



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 mars 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. Examen Inscription - RYEQO 40 mg/1 mg/0,5 mg

M. Le P^r COCHAT, Président.- On passe à RYEQO avec un expert, Madame Duranteau.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je fais rentrer Madame Duranteau. Concernant ce dossier, il n'y a pas de déport. Concernant les liens du Docteur Lise Duranteau, il n'a pas été identifié de liens susceptibles de la placer en situation de conflit d'intérêts.

(Lise Duranteau rejoint la séance.)

M. Le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Madame Duranteau et merci de nous rejoindre. Désolé pour ce petit retard. Le dossier va nous être présenté d'abord par le chef de projet qui vous donnera la parole. Ensuite, on donnera la parole au Professeur Luton, qui est notre expert interne. Il y a aussi une contribution d'association de patients Fibrome info France.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez une demande d'inscription sur les deux listes de RYEQO, qui est indiqué dans le traitement des symptômes modérés à sévères des fibromes utérins chez les femmes adultes en âge de procréer. RYEQO est une association fixe de trois principes actifs administrés par voie orale dans un seul comprimé. Il s'agit du rélugolix dosé à 40 milligrammes, un antagoniste de la GnRH, associé à un œstrogène, l'estradiol dosé à 1 milligramme et à un progestatif l'acétate de noréthistérone dosée à 0,5 milligramme. La posologie, c'est un comprimé de RYEQO par jour pris au même moment de la journée. RYEQO a un effet contraceptif.

Les revendications du laboratoire sont un SMR important, une ASMR IV dans la stratégie thérapeutique actuelle. Il estime que RYEQO présente un impact sur la santé publique. Le laboratoire positionne RYEQO dans la stratégie thérapeutique en tant que seul traitement de première intention qui agit sur l'ensemble des symptômes du fibrome utérin, du fait de son action sur les saignements ainsi que sur les symptômes d'une autre nature tels que la pesanteur, la compression et la douleur. Il estime également que le médicament a un impact positif sur la qualité de vie et la population cible est estimée à 285 000 femmes.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Excusez-moi j'ai dit une bêtise tout à l'heure. Madame Mallat ne peut pas participer à l'examen ni au vote. Madame Mallat, si vous pouvez vous déconnecter et vous reconnecter en salle d'attente, s'il vous plaît. Merci.

(Madame Mallat quitte la séance.)

Un chef de projet pour la HAS.- La demande du laboratoire s'appuie sur trois études cliniques de phase III et une étude de suivi qui ont porté sur des femmes ayant des fibromes utérins. Il y a deux études de phase III, LIBERTY 1 et LIBERTY 2, qui sont de méthodologie identique. Ce sont des études randomisées en double aveugle, contrôlées versus placebo, sur une durée de 24 semaines et dont l'objectif principal était de démontrer la supériorité de RYEQO, versus au placebo, en termes de ménorragie.

Il y a ensuite une étude de suivi LIBERTY 3 qui a porté sur les femmes qui ont été incluses dans l'une des études de phase III. Cette étude de suivi avait une durée de 28 semaines.

Il y a une troisième étude qui a porté sur les femmes qui ont participé à l'étude de suivi LIBERTY 3 et qui ont répondu à RYEQO. Ces femmes ont été de nouveau randomisées entre un groupe placebo et un groupe RYEQO, avec une évaluation du critère de jugement principal à 24 semaines. Cette étude durait 52 semaines. Cette étude a notamment évalué l'effet de l'arrêt du traitement pour les patientes qui ont été incluses dans le groupe placebo.

Je vais laisser la parole à Alice Duranteau.

M^{me} DURANTEAU.- Bonjour. Monsieur le Président, chers membres de la commission de la transparence de la HAS, merci de m'avoir sollicitée. Lise Duranteau, pour ceux qui ne me connaissent pas, je suis endocrinologue, gynécologue, responsable d'un service de gynécologie médicale dans le DMU 2, santé de la femme du GHU Paris Saclay, le service est situé à l'hôtel de Bicêtre.

On parle d'un produit qui probablement se présente comme innovant, mais qui est en fait l'association d'un analogue qui fait partie de la famille des analogues du GnRH, associé à un traitement de substitution hormonale par un œstrogène et un progestatif. Vous aurez remarqué que le produit qui a l'AMM devrait être formulé sous la forme d'un seul comprimé. Les études ont été faites avec l'analogue antagoniste du GnRH associé à un traitement commercialisé correspondant à l'estradiol 1milligramme et acétate de noréthistérone qui est l'ACTIVELE. J'ai trouvé cela un peu particulier, car on n'a aucune étude avec ce comprimé en un.

L'objectif était de montrer son efficacité dans l'indication des saignements utérins liés à des fibromes. Il faut savoir que l'indication qui a été donnée est le traitement des symptômes modérés à sévères, qui est plus large que les données dont on dispose.

En termes de recommandations, en France, on dispose des recommandations du collège de 2011 qui stipulent que le traitement de première intention du myome symptomatique avec douleur ou saignements est à visée symptomatique. On est donc dans le cadre de cette stratégie thérapeutique. On dispose de produits qui ont l'AMM dans ce type d'indications, qui sont les progestatifs, le stérilet hormonal aux progestatifs et l'acide tranexamique antiphérolitique.

Pour moi, la démonstration de l'efficacité est pertinente, essentiellement pour le DU hormonal et l'acide tranexamique. Les progestatifs variés dont on dispose en France sont un peu différents de la noréthistérone, qui est un progestatif utilisé dans de nombreux pays anglo-saxons et partout dans le monde pour lesquels on n'a pas d'équivalent en France, excepté dans les contraceptifs.

Il faut savoir que les analogues du GnRH sont indiqués dans des indications en fibrome et dans l'endométriose, en situation préopératoire sur une courte durée de six mois, et avec une recommandation d'associer un traitement hormonal substitutif qu'on dénomme souvent alba thérapie.

En termes de données de la littérature dont on dispose dans l'indication des saignements utérins associés aux fibromes, on a une Cochrane assez récente qui est revue régulièrement.

Elle a essentiellement comparé les données, analysé les données disponibles pour les traitements progestatifs et le stérilet hormonal. Même si la Cochrane évoque l'idée d'un niveau de preuve très faible, il est tout de même admis en évidence une efficacité importante du stérilet au lévonorgestrel, au progestatif, avec une réduction significative des saignements et une efficacité supérieure au progestatif étudié, dans la littérature, qui est essentiellement la noréthistérone dont on parle ici dans le traitement de substitution.

Il n'y a pas de conclusion disponible sur les analogues du GnRH, qui ont été essentiellement comparés à des traitements progestatifs à faible dose et surtout sur des courtes durées.

J'ai voulu illustrer la présentation avec quelques données pharmacologiques, parce que dans le domaine des analogues du GnRH, l'idée est d'utiliser un agoniste du GnRH pour bloquer la fonction gonadotrope, qui sera mise en évidence par une freination de LH FSH. La résultante de cet effet d'inhibition gonadotrope et une freination de la fonction ovarienne, et notamment de la fonction sécrétoire, est une réduction des taux d'estradiol endogène.

Ces données pharmacologiques sont intéressantes pour évaluer la puissance de l'effet anti-gonadotrope que l'on voit sur les deux diagrammes supérieurs. Elles sont issues d'études à différentes doses du produit. Je vous ai mis une flèche rouge pour l'effet du produit au premier jour, et la flèche bleue, pour l'effet du produit au J14, sur une durée où l'efficacité doit être obtenue.

A J1, on s'aperçoit que l'effet sur les gonadotrophines, ce sont les deux diagrammes d'en haut, est obtenu à 24 heures et que cet effet est persistant à J14 sur LH/FSH, avec un effet plus profond sur la LH. La résultante en termes d'estradiol, flèche rouge, l'effet à 24 heures : vous voyez que la sécrétion d'estradiol diminue à 24 heures et qu'elle est assez basse, extrêmement réduite à J14, avec des taux moyens sur cette étude, à moins de 10 pg/mL, ce qui est vraiment un taux de carence profond.

A droite, j'ai trouvé intéressant de vous montrer le résultat de la compensation de l'effet de l'agoniste seul, parce qu'encore une fois, le produit était disponible en version seul. Sur la courbe B, la plus claire, c'est lorsque le traitement de substitution hormonal est associé. On voit, lorsque le produit est utilisé seul un taux d'estradiol qui est inférieur à 20, avec une substitution, une restauration de ce taux d'estradiol, lorsqu'avec le traitement B, on utilise le traitement hormonal de substitution. On peut juste remarquer que la substitution ne dépasse pas les 50 pg/mL qui sont a priori le taux moyen que l'on souhaiterait obtenir chez les femmes carencées en estradiol. C'est assez marqué.

Par contre, c'est un peu différent sur l'étude long terme sur trois mois, où vous avez un taux d'estradiol endogène qui reste, courbe noire, sous-produit seul modérément réduit, et un traitement complet qui permet de restaurer un taux d'estradiol en moyenne de 50 pg/mL, avec de grandes variabilités liées à une biodisponibilité extrêmement variable de l'estradiol. C'est ce qu'on connaît avec les traitements de la ménopause.

C'est un produit qui est utilisé dans des indications gynécologiques pour freiner la fonction ovarienne et surtout freiner la sécrétion d'estradiol. Il est utilisé potentiellement pour la réduction des segments liés aux fibromes.

