



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 septembre 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. NEXVIADYME 100 mg (Avalglucosidase alfa) (CT-19919) – Examen - Inscription (CT)

2. NEXVIADYME (CT AP-80) – Examen - Post-AMM - Première demande

Pierre Cochat, Président.- On va commencer par NEXVIADYME.

(Monsieur Laforêt, Madame Pichard rejoignent la séance)

Pierre Cochat, Président.- C'est d'abord notre chef de projet qui va présenter NEXVIADYME. Ensuite, on te passera la parole ensuite, Samia Pichard, si elle est là. Nous avons une contribution écrite d'AFM Téléthon aussi. Ensuite, nous en discuterons.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Compte tenu de ses liens, Madame Mallat ne peut pas assister à l'examen de ce dossier, et dans le cadre de l'examen de cette spécialité, et à titre exceptionnel, compte tenu de la rareté de la maladie concernée, et de la difficulté à trouver d'autres spécialistes, et malgré des liens d'intérêt, la commission a positionné Madame Pichard et Monsieur Laforêt, dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire, malgré des liens identifiés avec le laboratoire.

(Madame Malalt quitte la séance)

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous allez examiner la demande de droit commun de la spécialité NEXVIADYME, avalglucosidase alfa dans la maladie de Pompe. L'indication concernée dans le cadre de l'AMM figure à droite : traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe, qui correspondent en déficit en impact alpha-glucosidase acide. Dans cette indication, le laboratoire revendique un SMR important et une ASMR IV dans la stratégie de prise en charge. Je vous ai fait figurer à gauche de l'écran l'indication d'accès précoce post-AMM, qui est plus restreint, puisque cette indication rajoute la condition d'échec à un traitement antérieur par alglucosidase alfa, qui est le MYOZYME.

En effet, la maladie de Pompe correspond à une surcharge en glycogène lysosomal secondaire au déficit en alpha-glucosidase acide avec des perturbations des mécanismes d'autophagie. On compte environ 200 patients en France.

Avant de laisser la parole à nos experts, nous distinguons deux grandes entités dans cette maladie : les formes infantiles qui vont vous être présentées par Samia Pichard et les formes tardives, qui est la forme majoritaire, avec 85 % des patients en France. Nous allons avoir l'expertise du Professeur Pascal Laforêt, qui est responsable du registre national Maladie de Pompe.

Un mot rapidement sur l'enzymothérapie substitutif, puisque le seul représentant actuellement disponible est le MYOZYME, alglucosidase alfa, dont l'objectif est de restaurer l'activité de l'enzyme lysosomale qui est stabilisée, ou restaurer les fonctions musculaires,

cardiaques, squelettiques et respiratoires. NEXVIADYME correspond à du *MYOZYME*, sur lequel sept structures d'hexamannose ont été rajoutées.

Pour rappel, *MYOZYME* a été évalué à de multiples reprises. Dans les formes tardives, la réévaluation de 2021, la commission a conclu à un SMR faible, une ASMR IV dans la stratégie. Pour les formes infantiles, la réévaluation date de 2017, avec un SMR important et une ASMR III dans la stratégie.

Concernant la forme tardive de la maladie Pompe, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude COMET, étude de phase III de non-infériorité randomisée comparative en double aveugle sur une période d'analyse de 49 semaines. Au total, 100 patients randomisés, 51 dans le groupe pour recevoir NEXVIADYME et 49 patients dans le groupe recevant *MYOZYME*. Tous les patients étaient naïfs de tous traitements spécifiques. Ils n'avaient pas de ventilation invasive et n'étaient pas dépendants à un fauteuil roulant.

Le critère de jugement principal était la capacité vitale forcée en pourcentage entre l'inclusion et la semaine 49. Je laisserai le Professeur Laforêt nous parler de la pertinence clinique de ces résultats. Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient prévus au protocole. Ils hiérarchisaient seulement si la supériorité sur le critère de jugement principal était démontrée. On retrouve le test de marche six minutes, la force musculaire respiratoire inspiratoire.

Je vous fais figurer ici la courbe d'évolution des valeurs de CVF. La non-infériorité a été démontrée à la fois dans la population en intention de traiter modifiée et la population *per protocole*, avec une différence de 2,69 %. La supériorité de NEXVIADYME par rapport à *MYOZYME* n'a pas été démontrée.

