le SMR, oui. Il y a certainement une part subjective dans ce que je vous dis, puisque comme l'a dit Corinne, les données factuelles sont parfois un peu fragiles, mais la construction des essais dans ces populations, c'est tellement l'enfer que voilà.

Michel Clanet, Vice-Président.- Vu son âge, elle n'a suivi que des patients traités. Je pense qu'il faudrait voir aussi cela par rapport à l'inéluctabilité de l'évolution. Concernant l'amélioration psychiatrique, je ne marche absolument pas sur le fait qu'une amélioration enzymatique améliore de façon directe et évidente les troubles psychiatriques. Il y a tellement d'autres facteurs qui entrent en ligne de compte.

Je trouve qu'il y a sans doute une amélioration mais est-ce qu'il faut considérer qu'elle est importante, dans un traitement qui nécessite par ailleurs une perfusion tous les huit jours, etc. ? Je considère qu'il y a une amélioration modérée, mais que nous avons bien évalué les choses en fonction des éléments que nous avons à notre disposition.

Pierre Cochat, Président.- Oui, quelque part je suis d'accord avec toi, il y a une amélioration modérée, mais cette amélioration modérée est spectaculaire.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je suis d'accord sur le caractère spectaculaire. Nous avons en face de nous une personne qui est passionnée par ce qu'elle fait, je l'entends bien, et tant mieux pour les patients qu'elle prend en charge, mais je trouve que cela enlève un petit élément d'objectivité.

Pierre Cochat, Président.- Oui, je suis d'accord. Albert ?

Albert Trinh-Duc, membre de la CT.- Quel est l'impact de l'upgradage, s'il a lieu ? Qu'est-ce qu'entraîne le fait de passer à un SMR important en pratique ? Quel impact cela a-t-il pour le médicament ?

Pierre Cochat, Président.- C'est pour le prestige de l'efficacité de leur médicament. Cela va changer le taux de remboursement pour les patients, mais comme ce sont des maladies qui sont prises en charge à 100 %, cela ne changera pas grand-chose. Pour eux, la lecture n'est pas la même.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela va-t-il changer la négociation du prix ?

Pierre Cochat, Président.- Peut-être. Cela n'intervient pas officiellement.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Non, le SMR n'est pas un critère de fixation de prix, donc il n'y aura pas d'impact sur le prix négocié.

Pierre Cochat, Président.- Pas officiellement, mais c'est vrai que si on a un produit qui a un SMR important, je pense qu'il est mieux vu, on imagine.

Clément Hartmann, pour la DGOS.- Si je peux me permettre d'intervenir pour la DGOS, comme c'est un produit uniquement hospitalier, le SMR important est un critère d'inscription sur la liste en sus aussi. Il faut que le SMR soit important pour pouvoir être inscrit sur la liste en sus.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Ils ne sont pas sur la liste en sus avec un SMR modéré.

Clément Hartmann, pour la DGOS.- Jusqu'à présent, ils bénéficiaient d'un financement dérogatoire.

Pierre Cochat, Président.- C'est important. Merci de ces commentaires. Clémence ?

Clémence Basse, membre de la CT.- Finalement, on a l'impression que ce médicament éventuellement apporte un bénéfice progressif au fur et à mesure du temps, mais on ne sait pas si cette amélioration est en fait le fait de la variabilité de l'évolution de ces symptômes et si certains de ces patients auraient peut-être naturellement évolué vers cette amélioration clinique. Peut-être que le médecin qui a parlé est un peu jeune pour avoir vu des patients non traités. Ne faut-il pas demander à un expert ou à quelqu'un qui a déjà vu ce genre de pathologie et qui a plus d'années d'expérience pour avoir son avis ? C'est juste une proposition.

Pierre Cochat, Président.- Je vous arrête tout de suite, d'abord parce que c'est probablement elle qui en a le plus vu en France, et je pense qu'elle a 55 ans ou 58 ans, donc elle n'est pas spécialement jeune non plus.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est très jeune par rapport à nous.

Clémence Basse, membre de la CT.- Elle a donc ce regard avec et sans traitement, finalement. C'est elle qui est la plus experte.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Elle a connu l'avant et l'après et je pense vraiment que c'est elle qui en a vu le plus sur toute la France, c'est sûr.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Je pense qu'il faut voter.

Pierre Cochat, Président.- Élisabeth ?

Élisabeth Aslangul, membre de la CT.- Merci beaucoup. Je ne connais pas cette maladie-là puisqu'avec 35 cas en France, c'est sûr que je n'en ai jamais vu. Par contre, pour les autres mucopolysaccharidoses, on sait bien que les troubles squelettiques mènent dans les fauteuils roulants.

J'ai relu vaguement et j'ai fait un peu de bibliographie sur cette maladie dont cette femme est la spécialiste en France, et il semble clairement que ce qui les aggrave en premier lieu, ce sont des anomalies articulaires et squelettiques puis évidemment des anomalies de déficit mental et donc neurologiques. Néanmoins, il est dit aussi que ces personnes vivent plus de 50 ans,

donc si on peut leur faire gagner un peu de temps sur leur déficit squelettique et articulaire et retarder le fauteuil roulant, je trouve que ce n'est pas mal, même si sur 15 ou 20 patients on ne peut pas vraiment savoir si c'est le produit ou si c'est l'évolution.

Il semble tout de même qu'il n'y ait pas d'amélioration spontanée de la maladie d'après ce qui est dit dans la bibliographie. C'est sûr que nous n'avons pas un effectif très important de patients. Néanmoins, sur l'évolution d'une maladie extrêmement rare et aussi invalidante, parce qu'ils vivent longtemps, et avec une amélioration potentielle fonctionnelle, je serais un peu de l'avis de Pierre.

Pierre Cochat, Président.- Je propose que nous votions sur le SMR et l'ASMR. Pour mémoire, c'était un SMR modéré et une ASMR IV. C'est bien cela ?

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

Pierre Cochat, Président.- Ils ne critiquent pas l'ASMR. Ils demandent un SMR important et une ASMR IV. Je vous propose de voter. Le Bureau était d'avis de maintenir la première évaluation. Je ne vous cache pas que je crois que je vais voter pour un SMR important.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Voulez-vous voter quand même l'ASMR, même si nous n'y touchons pas ?

Pierre Cochat, Président.- Cela ne me semble pas utile.

Sarah Koné, pour la HAS.- Nous ne votons que le SMR.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- D'accord, j'avais compris l'inverse.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 11 voix pour un SMR important et 11 voix pour le maintien du SMR modéré.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- D'où la voix du Président.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- La voix du Président comptant double, c'est un passage à un SMR important.

Pierre Cochat, Président.- Je suis désolé vis-à-vis de mon Bureau parce que je me suis désolidarisé, mais je l'ai fait en mon âme et conscience.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ce sont des choses qui arrivent.

Pierre Cochat, Président.- Oui.