Je ne vais pas revenir sur les détails de l'étude. Je voudrais juste vous faire remarquer certains points en termes de méthodologie et en termes d'objectifs. En termes de méthodologie, ils ont utilisé une méthodologie assez ancienne qui repose sur le calcul de la perte de volume menstruel par la méthode de l'hématine alcaline. J'ai repris une référence qui date de 1966. Cette méthode consiste à extraire l'hémoglobine des protections, à mesurer l'hémoglobine par spectrophotométrie de masse et de la rapporter à l'hémoglobine plasmatique pour obtenir un volume. C'est quelque chose qui, pour moi, n'était plus utilisé. Actuellement, la méthode utilisée pour évaluer le volume de pertes sanguines liées aux menstruations est ce qu'on appelle le PIBAL Score, c'est-à-dire le score de Higham. Certes, c'est une mesure semi-quantitative, assez subjective, mais elle consiste à mesurer par des scores l'imprégnation des protections qu'utilisent les femmes. Je pense que c'est cela un peu plus solide que cette méthode l'hématine alcaline.

Quoi qu'il en soit, l'autre chose que je voulais vous faire remarquer aussi en termes de méthodologie, c'est qu'il était permis d'évaluer ce critère principal de jugement les 35 derniers jours du traitement, quelle que soit la durée atteinte dans l'étude. Cela me paraît un peu moyen, un peu discutable, puisque si vous déterminez ce score en fin de traitement, vous serez forcément plus efficace. Vous aurez une surestimation de l'efficacité du produit par rapport probablement à un score qui est une évaluation du critère qui se réévaluait sur les 24 semaines.

Quoiqu'il en soit, les études LIBERTY 1 et 2 ont été planifiées et désignées de façon assez comparable. Je ne parlerai pas du groupe B de chacune des études, parce que comme vous l'aurez remarqué dans le groupe B, certes les femmes sont traitées et suivies 24 semaines, mais le rélugolix est donné seul, ce qu'ils appellent le protocole décalé. Puis les femmes reçoivent le rélugolix associé au traitement de substitution hormonal. Pour moi, seul le traitement A versus placebo est pertinent pour discuter, pour évaluer et comparer l'efficacité.

Je vais aller assez vite sur les résultats d'efficacité parce que ce n'est pas le sujet. Sur l'efficacité, l'objectif est atteint. Je ne vous ai pas précisé, mais le critère principal était d'obtenir au moins 50 % de réduction du volume menstruel, ce qui est atteint dans les deux études, avec un p tout à fait suffisant.

Quand on regarde les critères secondaires d'efficacité, ce qui est intéressant dans ce type de produit, c'est bien sûr de regarder le nombre de femmes ayant une aménorrhée, c'est-à-dire une absence de cycles menstruels. Vous voyez, lié au mode d'action du produit, on a un taux tout à fait significatif de femmes obtenant une aménorrhée, les 35 derniers jours de traitement. C'est un marqueur qui est intéressant.

Un autre marqueur, c'est la modification éventuelle du taux d'hémoglobine chez celles qui avaient une anémie, avec un taux d'hémoglobine inférieur à 10,5. Vous avez une proportion de 50 %, mais comme on le voit, on a très peu de femmes qui avaient finalement une anémie. On a une restauration du taux d'hémoglobine chez plus de 50 % des femmes.

En termes de douleur, certes, l'indication que l'on prend, les symptômes, donc probablement les douleurs, mais les critères ne sont pas très solides pour évaluer les douleurs. Je passerai très vite sur l'efficacité sur les douleurs.

En termes d'effets indésirables de ce type de traitement, vous l'aurez compris, la réduction du taux d'estradiol endogène devrait s'attendre à observer des bouffées de chaleur, surtout lorsqu'on utilise un traitement hormonal de substitution à une dose fixe d'un milligramme qui est plutôt une dose faible.

On s'aperçoit dans les deux, cette plaque est extraite du papier parce que c'est un papier du *New England*. On est toujours étonné du niveau de méthodologie que permettent parfois certains papiers du *New England*. On s'aperçoit que, finalement, les bouffées de chaleur dans *Hot Flash* et les céphalées qui sont les effets indésirables pertinents à évaluer dans ce type de traitement ne sont pas très différents que dans les groupes placebo et traitement. J'ai mis en pointillé les résultats pour le groupe décalé. Vous voyez, de façon extrêmement intéressante, qu'on s'aperçoit qu'il y a beaucoup plus de bouffées de chaleur et plus d'un tiers des femmes ont des bouffées de chaleur dans le traitement décalé, ce qui est complètement explicable par le fait qu'elles ont eu 12 semaines de traitement sans substitution hormonale et 12 semaines de traitement avec substitution ensuite. C'est l'effet du traitement relugolix seul qui entraîne cette carence œstrogénique et donc les bouffées de chaleur. Il n'y a pas de différence versus placebo et pas d'effets indésirables significatifs en dehors de ceux dont on a parlé.

L'effet indésirable, par contre, qui est pertinent à analyser, c'est un effet indésirable sur le long terme. En effet, la carence œstrogénique, en dehors des symptômes de carence immédiate ou à moyen terme, peut être associée à une réduction de la densité minérale osseuse à long terme. En général, on évalue la DMO liée à la carence œstrogénique au moins au bout d'un an. Mais là, elle a été évaluée à 24 semaines, et en ouvert après sur 52 semaines, avec une extension sur 104 semaines.

Là, j'ai repris les plaques du papier du *New England*, parce qu'elles sont, je trouve, plus parlantes. Vous avez en haut la DMO du rachis, et en bas, la DMO du fémur. En bleu, le traitement décalé. Vous voyez bien qu'il y a une perte osseuse plus importante puisque les femmes ont eu 12 semaines de traitement sans substitution. Cela met bien en évidence que quand elles sont carencées, quand elles n'ont pas le traitement, elles perdent de la densité minérale osseuse. En orange et en gris bleu, le placebo, sur les chiffres, cela a été calculé, il n'y a pas de différence significative de DMO entre le début du traitement et les 24 semaines de traitement, que ce soit sur rachis ou sur le fémur, en sachant qu'on voit tout de même une petite tendance à plus de perte de DMO chez les femmes qui sont traitées par le produit.

Ces résultats sont retrouvés à 52 semaines, en sachant que 52 semaines, c'est une étude en ouvert chez les femmes qui ont été répondeuses, probablement avec pas mal de biais et des pertues de vue. Il n'empêche qu'on arrive à avoir un peu plus de 130 patients traités à la fin des 52 semaines, et pas de différence significative de DMO au bout de ces 52 semaines, que ce soit au niveau du rachis ou du fémur.

Le dossier nous a fourni des données sur une extension de 104 semaines. Mais quand on regarde bien le dossier, il y a 32 patientes qui ont été vraiment traitées par le traitement dont on parle. Là, pas de différence significative non plus, que ce soit au niveau du rachis ou de la hanche versus placebo, mais sur 32 patientes.

En conclusion, je considère que l'efficacité du traitement dans la réduction des saignements utérins liés aux fibromes est démontrée, mais avec un niveau de preuve modéré par rapport à la méthodologie, le design de l'étude. Cependant, comme je vous l'ai bien montré, la nature du produit fait préjuger tout de même de son efficacité clinique, puisqu'il entraîne une émission gonadotrope et une réduction du taux d'œstrogènes.

Nous ne disposons pas d'étude versus un comparateur qui, pour moi, serait le stérilet hormonal, dosé à 52 milligrammes. On dispose d'autres stérilets hormonaux, mais les données de la littérature intéressent essentiellement le stérilet dosé à 52 milligrammes de lévonorgestrel et qui représente le traitement de première intention sur la base des recommandations actualisées du collège de CNGOF.

Pour moi se pose la question sur la tolérance à long terme. En effet, de façon théorique, la dose d'œstrogène de 1 milligramme est une dose plutôt minimale. Quand on souhaite proposer un traitement hormonal de la ménopause à une femme qui souhaiterait ce type de traitement. Les traitements proposés vont entre 1 et 2 milligrammes d'estradiol. La dose de 1 milligramme est considérée comme une dose minimale pour substituer la carence œstrogénique secondaire à un traitement par analogue du GnRH aussi, en particulier, notamment au regard de la protection osseuse.

En ce qui concerne la tolérance à long terme, je considère que, même si les données d'évaluation de la DMO ne mettent pas en évidence de réduction significative à 24 semaines dans le groupe A et que les données d'extension en ouvert à 52 semaines ne montrent pas non plus des différences versus placebo, les données sont un peu limitées pour conclure à l'absence délétère sur la DMO au cours d'un traitement prolongé. Il me semble qu'il n'y a pas d'indication dans l'AMM de durée de traitement dans les traitements par les agonistes en préopératoire des fibromes. La durée est limitée à six mois même si on associe une alba thérapie.

Voilà ce que je souhaitais vous dire à propos de ce dossier.

M. Le P^r COCHAT, Président. - Merci. Dominique.

M. LUTON, membre de la CT. - Je crois que le sujet a été bien largement exposé. Néanmoins, je voudrais dire un certain nombre de choses par rapport aux fibromes et surtout de la symptomatologie des métrorragies. On est actuellement dans une situation où on a une pharmacopée qui se raréfie de plus en plus. Les progestatifs habituels sont tous un peu cloués au pilori avec l'histoire des méningiomes. On a de moins en moins accès à des traitements symptomatiques possibles. Pour revenir d'ailleurs aux progestatifs qu'on utilise actuellement, il n'y en a aucun qui, en réalité, soit passé aux fourches caudines d'une évaluation bien faite sur leur efficacité.