Je vous fais figurer ici la période d'extension en ouvert qui a eu lieu après la période d'analyse de 49 semaines. Cette période en ouvert pouvait aller jusqu'à 144 semaines et tous les patients recevaient NEXVIADYME. Vous pouvez voir le premier graphique allant jusqu'à la semaine 97 et le second graphique en dessous qui va jusqu'à la semaine 193.

Sur les formes infantiles, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude Mini-COMET. C'est une étude de phase II multi-cohortes, dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance de NEXVIADYME. Cette fois, tous les patients pédiatriques avaient été pré-traités par *MYOZYME*. Nous avions 3 cohortes, 22 patients inclus à des posologies différentes. Certains patients recevaient la posologie initiale prévue dans l'AMM de 20 milligrammes/kilo toutes les deux semaines, et d'autres patients recevaient des posologies plus élevées, autorisées dans le RCP à 40 milligrammes/kilo toutes les deux semaines.

L'efficacité correspondait à des critères secondaires et exploratoires, avec des scores et des échelles pour évaluer la motricité des enfants. Je laisserai Docteur Pichard revenir là-dessus.

Très rapidement, en termes de tolérance, le laboratoire a fourni des données *poolées*, à la fois des études COMET, Mini-COMET, mais également les études NEO-1 et NEO-EXT, qui étaient des études de phase I, II réalisées chez l'adulte.

Au total, la tolérance de NEXVIADYME a pu être évaluée sur un échantillon de 138 patients, 118 adultes, 20 enfants. Les événements indésirables plus fréquents étaient de type rhinopharyngite, céphalées, diarrhée, douleur dorsale, nausée. 35 patients ont relevé des événements indésirables graves. 4 patients adultes ont arrêté le traitement suite à un événement indésirable. En termes d'immunogénicité, 95 % des patients naïfs de tout traitement spécifique ont développé des anticorps anti-médicament, une séroconversion qui est arrivée en moyenne huit semaines après la mise en place du traitement. 83 % des patients ont une persistance de la réponse.

Je vais laisser la parole au Professeur Laforêt qui va nous parler des formes tardives de la maladie de Pompe et au Docteur Pichard pour les temps infantiles. Nous avons aussi une contribution de patients AFM Téléthon.

M. Laforêt. - En introduction, je voulais vous remercier, remercier le chef de projet en particulier de m'avoir fait confiance. Je vais essayer de partager un peu mon expérience. C'est un exercice difficile, je trouve, ce que vous demandez. En effet, il ne faut pas se cacher, on a des conflits d'intérêts, même si on essaye d'être le plus neutre possible. L'expérience des maladies rares, on est vraiment immergés dans cette problématique. Je suis coordonnateur d'un centre de référence neuromusculaire.

Cela montre qu'avoir une idée de l'efficacité d'un traitement est extrêmement difficile, dans le domaine des maladies neuromusculaires. Ce sont des maladies dont l'évolution est très lente. On va voir la différence entre les enfants et les adultes. En ce qui concerne les adultes, ce sont des évolutions qui se mesurent sur des années et des années, voire des décennies. Je trouve qu'évaluer l'efficacité d'un médicament dans un contexte de protocole limité dans le temps, quel qu'il soit, en général c'est une année et c'est très difficile. C'est justement un peu cela, je trouve la difficulté de l'exercice d'aujourd'hui.

D'abord, je vous représente ma déclaration d'intérêt, mais tout cela est sur le site de la HAS. Je voulais remettre les choses dans son contexte. J'ai prévu sur la moitié de mon diaporama de vous remonter ce qu'est la maladie de Pompe. C'est une maladie métabolique due à un déficit enzymatique celui que l'on traite avec le traitement actuellement, qui est l'enzyme qui s'appelle alpha-glucosidase acide, qui est une enzyme, lysosomal et qui aboutit à une surcharge en glycogène et à une destruction de la fibre musculaire et à une myopathie. Vous voyez ici il y a un spectre de cette maladie qui va de la forme infantile dont va parler Samia Pichard, à la forme de l'adulte.