Maintenant, pour se fixer sur ce qui nous intéresse effectivement, ce traitement, malgré un certain nombre de biais méthodologiques évidents, montre tout de même une efficacité certaine, même si elle était attendue du fait du mécanisme d'action. C'est une efficacité, au moins sur un certain nombre de dizaines de semaines, comme c'est décrit dans les études. C'est tout de même un apport indéniable comme outil thérapeutique.

La crainte que l'on pouvait avoir avec cette antagoniste de la GnRH au long cours, c'était effectivement la carence œstrogénique induite avec les deux principales choses que sont les symptômes de type bouffée de chaleur et maux de tête, et un marqueur, un traceur de suivi, qui est la densité osseuse, dont on sait que si cette carence persiste, on s'expose à induire des ostéoporoses avec tous les effets secondaires que cela peut avoir.

Le fait est que cela a été clairement démontré dans ces études sur la période considérée. C'est vrai qu'au long cours, on ne peut pas non plus extrapoler aussi longtemps qu'au-delà de 52 ou une centaine de semaines pour certaines patientes. Mais il a été clairement démontré que la DMO n'était pas affectée par cet agoniste de la GnRH, couplée à une œstrogénothérapie.

En gros, ce traitement est relativement original puisqu'on a une association dans un même comprimé de trois composés, avec des mécanismes d'actions finalement différents. Mais au-delà de son originalité du fait qu'il se prend *per os*, que cela peut avoir un intérêt pour certaines patientes plutôt que de « subir » des injections itératives d'antagonistes, on ne peut pas nier qu'une certaine efficacité a été démontrée avec une amélioration de la symptomatologie de ces femmes, en particulier sur le volume des saignements. Pour certaines, cela a été aussi démontré clairement, un rétablissement du taux d'hémoglobine.

Il est indéniable qu'il y ait un certain nombre de biais et de choses méthodologiques qui ne sont pas parfaites, mais il me semble que ce traitement mérite toute notre attention.

M. Le P^r COCHAT, Président. - OK, très bien. Merci. Avez-vous des questions ? Michel ?

M. CLANET, Vice-Président. - Ma question, c'est finalement en moyenne, quelle est la durée des traitements qui sont proposés à ces femmes et quelle est l'évolution générale des fibromes ?

M. LUTON, membre de la CT. - La problématique des fibromes et le traitement par les antagonistes en général, c'est assez souvent en pré-opératoire pour un peu calmer le jeu, obtenir une réduction des volumes. C'est la première étape. Parfois même, on fait des cures et on a un effet un peu rémanent sur les quelques années qui vont suivre, en espérant qu'en faisant la jonction entre la préménopause et la ménopause les symptômes vont aussi se calmer d'eux-mêmes.

Lise Duranteau peut intervenir à tout moment dessus, mais les traitements au long cours par antagoniste, il n'y en a pas. Parce que les effets secondaires sont importants et qu'ils sont souvent préopératoires. Ce sont des cures dont on espère qu'après il y aura un effet rémanent. Les traitements au long cours que l'on met en place dans ce type de pathologie, c'est plutôt les progestatifs, et maintenant, bien sûr, le stérilet à la progestérone qui a fait son arrivée depuis une dizaine d'années. Il a effectivement une efficacité certaine et c'est aussi un comparateur pertinent.

M. Le P^r COCHAT, Président. - Merci. J'ai oublié de laisser la place à la contribution d'association de patients. Catherine, excuse-moi.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Merci. C'est une association Fibrome Info France. Elle est non agréée. Elle compte 1 067 adhérents, des femmes entre 19 et 66 ans. Il y a une augmentation du nombre de femmes de 20 à 25 ans récemment. Le fardeau de la maladie, ce sont des ménorragies, métrorragies, des douleurs pelviennes qui créent du stress, de l'anxiété, avec un impact psychologique important. Avec ces saignements, il y a des carences en fer, de l'anémie qui créent une fatigue générale, un épuisement nerveux allant jusqu'à la dépression. La fréquence des passages aux toilettes est aussi impactant sur la vie professionnelle, scolaire. Il y a une perte de confiance en soi, d'estime de soi, d'amour de soi, consécutive à la symptomatologie des fibromes.

Ensuite, il y a une certaine banalisation de la maladie, ce qui crée une non-prise en compte morale pour certaines patientes.

Ensuite, il y a aussi un impact sur la vie et sur les proches, notamment sur la sexualité et la vie affective, avec des difficultés, un sentiment de honte, de culpabilité qui est ressentie.

Ensuite, il y a un problème sur le retentissement sur la santé reproductive, avec des accouchements prématurés, des fausses couches et des problèmes à mener à bien une grossesse.

Sur les traitements qui sont proposés, le traitement chirurgical apparaît comme étant de première intention, majoritairement pratiquée.

Ensuite, sur les traitements médicamenteux, l'association montre une baisse d'intérêt des femmes pour des traitements médicamenteux, aussi bien ceux de la famille des analogues de la GnRH que des progestatifs.

Sur les effets indésirables repérés, il y a les risques de méningiomes au long cours et sur l'hépatotoxicités de l'Ulipristal.

Quelles sont les principales attentes pour ce traitement ? C'est une amélioration évidemment de leur qualité de vie, de l'épanouissement sexuel et de la santé reproductive pour les femmes ayant été exposées pendant de nombreuses années aux traitements hormonaux, aussi bien pour leur action contraceptive que thérapeutique. Se pose de plus en plus la question de la sécurité au long cours de ces traitements. La balance bénéfice-risque serait favorable au bénéfice. Elles aimeraient que ce soit le cas pour ce traitement avec une réelle efficacité.

Ensuite, l'expérience avec ce médicament évalué. Elles n'ont pas d'expérience, mais elles ont lu le RCP sur l'Agence européenne du médicament. Elles craignent l'hépatotoxicités, les thromboses, les risques d'accidents cérébraux vasculaires. Cela nécessiterait selon elles une vigilance particulière.

La forme de comprimés aussi serait notamment plus pratique.

Ensuite sur des effets indésirables, elles aimeraient vraiment une communication réelle avec le médecin prescripteur, et notamment sur les maladies du foie et les maladies cérébro-vasculaires, avec une vigilance particulière.

En conclusion, le RYEQO nous semble néanmoins avoir une place dans l'offre de soins des femmes atteintes de fibrome utérin. Les molécules qui composent ce produit étant différentes de celles des progestatifs et des analogues de la GnRH, RYEQO pourrait être un compromis thérapeutique pour les patientes.

J'en ai terminé. Merci beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Il y a une question de Sylvie Chevret.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais savoir quelles étaient exactement les indications chirurgicales, parce que j'ai cru comprendre que vous présentiez ces traitements médicamenteux comme une solution d'attente à la chirurgie.

La deuxième question que j'avais, c'était : est-ce faisable de proposer de randomiser ces femmes plutôt que contre le placebo, contre le stérilet à la progestérone, puisque vous avez dit que c'était efficace ? Y a-t-il des femmes qui refusent le stérilet et pour lesquelles ce traitement pourrait avoir particulièrement d'intérêt ?

M. LUTON, membre de la CT.- Lise, tu veux y aller ou j'y vais.

M^{me} DURANTEAU.- Non, allez-y.

M. LUTON, membre de la CT.- Pour ce qui est de la chirurgie, il y a des fibromes qui sont d'emblée chirurgicaux parce que leur position fait que, quoi qu'on fasse, il y aura des saignements. Ce sont les fibromes sous-muqueux, donc on n'en parle pas.

Ensuite, il y a des fibromes dont la taille est très importante et qui font que même avec un traitement hormonal, on a très peu de chance d'obtenir cette disparition de sensations de pesanteurs pelviennes, ou de compression sur d'autres organes. Ceux-là sont aussi chirurgicaux « d'emblée ». Il y a un certain nombre de fibromes pour lesquels une préparation par les antagonistes a un intérêt en pré-opératoire, parce qu'il y aura moins de saignements, parce qu'on aura un peu dévascularisé le fibrome.

Il y a aussi le fait que là, on parle chirurgie ou traitement, mais il y a la discussion avec la patiente et les risques par rapport à la fertilité après une éventuelle intervention. Parfois, certaines patientes, soit parce qu'elles ne sont pas très loin de la ménopause ou elles ont la quarantaine et elles ont « fait une croix » sur leur fertilité si elles ont déjà des enfants par exemple, auquel cas elles seront plus enclines à faire de la chirurgie d'emblée. Mais les autres, qui souhaitent éventuellement préserver leur fertilité et autres, vont vraiment plus sur l'approche médicamenteuse. L'approche du traitement n'est pas univoque. Elle dépend à la fois de l'âge, de la proximité de la ménopause, du désir persistant de grossesse ou pas. Il y a plusieurs paramètres pour cela.

Ensuite, pour l'étude randomisée RYEQO versus par exemple, MIRENA, pourquoi pas ? Ce n'est pas forcément une mauvaise idée. Si maintenant il faut attendre de refaire cette étude pour laisser RYEQO entrer, cela m'embête un peu, mais ce serait pas mal de le faire, effectivement.

Pour ce qui est du stérilet à la progestérone, certaines femmes ne le souhaitent pas non plus, parce que corps étrangers, parce que pose parfois difficile, alors que d'autres cela se passe sans problème. Il y a un facteur aussi d'acceptabilité de l'idée d'avoir un stérilet.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Mais le traitement rélugolix, si c'est un traitement symptomatique, surtout des hémorragies, d'après ce que j'ai compris, il n'a pas d'effet sur le volume du fibrome lui-même, il n'y a pas d'incidence.

M. LUTON, membre de la CT.- Lise va intervenir. Je vois la main qui se lève.

M^{me} DURANTEAU.- Vous auriez pu répondre aussi, mais je voulais juste rajouter, si je peux me permettre, que la randomisation effectivement est possible. Elle est un peu complexe parce qu'il faudrait prendre des femmes qui n'auraient pas de contre-indications au stérilet et qui accepteraient le stérilet. C'est en cela que c'est un peu complexe comme randomisation, mais c'est possible. Effectivement, il y a des femmes qui ne souhaitent pas du tout de stérilet, donc dans le cadre des traitements symptomatiques des saignements, elles vont plus vers les traitements médicamenteux, progestatifs ou acide tranexamique.

M. LUTON, membre de la CT.- Je voudrais dire quelque chose pour une randomisation d'un traitement *per os* et de la pose d'un stérilet, après, il y a un biais d'évaluation lié à la connaissance du traitement qui fait que ce sera de toutes les façons un peu complexe.

M^{me} DURANTEAU.- C'est vrai.

Je voulais corriger une petite erreur dans l'appréciation des associations. C'est un antagoniste du GnRH, mais c'est tout de même un analogue du GnRH, donc il agit de la même façon. Dans la famille des analogues du GnRH, vous avez en prédominance les agonistes qui sont essentiellement disponibles actuellement en forme injectable et nasale. Les formes injectables existent en injection quotidienne, mensuelle ou en général de longue durée, sur trois mois. Dans les indications gynécologiques, en dehors de la PMA, on utilise essentiellement les formes trimestrielles.

Il s'agit d'un analogue du GnRH, il est juste antagoniste, c'est-à-dire qu'il est dépourvu d'effet agoniste, qui est en général de faire monter ce qu'on appelle l'effet *flare-up*, de stimuler les gonatrophines avant de les inhiber. Un antagoniste bloque de façon directe la sécrétion des gonatrophines, mais c'est tout de même un analogue du GnRH.

M. Le P^r COCHAT, Président.- On est un peu en retard. J'ai deux petites questions.

La première, c'est un commentaire. Ce que vous nous avez dit, Madame Duranteau, sur la mesure des pertes, m'a tout de même un peu perturbé, parce que cela pose la question de la fiabilité, de la reproductibilité, etc. Comme c'est le critère de jugement principal, cela me gêne un peu. C'est le premier point, mais je ne sais pas si vous pourrez en rajouter beaucoup, puisque c'est ce qui de toute façon a été fait, mais peut-être avez-vous des idées sur la précision que l'on peut attendre de cette méthode.

L'autre point, c'est sur l'hépatotoxicités, le problème qui a été soulevé justement par l'association. Si vous avez un commentaire aussi dessus.

M^{me} DURANTEAU.- Pour vous répondre très rapidement sur l'évaluation des saignements. Effectivement, la méthode n'est pas précise. On ne dispose pas d'une méthode super précise non plus. Le score Higham est tout de même quelque chose d'assez subjectif et semi-quantitatif. Néanmoins, ce produit et son efficacité, on la rattrape par le fait que ce soit un bloqueur de la fonction ovarienne. On peut vraiment préjuger qu'il sera efficace sur les saignements puisqu'il bloque la fonction ovarienne. On le voit bien au plan pharmacologique. Chez probablement la majorité des femmes, l'effet sera variable, mais on aura de façon attendue une réduction des saignements chez au moins 50 % des femmes par un effet qui est tout de même un effet assez profond sur la fonction ovarienne. Même si la démonstration n'est pas solide, c'est le fait de l'AMM. Ils ont accepté une démonstration comme cela. Je vous dis que c'est un papier du *New England*. Nous, chercheurs, dans ce domaine, on n'aurait pas fait comme cela. On aurait tous utilisé le score Higham.

La deuxième chose, c'est que sur les effets hépatotoxiques, il n'est pas connu, parmi les analogues, les agonistes ou antagonistes dont on dispose, d'effets hépatiques particuliers. On a tout de même une longue expérience des premiers qui étaient la triptoreline, un produit français, les autres non plus, je ne connais pas d'hépatotoxicités des analogues connus. C'était vraiment un problème de l'Ulipristal. Ce n'est pas un problème des agonistes.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Je voulais juste vous l'entendre le confirmer. OK, très bien. Merci beaucoup pour votre présentation.

M^{me} DURANTEAU.- Si je peux me permettre, je suis absolument désolée de vous avoir coupé la parole, mais pour l'association les effets cérébro-vasculaires, c'est une inquiétude importante. Ce n'est pas le fait de l'agoniste, c'est essentiellement le fait de la substitution hormonale. J'imagine que les gynécologues feront, comme dans toutes les situations de substitution hormonale, des carences liées à la ménopause ou autres, ou par les traitements des agonistes, veilleront à ce qu'il n'y ait pas de facteurs de risque vasculaire ou de problèmes mammaires qui exposeraient à un risque vasculaire plus important.

Merci beaucoup.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup à vous. Bonne journée.

(Lise Duranteau quitte la séance.)

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK. Je ne sais pas si vous avez des questions ou commentaires complémentaires. On a un peu de retard.

M^{me} SIMONIN, membre de la CT.- Je voulais rajouter, Pierre, s'il te plaît, que l'association s'inquiète notamment sur les effets indésirables possibles. Mais ils n'avaient pas d'expérience avec le médicament. Ils ont juste lu le RCP sans connaître vraiment les enjeux ni ce qu'il y avait dans le comprimé.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Oui, mais elle a répondu précisément aux questionnements. OK, Le Bureau proposait un SMR modéré ou important, on hésitait un peu, et une ASMR V pour ce produit. Je vous propose de voter.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je crois qu'ils demandaient à l'ISP aussi.

Un chef de projet pour la HAS.- Tout à fait, ils demandent un ISP.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Je n'avais pas vu.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- On vote : ISP, SMR et ASMR, s'il vous plaît.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Compte tenu de son statut, Madame Barka ne prend pas part à ce vote.

Nous avons 20 voix pour une absence d'ISP, 9 voix pour un SMR important, 11 voix pour un SMR modéré et 20 voix pour une ASMR V.

Donc, pas d'ISP, SMR modéré et ASMR V.

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK, très bien.

1. Examen Pré-AMM - Première demande - XENPOZYME

M. Le P^r COCHAT, Président.- On va passer à XENPOZYME avec deux experts.

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Tout-à-fait. Ils sont dans la salle d'attente et que je les fais rentrer. Concernant les déports, il y a un déport de Madame Mallat, mais elle n'a pas rejoint la commission.

Concernant nos deux experts, je vous lis les conclusions du CVDI. Les professeurs Guffon et Maillot remplissent, compte tenu de leurs compétences particulières et de la recherche effective, mais infructueuse, d'experts de compétences équivalentes ayant moins de liens d'intérêts, les conditions permettant qu'ils soient procédés à leur audition sur ce dossier.

(Nathalie Guffon et François Maillot rejoignent la séance)

M. Le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Bonjour Nathalie. Bonjour Monsieur Maillot. On va voir le dossier XENPOZYME. On va d'abord avoir une présentation par notre chef de projet, ensuite Nathalie Guffon, François Mayot. Nous avons un rapport écrit d'un rapporteur interne, qui est Jean-Christophe Lega.

Un chef de projet pour la HAS.- Il s'agit d'une demande d'autorisation d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité XENPOZYME à base d'olipudase alfa, dans l'indication dans laquelle l'ANSM a octroyé une présomption de rapport bénéfice risque favorable qui est le traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide de type B et de type AB chez des patients pédiatriques et adultes. C'est un médicament orphelin.

XENPOZYME a fait l'objet préalablement d'ATU nominative depuis avril 2020 dans l'indication de la maladie de Niemann Pick de type B. Il y a eu 25 ATU octroyées, dont 19 chez l'adulte et 6 chez l'enfant. On ne dispose pas de données cliniques sur ces ATU nominatives. Une demande d'AMM a été déposée par le laboratoire en octobre 2021, dans une indication plus large, puisqu'elle inclut également le type A de la maladie de Niemann Pick. La demande s'appuie sur les données de deux études cliniques et une étude d'extension.

Il y a d'une part une étude chez l'adulte qui est une étude randomisée en double aveugle contrôlée versus placebo, sur une durée de 52 semaines, suivie par une phase d'extension qui est en cours. Les patients inclus avaient un déficit documenté en ASM et un diagnostic de maladie compatible avec le type B.

Il y a, d'autre part, une étude chez l'enfant qui est une étude en ouvert non comparative sur 64 semaines et qui inclut une majorité de patients avec un type B, 60 % et 40 % avaient un type AB.

La troisième étude est une étude d'extension qui porte sur des adultes qui ont été inclus dans une phase I. Il s'agit des enfants de l'étude pédiatrique non comparative.

Je vais laisser la parole aux experts.

M^{me} le Dr GUFFON.- J'ai eu comme message de me concentrer sur les essais cliniques, les résultats des essais cliniques, et pas finalement, ce que j'ai rendu dans mon rapport. C'est ce que j'ai fait.