La majorité des patients, sur un plan épidémiologique, sont des adultes. On le voit bien avec le registre, et toutes les études le montrent. Il y a pratiquement 80 % de formes adultes pour moins de 20 % de formes pédiatriques. En effet, les formes de l'adulte sont majoritaires et ce sont des patients qui ont quasiment tous le même tableau clinique. C'est une atteinte musculaire des ceintures proximales qui se manifestent par des troubles de la marche, des difficultés pour monter des escaliers, pour se relever d'une chaise, ce qu'on voit dans beaucoup d'autres myopathies. Il y a une particularité qui fait toute la gravité de la maladie, c'est l'atteinte respiratoire due à une atteinte diaphragmatique. C'est vraiment le muscle diaphragme qui est le plus touché dans cette maladie. Certains des patients ont une atteinte respiratoire qui est au premier plan.

Il peut y avoir une dissociation entre la gravité de la gêne musculaire et de la gêne respiratoire. C'est ce que vous voyez ici sur la photo droite. Un patient qui est trachéotomisé et qui peut marcher, ce qui est tout à fait exceptionnel dans d'autres maladies musculaires. Voilà un peu le tableau clinique de ces patients.

L'histoire thérapeutique a commencé maintenant, il y a plus de 15 ans, avec le *MYOZYME*. Le médicament qui est actuellement commercialisé, est le traitement de base, c'est le *MYOZYME* alglucosidase alfa. Il a été étudié chez l'adulte avec un protocole multicentrique contre placebo, c'était l'étude de LOTS, que l'on n'arrête pas de citer puisque c'est l'étude de référence. Elle avait montré une amélioration sur les deux principaux paramètres qui restent actuellement, le *gold standard* pour évaluer ces patients et le protocole, le test de marche de six minutes et l'incapacité vitale que vous voyez ici. C'était un protocole qui avait duré 18 mois, ce qui est aussi assez unique en termes de durée de protocole.

Depuis 2006, le traitement est maintenant commercialisé, et la très grande majorité des patients sont traités par le *MYOZYME*, une force 0.18.22 ou adulte. On commence et on a maintenant un recul suffisant pour avoir une idée de l'effet à long terme. Je voudrais vraiment remettre les choses dans le contexte de l'effet à long terme du *MYOZYME*, puisque l'effet bénéfique initial, finalement, s'atténue avec le temps très nettement. Deux études ont été publiées récemment, auxquelles j'ai participé. Bien sûr, on peut y voir un biais d'intérêt, mais je pense que ces études sont plutôt en défaveur du *MYOZYME*, on en a déjà discuté.

On voit que le pic d'amélioration, c'est dans les trois à cinq premières années. Dans cette première étude qui a concerné les patients inclus dans LOTS, c'était une étude que l'on avait faite avec les Hollandais, on avait repris les 30 patients Français hollandais qui étaient dans l'étude pivot de LOTS, avec un suivi jusqu'à dix ans. C'est là où l'on voit qu'il y a un déclin très net du test de marche, des capacités de marche, ce qui se reflète tout à fait dans la clinique, bien sûr, après trois ans. Il y a toujours cette difficulté qui a été discutée, qui était de savoir si, sans traitement, les patients auraient décliné plus, ce qui est très probable. Quand on voit la capacité vitale, c'est un peu différent. Là, vous voyez les pentes avant traitement et après traitement. On n'avait pas de pente avant traitement pour le test de marche de six minutes. Cela a été discuté très souvent.

Par contre, pour la capacité vitale, on avait une histoire naturelle qui montrait un déclin régulier bien sûr, et une cassure de cette pente sous *MYOZYME*. On voit bien qu'on limite la dégradation de la maladie, mais clairement on n'empêche pas la maladie d'évoluer.

Je termine avec cette étude parce qu'il y a un point très important. On avait évalué le bénéfice avec deux critères qui étaient amélioration ou stabilisation de l'atteinte respiratoire ou la vitesse de marche. Après dix ans, c'est le camembert de droite, il y a seulement 14 % des patients qui restent améliorés ou stabilisés sur les deux paramètres. C'est-à-dire que la très grande majorité des patients adultes sous *MYOZYME* se dégrade, après 10 ans, donc au long cours.

On a vu la même chose avec le registre français. On a publié cette étude de données de registre, données en vraie vie, selon l'appellation consacrée. Sur nos données, que j'avais déjà présentées à une précédente commission de transparence, on voit le même profil : une amélioration du test de marche dans les deux premières années, suivie d'une lente

dégradation quand on *poole* les données, et avec une échelle que l'on appelle échelle 0.21.19, qui évalue aussi la motricité, une amélioration plus brève, ensuite une dégradation.