Si l'on prend le programme de développement, c'est un programme de développement qui a commencé il y a longtemps, puisqu'il a commencé en 2006 avec une première phase qui évaluait à une dose unique chez 11 patients. Cela s'est arrêté parce que la dose maximale tolérée était de 0,6 milligramme/kilo en une injection et qu'il y a eu des réactions. Pas de catastrophe parce qu'il n'y a pas eu de décès, mais des réactions qui ont suffisamment inquiété pour suspendre quelque temps le développement du produit. Ces réactions étaient liées au fait que, quand on injecte l'enzyme, on fait transformer de façon rapide la sphingomyéline accumulée en céramide et les céramides sont des composés pro-inflammatoires qui activent les cytokines. Il y a donc eu des orages inflammatoires qui ont causé des effets secondaires embêtants.

Quelques années après, en 2013, la phase IB a commencé avec simplement 5 patients. L'objectif était de tester l'efficacité d'une introduction très progressive de l'enzyme, ce qu'on ne fait pas habituellement pour les autres enzymothérapies, de façon à ralentir cette libération de céramides, pour voir si c'était finalement la bonne solution pour pouvoir éviter les effets indésirables, tout en arrivant à une dose maximale efficace. La dose meilleure efficace qui était de 3 milligrammes/kilo tous les 14 jours. Ces patients continuent dans une étude d'extension tous.

Ensuite, je vais me concentrer sur les deux études principales, sinon, on va y passer trop de temps. C'est l'étude de phase I, II, pédiatrique qui a commencé en 2015, qui s'est terminée en 2019 pour sa première phase, qui est une phase de 64 semaines. Elle continue dans une phase d'extension qui a effectivement été rattachée à l'extension des adultes, mais les évaluations des deux groupes, du groupe initialement dans le IB, et du groupe pédiatrique qui a rejoint cette étude, continuent de se faire de façon séparée.

L'étude adulte est une étude de phase II, III qui a commencé quelques mois après l'étude pédiatrique, en 2016. Elle est encore en cours puisqu'elle était fabriquée avec une première phase versus placebo de 52 semaines et une extension jusqu'à 4 ans de traitement. C'est dans ce sens qu'elle est encore en cours, mais tous les patients de l'étude adulte ont terminé la première phase versus placebo.

Si on commence par l'étude chronologique en temps, l'étude pédiatrique, c'est une étude de phase I, II, internationale, en ouvert, objectif primaire de l'étude : sécurité d'emploi à 15 mois, 64 semaines. Objectifs secondaires : pharmacocinétique, pharmacodynamique et efficacité à 52 semaines, en particulier sur les paramètres cliniques importants dans la maladie, c'est-à-dire la splénomégalie, l'hépatomégalie, les fonctions respiratoires, le profil lipidique athérogène et pour les enfants, les conséquences sur la croissance staturo-pondérale. 20 enfants ont été inclus. Ils devaient avoir moins de 18 ans, une splénomégalie avec, à l'IRM, un volume de la rate à cinq fois les multiples de la normale et un retentissement sur la croissance qui faisait que leur taille était inférieure à -1DS, et ils devaient, bien entendu, ne pas avoir le phénotype ou les génotypes prédictifs d'une forme neurologique, pure, grave, c'est-à-dire la forme de type A qui correspond à un décès avant l'âge de trois ans, et une régression neurologique importante.

Par contre, ils pouvaient avoir des signes neurologiques s'intégrant dans un type AB, c'est-à-dire des difficultés cognitives, éventuellement une neuropathie, des signes neurologiques modérés ou des mutations même pouvant faire craindre que cela apparaisse.

Les inclusions ont été stratifiées, c'est pour cela que cela a pris du temps. C'est-à-dire qu'on a commencé par le groupe des adolescents qui avaient entre 12 et 18 ans. Il a fallu attendre que la sécurité sur ces adolescents soit validée pour pouvoir inclure les 6 - 12 ans, et finalement les moins de 6 ans. Tous les patients ont suivi le schéma d'escalade de doses tel qu'il était défini dans le protocole, très progressif. Tous les patients ont terminé cette phase primaire et tous les patients continuent actuellement leur traitement en extension.

L'objectif primaire étant la sécurité d'emploi à 64 semaines, on va commencer par cela. Tous les patients ont présenté au moins un effet indésirable généralement léger à 91 %, qu'ils soient liés à la maladie, qu'ils soient liés au traitement tous *poolés*. 17 % de ces effets indésirables ont été considérés comme liés au traitement. Ce qui est plus intéressant dans ce type de traitement, c'est de voir l'importance des réactions déclarées comme liées à la perfusion. Il y en a eu chez 11 patients. Généralement, c'était modéré, à type d'urticaire, fièvre et/ou vomissement pendant la perfusion, majoritairement dans les premières semaines de vie. Maintenant, on a des résultats plus long terme. On voit bien qu'il n'y a plus d'effets secondaires une fois que le traitement est bien établi et fonctionne bien.

3 patients ont eu cinq effets indésirables déclarés comme sérieux. Il y a eu l'élévation des transaminases, deux épisodes transitoires asymptomatiques chez un patient, sachant que c'était un marqueur de *safety* très important pour cette étude. La crainte, c'était que cette libération de céramides conduise à une augmentation des enzymes hépatiques. Un patient a présenté une fois un urticaire et une fois un *rash* cutané, mais il n'a pas eu d'autres événements. Une seule patiente a présenté une réaction anaphylactique d'intensité sévère qui a conduit à l'arrêt du traitement. Finalement a été mis en place pour cette patiente un protocole spécifique de toutes petites doses progressivement pour créer une désensibilisation. Cela a marché puisqu'elle a pu atteindre la dose de 3 milligrammes/kilo et elle est toujours traitée.

Si l'on regarde les critères d'efficacité, ils ont été évalués à 52 semaines. Tous les patients, bien entendu, présentaient une splénomégalie modérée à importante, puisque c'est un critère d'entrée dans l'étude. Ils avaient tous également une hépatomégalie modérée à sévère, ce qui correspond à ce que l'on voit dans la maladie avant l'initiation du traitement. On voit que dès 6 mois, il y a une bonne réponse et qu'elle se poursuit à un an. On a finalement une bonne efficacité sur ce critère, avec une réduction moyenne du volume sthénique de 49 % et du volume hépatique d'environ 41 %.

Concernant la croissance, puisque c'est un problème chez ces enfants, on voit qu'il y a une amélioration. Vous avez les courbes *poolées* en gains en termes de déviation standard. Ce sont les déviations standards que vous avez en dessous et 0 correspond à la moyenne. Il y a eu une amélioration chez 15 des 20 patients en un an de traitement, ce qui est pas mal, avec en moyenne un gain de 0,55 déviation standard.

Concernant l'efficacité pulmonaire, on s'intéresse à une population d'enfants, ce qui fait que les critères autres que l'imagerie d'évaluation, en particulier les critères fonctionnels,

surtout dans cette maladie où l'atteinte est une pneumopathie interstitielle avec une atteinte alvéolo-capillaire, le marqueur intéressant, c'est la DLCO. Le problème de la DLCO chez l'enfant, c'est qu'il faut une certaine maturité pour pouvoir le faire, et des capacités en termes cognitifs et des capacités en termes de souffle pour arriver à les réaliser de façon correcte. Finalement, cette DLCO a été possible chez 9 patients. Les courbes que vous avez ce sont celles des 9 enfants qui ont pu la réaliser. Les couleurs correspondent aux âges. Les bleues, ce sont les adolescents et les vertes, ce sont les enfants. Ceux qui ont pu le réaliser se sont améliorés, sauf un qui est resté stable durant cette année. En tous les cas, il n'y a pas eu de détérioration.

13 patients étaient capables, parce que c'est un peu moins compliqué, de réaliser une exploration fonctionnelle respiratoire. On retrouvait une amélioration des paramètres, que ce soit la capacité vitale forcée ou le VEMS.

Sur le plan de l'imagerie, elles ont été standardisées, avec une évaluation du scanner thoracique et des radios pour évaluer et scorer les atteintes interstitielles. Les marqueurs et ce score d'atteintes interstitielles s'est amélioré. Un peu étonnamment, on pouvait penser que des lésions très sévères soient irréversibles, mais elles se sont améliorées de façon plus importante chez les patients ayant les atteintes les plus sévères.

Concernant les enzymes hépatiques, puisque c'était à la fois un marqueur de sécurité, mais aussi un marqueur de la maladie, parce que ces patients ont tout de même une atteinte hépatique qui va évoluer vers la fibrose et la cirrhose avec l'âge. Ils avaient une cytolysse pour la majorité d'entre eux au départ. Finalement, les transaminases se sont normalisées, que ce soient les ALAT ou les ASAT chez l'ensemble des patients à un an de traitement.

L'autre souci biologique dans cette maladie, c'est un profil lipidique hétérogène qui se manifeste par un taux de cholestérol total élevé ou normal, mais surtout un taux de HDL cholestérol très bas et des taux de LDL cholestérol élevés, ainsi que des triglycérides élevés. Dans cette étude pédiatrique à un an, l'ensemble des patients a normalisé son profil athérogène.

Concernant les marqueurs de présomption d'efficacité, c'est-à-dire ce qu'on regarde comme marqueur de la surcharge dans ces types de maladies. On en a deux, la chitotriosidase, qui est un marqueur un peu plus ancien et qui est un marqueur non spécifique que l'on trouve aussi dans la maladie de Gaucher en particulier. Ce marqueur est utilisé parce que c'est un marqueur de référence qu'on connaît bien. Il y a aussi un marqueur plus spécifique, mais plus récent qui est l'étude de la lysosphingomyéline plasmatique. Dans cette étude, les deux marqueurs ont été utilisés. Le marqueur de la chitotriosidase, vous le voyez rendu chez 19 patients. Parce que l'un des problèmes de la chitotriosidase, c'est que certains patients ont des génotypes qui font que ce n'est pas marqueur utilisable puisqu'ils n'ont pas de chitotriosidase. C'était le cas d'un des patients, ce n'était pas analysable chez lui. Mais chez tous ceux où c'était analysable, on retrouve une diminution notable de 58 %, sachant que les valeurs initiales sont très hautes puisqu'elles sont à 15 fois les valeurs limites usuelles.

Pour les lysosphingomyéline qui sont plus spécifiques, on retrouve une diminution très importante de 87 %. On n'atteint pas la normalisation, mais généralement, dans les marqueurs très spécifiques de ces maladies, on n'atteint jamais la normalisation totale.

Les conclusions de cette étude pédiatrique, c'est que finalement, à un an, chez les enfants et les adolescents, on a un profil de tolérance avec ce schéma d'escalade de doses qui est tout à fait bon. On a une amélioration significative des critères d'évaluation clinique pertinents et que l'on a finalement un profil bénéfice-risque tout à fait favorable.

Maintenant, vous n'avez pas dans le dossier, parce que cela vient de sortir le mois dernier. Les données de ces patients, à deux ans, ont été présentées le mois dernier en congrès. Je vous montre rapidement ces données à deux ans. Elles confirment l'amélioration qu'on a vue, qui se poursuit dans le temps, puisque finalement, la diminution de la splénomégalie à deux ans est d'environ 61 %, que l'hépatomégalie est d'environ 50 %. La fonction pulmonaire continue de s'améliorer chez tous les patients, les 9 patients qui étaient étudiables. La croissance continue de s'améliorer puisque le gain à deux ans est de 1,17 DS. On a un rattrapage de la croissance staturale. Les imageries ont montré que le score était devenu négatif chez les 20 patients, le profil lipidique est normal, la fonction hépatique est normale. Concernant les biomarqueurs, on garde 87 % de réduction du lysosphingomyéline. On ne gagne pas plus, on ne réaugmente pas. Pour la chitotriosidase, on continue à avoir une baisse puisque de 58 % à un an, on est à 76 % de réduction à deux ans.

Là, c'est juste pour vous montrer ce qu'on veut dire quand on dit à 1,17 DS en moyenne, je trouve que cela ne veut pas dire grand-chose. Là, ce sont mes deux patients qui sont dans l'étude pédiatrique : un adolescent qui a commencé en 2015 et une fille qui a commencé un peu plus tard. Tous les deux ont, depuis l'olupidase alpha, récupéré une croissance normale.

Maintenant, l'étude adulte. C'est une étude de phase II, III, internationale, randomisée en double aveugle, contrôlée versus placebo, dont l'objectif était d'évaluer la sécurité d'emploi et l'efficacité de l'olupidase alpha chez les patients ayant une forme B pure. Il n'y avait aucun patient ayant une forme neurologique chronique. 36 patients ont été inclus. Il fallait avoir 18 ans, une DLCO inférieure à 66 % et un volume de la rate supérieur à 6 multiples de la normale. Pendant 52 semaines, 18 en groupe placebo et 18 traités, et tous continuent en extension.

Les objectifs primaires, c'était la DLCO et le volume hépatique. Les groupes montrent que finalement, c'était assez homogène entre le groupe placebo et le groupe traité. Le schéma d'escalade de doses était un peu différent, mais globalement un peu moins strict que la pédiatrie. Mais finalement, pareil, cela s'est bien passé. Tous les patients ont terminé l'étude et tous les patients ont pu atteindre la dose de 3 milligrammes/kilos tous les 15 jours.

Concernant l'efficacité sur la DLCO, l'objectif a été atteint en un an, avec une amélioration de 22 % dans le groupe traité et de presque 3 % dans le groupe placebo, ce qui fait une différence de 19 % et une efficacité statistiquement significative. En bas, vous avez les scores des scanners thoraciques qui montrent que, comme pour la pédiatrie, on voit une diminution des scores, donc une amélioration des lésions de pneumopathie interstitielle.

Réduction de la splénomégalie, là aussi, comme pour la pédiatrie, c'est atteint avec une diminution de moins 39,5 % en moyenne, alors que dans le groupe placebo, il y a une augmentation de 0,5 %. Là, comme pour la pédiatrie aussi, la réduction est d'autant plus importante que la splénomégalie est importante à l'inclusion dans le traitement.

Pour la réduction de l'hépatomégalie, l'on retrouve exactement le même profil, une réduction en moyenne de 31-32% dans le groupe traité et contre 1,4 % dans le groupe placebo. Sur les profils biologiques, on retrouve également chez les adultes une amélioration du profil athérogène avec diminution du LDL cholestérol, augmentation du HDL cholestérol, diminution des triglycérides. Pareil, on trouve une amélioration sur l'atteinte hépatique avec diminution des transaminases.

Ils avaient des biopsies en plus. Les biopsies ont été effectuées au départ et à 52 semaines. Elles ont montré qu'il y avait une réduction importante des lésions liées à l'accumulation de sphingomyéline et de la surcharge en sphingomyéline sur les patients qui étaient éligibles et qui avaient une biopsie réalisable et à *baseline*, et bien sûr, à 52 semaines. Cela faisait 15 patients du groupe placebo et 13 patients du groupe traité.

La réduction des marqueurs, que ce soit la chitotriosidase ou les lysosphingolipide, on trouve globalement le même profil que chez les enfants. La chitotriosidase a diminué de 54 % dans le groupe traité et les lysosphingolipides de 78 %, c'est un peu moins que la pédiatrie, mais c'est dans le même ordre de grandeur.

Concernant la sécurité d'emploi, il y a eu finalement plus d'effets indésirables dans le groupe placebo que dans le groupe traité, les effets indésirables graves, également plus dans le groupe placebo que dans le groupe traité. C'est logique parce qu'il y a des complications de la maladie. Les effets liés au traitement, là, pour le coup, il y en a plus dans le groupe traité avec 12 patients qui en ont eu, mais c'étaient des effets légers à modérés, facilement contrôlables, avec comme effets les plus fréquents : des choses qui n'ont pas grand-chose à voir avec des réactions aux perfusions.

Les arthralgies ont été rattachées, souvent liées aux perfusions, parce que pro-inflammatoires.

Les conclusions de cette étude, c'est aussi un rapport bénéfice-risque satisfaisant. Tous les patients continuent et ont *switché*. Le *switch* à deux ans montre que les patients qui ont *switché* rejoignent le groupe qui a été traité d'emblée.

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK. Merci beaucoup. Monsieur Maillot.

M. Le P^r MAILLOT.- Bonjour. L'exposé de Nathalie était très complet sur les études aussi bien pédiatriques qu'à l'âge adulte. Je suis médecin d'adulte, à l'inverse de Nathalie, je ne m'occupe pas du tout d'enfants.

La problématique de l'ASMD, c'est de prendre en charge à l'âge adulte des enfants qui ont grandi, qui ont survécu et qui peuvent présenter au final les conséquences potentiellement graves de cette maladie *in fine* à l'âge adulte, ou le diagnostic chez l'adulte avec des patients qui sont dans un état plus ou moins sévère, avec en général un retard diagnostique très important.

Je ne peux que souligner les résultats, notamment de l'étude ASCEND versus placebo, avec des différences qui sont très significatives sur les marqueurs qui ont été cités, c'est-à-dire le volume de la rate, mais il y a aussi bien sûr le volume du foie, les plaquettes et la fonction

respiratoire. Ce n'était pas fondamentalement espéré au départ de ces études, mais (inaudible 3.59.13) de la DLco.

Ce que je voudrais dire aussi, pour compléter, c'est qu'on a vu tous les critères qui ont été apportés par Nathalie, et bien entendu, j'imagine qu'il y a des questions qui vont tourner aussi autour de la qualité de vie des patients. Je l'avais signalé dans mon rapport, il n'y a pas d'échelle de qualité de vie spécifique dans l'ASMD. C'est quelque chose qu'il faut développer, mais sur les scores de fatigue, les scores de douleur, il n'y avait pas d'effet noté dans les études, notamment l'étude ASCEND que j'ai approfondie, puisqu'elle concernait très majoritairement des adultes.

En revanche, ce que je voudrais dire, c'est qu'il y a eu tout de même des études qualitatives qui ont bien montré le fardeau qu'était cette maladie et pour laquelle jusqu'au développement de l'enzyme, il n'y avait pas de thérapeutique spécifique. Il y a par contre une prise en charge symptomatique extrêmement lourde, des hospitalisations répétées pour des transfusions, pour des événements hémorragiques, des douleurs, etc. C'est à souligner.

J'ai eu accès à un rapport de l'EMA, l'Agence européenne qui a, via EURORDIS, l'Association européenne des patients, pratiqué des interviews auprès de patients sur ce qu'était leur vie avant. C'est un petit nombre, je crois que trois patients adultes sont interviewés. Ils décrivent ce qu'était leur vie avant le traitement par enzymothérapie, celle que je vous ai signalée. Ils signalaient un fardeau physique et psychologique de la maladie, des hospitalisations répétées, des traitements nombreux à prendre. Et finalement, après plusieurs semaines de traitement par l'enzyme, notamment une fois que l'on a obtenu la phase d'escalade, quand on est à la dose de croisière, qu'on est en plus traité à domicile, on a des témoignages d'allègement de ce fardeau, d'une amélioration subjective de la qualité de vie, même si elle n'est pas aujourd'hui mesurable par un outil spécifique. Voilà ce que je voulais ajouter.

Simplement, la particularité à l'âge adulte, peut être que Nathalie pourra compléter pour l'âge pédiatrique, mais il est évident que pour traiter un adulte avec l'enzyme, ce sont les patients qui sont symptomatiques. Il y a une classification qui a été proposée par les docteurs Anaïs Bracelet et Docteur Lidov en cinq classes. La classe 5 ce sont les patients totalement asymptomatiques, ce qui existe, qui n'ont pas de surcharge majeure en substrat, en sphingomyéline. Mais tous les autres, on estime qu'il faudra les traiter.

Voilà ce que je pouvais ajouter par rapport au rapport très complet qu'a fait Nathalie Guffon.

M. Le P^r COCHAT, Président. - Très bien. Y a-t-il des questions ou des commentaires ?

J'ai une micro-question très pédiatrique, Nathalie, mais finalement, je pense qu'elle est bête, ma question. On peut penser que le produit ne passe pas à la barrière hémato-méningée, mais chez les très jeunes enfants, elle la passe peut-être. Pourrait-on espérer avoir une « protection », ou une prévention, ou un traitement précoce des atteintes neurologiques, à condition que l'on donne très tôt chez les enfants de moins de six mois, par exemple ?

M^{me} le Dr GUFFON. - Ta question se tourne vers le type A. Pour le type A, ce n'est pas raisonnable parce que c'est vraiment cataclysmique. A six mois, ils ont déjà des attaques

neurologiques. C'est vraiment une neurodégénérescence très importante. Le type A du Niemann Pick, c'est le type 2 de la maladie de Gaucher. On sait maintenant pour avoir essayé dans le passé que le type 2 de Gaucher, même si on commence très tôt, et j'ai commencé avec un diagnostic en néonate, malheureusement, on n'y arrive pas. Ce n'est plus une indication retenue d'enzymothérapie. Cela peut rester discuté si vraiment l'organomégalie est un grand inconfort. Parce que parfois, c'est le cas, c'est une grosse souffrance dans ces Gaucher, pour passer quelques mois et soulager les souffrances. Mais ce n'est pas un traitement à visée neurologique.

Par contre, le type AB, il faut l'assimiler au Gaucher, type 3. En l'assimilant au Gaucher type 3, on sait que par contre, les Gaucher type 3 qu'on a traité tôt et avec suffisamment de doses, soit parce qu'ils avaient des marqueurs génétiques prédictifs d'un type 3 et qu'ils n'avaient pas encore de signes neurologiques, soit parce qu'on était au tout début de l'apparition de signes neurologiques minimes, comme juste des troubles de l'oculomotricité, ceux-là, oui, on a une efficacité. C'est pour cela que le type AB a été inclus dans l'étude pédiatrique aussi.

Finalement, on n'a pas parlé de la maladie, je croyais que ce serait fait avant que j'intervienne. Le type AB, finalement, c'est une forme qui est un type B jusqu'au jour, mais peut-être à l'âge adulte, peut-être dans l'enfance, vont apparaître des petits signes neurologiques. Ceux-là, c'est sûr qu'ils doivent avoir accès au traitement. Le type A, honnêtement, ils sont grabataires avant l'âge d'un an, ils sont cachectiques. C'est horrible de les voir souffrir jusqu'au décès. Je ne pense pas que ce soit accessible même à un traitement très précoce, même à très forte dose.

M. Le P^r COCHAT, Président. - OK. Je suis désolé, il y avait aussi un rapport de Jean-Christophe Lega. Pourrait-on avoir les conclusions ?

Un chef de projet pour la HAS. - Oui. On avait consulté Jean-Christophe Lega sur l'étude adulte, sur l'interprétation méthodologique des deux critères de jugement principaux, pour vérifier avec Jean-Christophe Lega qu'il n'y avait pas de problème méthodologique sur cette analyse. Il a confirmé que méthodologiquement, il n'y avait pas de souci de répartition du risque alpha, que c'était tout à fait correct.

M. Le P^r COCHAT, Président. - OK. Il y a une question de Jean-Christophe Mercier.

M. MERCIER, membre de la CT. - Je voulais savoir s'il y avait une relation phénotype-génotype claire, puisque vous avez fait allusion à une classification. Est-ce lié à la quantité d'enzymes ? Est-ce lié à sa localisation à certains organes préférentiels ? Je connais mal cette maladie et je voulais savoir comment elle était conçue ou comment on pouvait la concevoir en termes de gravité.

M^{me} le Dr GUFFON. - Sur le type A, on ne peut pas toujours faire une corrélation génotype phénotype. En revanche, sur le type A, tout de même majoritairement les mutations sont identifiées, et en tous les cas, on a des mutations prédominantes pour dire que c'est un type A. On ne sait pas faire à des dosages suffisamment pointus dans le sang, puisque c'est ce qu'on utilise pour faire le diagnostic, pour faire une différence de taux d'enzyme résiduelle entre un type A. On a dit qu'il pouvait y avoir des types B asymptomatiques ou peu

symptomatiques. Ils ne sont pas vraiment asymptomatiques, la preuve, c'est qu'ils sont diagnostiqués, mais en tous les cas qui n'ont pas de critères de gravité suffisants pour faire dire on va les traiter maintenant, on va continuer à les surveiller. On ne sait pas.

Par contre, oui, *in vivo*, on se dit qu'il y en a qui ont une activité enzymatique résiduelle, peut-être très peu, mais suffisante pour protéger le cerveau. Les autres n'en ont pas du tout, c'est sûr. Probablement dans l'échance de variabilité, on a aussi des taux d'enzymes résiduels *in vivo* différents. Mais cela ne peut pas être un critère utilisé parce qu'on ne sait pas faire.

Après l'accumulation des lysosphingolipides est plus importante, beaucoup plus importante dans un type A ou dans un type B sévère, que dans un type B modéré, c'est sûr, la chitotriosidase aussi, c'est sûr.

On a aussi des mutations, en particulier dans la population Nord-africaine. Il y a des mutations qui sont plus importantes dans cette population, et qui permettent de prédire que cela va être une forme de type B à coup sûr, lentement évolutive. Parce que des adultes qui ont été mis dans le traitement aujourd'hui, en France, que ce soit dans les études cliniques ou dans les ATU. J'en ai dans les ATU. J'ai par exemple des patients qui ont été mis au traitement, qui ont été diagnostiqués sur le côté symptomatique, et on a suivi la détérioration avec des formes qui ont été diagnostiquées à l'âge de cinq ans. Ce sont des adultes qui avaient une forme sévère à l'âge de cinq ans, ou des adultes qui ont été splénectomisés dans l'enfance tellement c'était important. Finalement, on a mis ces adultes au traitement alors qu'ils ont des DLco extrêmement basses, autour de moins de 40 %. Ils ont des atteintes respiratoires, ils sont oxygène-dépendants, ils ne sont pas bien, ils sont vraiment gênés dans leur vie quotidienne. On les voit s'améliorer avec l'enzymothérapie, alors qu'au départ, on est un peu tout de même craintif en disant ceux-là vont être trop graves, malheureusement, on va leur donner, mais on va être trop tard et cela ne va pas marcher.

On a plutôt actuellement dans le comité d'experts français, en tous les cas dans le cadre des ATU inaudible 4.10.30 fini de censure en termes de gravité pour interdire le traitement. C'est-à-dire que les plus graves, on a considéré qu'il fallait leur donner la chance de tester, tout en ne leur laissant pas perdre la possibilité d'une transplantation hépatique ou d'une transplantation pulmonaire, bien entendu. Parce que pour certains, on était à ce stade. Il ne faut pas leur faire perdre leur place ou leurs chances de bénéficier de cela pour tester une enzymothérapie.

Mais en tous les cas, on n'a pas mis de critères négatifs et je pense que c'est une bonne chose parce qu'on voit que même des patients avec des formes très sévères, on était très inquiets sur leurs possibilités de réponse, répondent au traitement.

En revanche, on a fixé des critères qui correspondent un peu aux critères de l'essai clinique, en termes d'atteinte, pour avoir des atteintes suffisantes en termes d'atteintes pulmonaires ou d'inconfort en hépto-spénomégalie. Potentiellement, comme disait François tout à l'heure, ces critères, une fois qu'on va voir l'AMM, on va les faire évoluer. Parce qu'il y a des patients, pour l'instant, auxquels on dit : on ne demande pas d'ATU, on ne fait pas d'ATU,

parce qu'ils ne sont pas prioritaires, mais qui ont tout de même des complications ou des inconforts sur le plan fatigue.

Le jeune homme que j'avais, on lui faisait faire toutes ces années scolaires en deux : il faisait deux premières, deux terminales, alors qu'il est intelligent, parce qu'il était trop fatigable pour faire en une. Maintenant, il fait tout normal. Il fait une école de commerce, sa vie a complètement changé. Il avait une gastrostomie, il n'en a plus. Il avait de l'oxygène, il n'en a plus. On est tout de même pour certains, pour ceux qui répondent bien, en *on/off*. Vous passez d'une vie malade à une vie, je vais bien. Cela faisait longtemps qu'on n'avait pas eu une enzymothérapie aussi efficace depuis le Gaucher tout de même. Elle a mis du temps à se développer, mais c'est bien.

Mais probablement que, comme on a fait pour le Gaucher, on évoluera et qu'on proposera dans l'avenir ce traitement à des patients sur la fatigue, ou sur des douleurs importantes de splénomégalie, ou sur des infections importantes. Je pense qu'on arrivera aussi, comme pour la maladie de Gaucher, à dire que si on diagnostique un enfant symptomatique, bien entendu, pas par dépistage familial ou autre, avant l'âge de cinq ans, c'est probablement qu'il a une forme très rapidement évolutive. C'est ce qu'on voit en pratique. Peut-être que celui-là, on n'attendra pas qu'il soit dégradé trop tôt. S'il est diagnostiqué à deux ans, à trois ans, on sait que cela va flamber, il ne faudra pas attendre que cela flambe, on va plutôt commencer maintenant. Peut-être qu'il y aura ces ajustements. En tous les cas, il faut vraiment le comparer au traitement de la maladie de Gaucher et on en attend sur le terme de la qualité de vie de ces patients, la même révolution.

Après, un mot sur les questionnaires de qualité de vie. Ils n'évaluent pas, pour moi, le retentissement d'une maladie. Ils évaluent la façon dont le patient s'adapte à sa maladie. Ce qu'on voit dans ces cas, c'est que les gens qui ne peuvent pas faire de choses, ils ne veulent pas les faire, ou de toute façon, c'est comme cela, ils ne peuvent pas faire. Ils ne peuvent pas marcher, ils ne marchent pas. A partir du moment où cela commence à aller mieux, ou on commence à pouvoir faire des choses, on a envie de les faire aussi, c'est la qualité de vie qu'on analyse sur les questionnaires. Quand on est mieux, on a plus envie de faire de choses. La qualité de vie, on la trouve moins bien qu'avant, paradoxalement. C'est le piège de tous ces questionnaires. Peut-être qu'on en fera un spécifique, mais je ne sais pas. Cela ne sert pas à évaluer une efficacité de maladie, cela sert à évaluer l'adaptation d'une personne à son handicap.

M. Le P^r MAILLOT.- Je suis d'accord avec ce que vient de dire Nathalie. D'ailleurs, dans l'interview des patients faite par l'Agence européenne, ils ont exprimé cela en disant : ce questionnaire ne reflète pas ma qualité de vie telle que je la définis. Parce qu'ils ont eu des questionnaires dans l'enquête.

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK.

M^{me} le Dr GUFFON.- Et dans les études. J'ai passé sur les questionnaires, mais dans l'étude pédiatrique, il y avait des questionnaires, dans l'étude adulte aussi.

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK. Merci beaucoup. Une dernière question d'Etienne Lengline.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Oui. C'est pour rebondir sur cet aspect qualité de vie. Il me semblait que dans l'étude, les critères de jugement secondaires, hiérarchisés, c'était plutôt des scores de fatigue et de douleur, plus que des scores de qualité de vie. Du coup, j'avais une question sur votre explication, sur le fait qu'il n'y a pas eu de démonstration d'une différence sur ces scores notamment de fatigue, qui a interrompu la séquence hiérarchique ? Est-ce lié au fait que certains patients ? Pourquoi, selon vous, on n'a pas réussi, alors qu'il y avait une amélioration de la splénomégalie, de l'hépatomégalie, etc., a montré qu'il y avait tout de même un bénéfice sur la fatigue et la douleur ?

M^{me} le Dr GUFFON.- C'est analysé *via* des questionnaires, cette fatigue et les douleurs à un instant t. En pédiatrie, en tous les cas, c'étaient des échelles visuelles et c'était analysé comme cela. En adultes, je ne les ai pas faits, mais je crois qu'ils (inaudible 4.15.59) les investigateurs, la façon dont c'était analysé. Après, il faut aussi se dire que quand on les embarque dans un essai clinique comme cela, on les embarque dans quelque chose. En particulier pour les adultes, on leur a fait des biopsies de foie. On ne fait pas de biopsie de foie normalement. On les fait voyager tous les 15 jours, traverser la France. On n'a pas d'aménagement de temps de travail, donc il faut négocier avec les employeurs, augmenter les journées de travail, voyager. Pour avoir les évaluations, il faut le faire, on n'a pas le choix, mais on rajoute tellement de complications et de sources qui peuvent parasiter ces évaluations un instant donné.

Quand vous vous êtes levé à 5 heures du matin, que vous avez fait 500 kilomètres, et qu'il faut que vous repartiez le soir, et qu'on vous demande de remplir un questionnaire de fatigue... L'après-midi, vous avez eu votre perfusion, vous avez une biopsie de foie, vous avez soufflé, on vous a fait marcher, on vous a fait 50 choses, et on vous dit : allez maintenant questionnaire de qualité et de vie. Vous êtes fatigué comment aujourd'hui ? Aujourd'hui, je n'en peux plus.

Mais c'est humain, à un moment donné. Je ne sais pas comment il faut faire avec ces questionnaires de qualité de vie. C'est la mode, mais je ne sais pas. Il faut les évaluer. Il faut évoluer sur la façon dont on le fait. Peut-être faut-il faire comme le font certains pays. Certains pays, ce sont des tablettes et le patient, chez lui, tranquille au moment où il a envie, qu'il est un peu disponible, il remplit le questionnaire de qualité de vie. Ce n'est pas comme cela, sur commande, entre deux examens, une biopsie, une perfusion et autre chose. Ce n'est pas possible.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Il y a de plus en plus d'applications sur téléphone pour remplir ces trucs.

M^{me} le Dr GUFFON.- Oui, c'est peut-être cela qui sera le plus haut relevant. Certains, je crois que les Hollandais font cela, ils mettent des bracelets qui comptent le nombre de pas pour voir l'activité des gens dans la journée, et ils se rendent compte qu'effectivement, ils sont plus fatigués, mais ils en font 10 fois plus ou 15 fois plus. Finalement, il faut pondérer aussi les choses. Nous, ce sont des questionnaires papier qu'on leur donne, avec des traits à marquer sur des échelles 0 à 10. Comment vous sentez-vous ? Je suis comme cela. Demain, je serai peut-être comme cela...

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK. Merci beaucoup à tous les deux pour vos présentations et vos réponses à nos questions. Merci beaucoup et bonne journée.

(Nathalie Guffon et François Maillot quittent la séance.)

M. Le P^r COCHAT, Président.- Très bien. Je propose qu'on vote. Je vous rappelle que c'était un accès précoce. C'est vrai qu'ils ont peu parlé de l'aspect des critères de l'accès précoce, mais de manière transparente, on peut tout de même tous les évaluer. Je vous propose de voter sur les quatre critères, comme d'habitude,

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Je rappelle les quatre critères pour la sténo. La spécialité est destinée à traiter une maladie grave, rare ou invalidante. Il n'existe pas de traitement approprié. La spécialité est susceptible d'être innovante. La mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

(Il est procédé au vote.)

M^{me} GATTULLI, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour les quatre critères.

M. Le P^r COCHAT, Président.- OK. Très bien. Merci beaucoup. On va faire la pause. On repart à 14 heures avec EVUSHELD.

M. CLANET, Vice-Président.- Il y a un commentaire sur le PUT-RD.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Ah oui, je ne l'ai pas vu.

Un chef de projet pour la HAS.- Très rapidement et au vu de l'intervention de l'experte sur la qualité de vie, je voulais vous poser la question sur votre volonté, au nom de maintenir cet aspect dans les variables collectées dans le PUT-RD. Actuellement, c'était la proposition du laboratoire, conformément aux recommandations de la HAS, pour les accès précoces pré-AMM. Je voulais juste vérifier avec vous, si vous souhaitez ou non maintenir une collecte de qualité de vie sur cet accès précoce.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est tout de même un sujet général, je crois qu'il faut le faire.

M. Le P^r COCHAT, Président.- Il faut le laisser, c'est tout de même un des points clés du dossier et du bénéfice attendu.

M. MERCIER, membre de la CT.- Peut-être pas entre une biopsie et une EFR.

Un chef de projet pour la HAS.- On va toutefois revoir un peu le phrasé de certaines questions sur ce qu'ils ont proposé pour que ce soit un peu plus clair et compréhensible pour les patients. Je voulais juste vérifier avec vous.

Un intervenant.- Par exemple, ne pas demander que l'interrogatoire porte sur une période de plus qu'une journée, une semaine, ou un mois.

M. Le P^r COCHAT, Président.- C'est vrai qu'à terme, dans nos PUT-RD, il faudrait peut-être pouvoir intégrer des données d'outils connectés.

Un chef de projet pour la HAS.- La mise en place des questionnaires appartient au laboratoire. Nous avons recommandé effectivement des outils numériques, puisqu'il a été démontré qu'il y avait une meilleure qualité de la saisie. Mais si le laboratoire décide de faire une collecte papier, nous n'avons pas non plus les moyens de...

M. Le P^r COCHAT, Président.- Ils l'ont fait jusqu'à maintenant ? L'ont-ils proposé ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, mais cela fera partie, j'imagine, des réflexions sur le bilan des premiers accès précoces et des données que l'on obtient.

M. Le P^r COCHAT, Président.- D'accord. OK, très bien. Merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des termes suivants :

1DS.....	18	antiphérenolitique	4
alba thérapie	5, 8	Docteur Lidov.....	22
Anaïs Bracelet.....	22		