En ce qui concerne la capacité vitale, on retrouve ce qu'on voit dans les études autres, une légère dégradation de pente négative, mais qui est tout de même légère. Par rapport aux données de la littérature, elle est moins importante que dans les patients d'histoire naturelle. Voilà où nous en sommes là.

Je vous demande juste quatre vidéos que j'avais prises de patients, que j'avais suivies dans l'étude LOTS. Ce sont des patients que j'avais filmés en train de marcher. La vidéo ne marche pas, mais ce sont des patients en 2005 qui ont été sous MYOZYME, les premiers patients. En 2022, sur ces quatre patients, mais il y en a d'autres, celui en haut à gauche marche extrêmement difficilement avec deux cannes. Je le suis toujours dans le service. Le patient de haut à droite, malheureusement, est décédé très clairement des manifestations de sa maladie qui s'étaient extrêmement aggravées. Il pouvait à peine marcher, il avait une atteinte respiratoire majeure. Les deux patientes que vous voyez ici sont toutes les deux en fauteuil roulant. Cela illustre ce que l'on voit pour beaucoup de patients : une dégradation, un échappement, je ne sais pas quel est le terme qu'il faut utiliser, mais un échappement au MYOZYME, très clairement.

On en est là aujourd'hui. On a de plus en plus de patients sous MYOZYME qui se dégradent, d'où la question de traitement alternatif. Vous n'êtes pas sans savoir qu'il y a énormément de laboratoires, de firmes qui actuellement s'intéressent à la maladie de Pompe pour trouver de nouveaux traitements.

Voilà ce que je voulais vous dire en introduction. Après, c'est le rapport que vous avez, que j'ai fait basé sur très peu d'études, puisqu'on est très près des premiers essais. Dans les documents fournis par le laboratoire, figurent trois publications, deux qui ont trait à la même cohorte de patients, qui sont les études de phase I, NEO-1 et NEO-Ext, et la grande étude multicentrique COMET qui a été publiée au mois de décembre dernier dans *Lancet Neurology*. Enfin, il y a des données préliminaires d'extension et des données de vraie vie du registre Pompe.

J'ai fait des captures d'écran des courbes, parce que je n'ai pas repris de texte sur les diapositives. Ici, c'est la structure de la nouvelle enzyme. Point important, le rationnel de ce nouveau traitement, c'est qu'il faut améliorer la pénétration de l'enzyme dans la cellule. Il y a notamment des récepteurs qui permettent aux protéines de rentrer dans le lysosome, qui sont les récepteurs mannose-6-phosphate. Cette protéine, cette enzyme recombinante, a été modifiée de façon à augmenter le nombre d'unités glycosylées avec des récepteurs mannose-6-phosphate qui permettent une meilleure pénétration dans la cellule. Des études précliniques ont montré une amélioration chez le modèle murin, une diminution meilleure du taux de glycogène, donc globalement un effet clairement supérieur sur les données précliniques par rapport à la glucosidase alpha, l'enzyme précédente.

L'histoire a commencé il y a quelques années par l'étude NEO-1, qui a été publiée dans *Neuromuscular disorder*. C'est une étude ouverte qui inclut un petit nombre de patients avec des sous-groupes, puisque c'était une étude avec trois doses différentes prescrites : 5, 10 et 20 milligrammes/kilo. La dose de référence étant 20 milligrammes/kilo chez l'adulte, toutes

les deux semaines. Cette étude était une étude exploratoire de tolérance. Ce n'était pas une étude dont l'objectif était l'efficacité. On a des données qui sont assez limitées à la fois dans le temps, puisque c'est six mois. Vous le savez encore une fois, la maladie évolue sur des années et des années. Elle est limitée en termes d'effectifs, puisque dans chaque cohorte, il y avait quelques malades, trois, quatre, cinq malades maximum. C'est très dur sur ce type d'étude, d'évaluer l'efficacité du traitement.

Les résultats qui sont présentés sont ces courbes évolutives des pentes individuelles des différents patients, où on a à la fois des patients naïfs, non traités et des patients *sw/naïfs* qui étaient déjà traités. Sur une période de six mois, on voit que globalement, les paramètres sont stables. Ce sont toujours les mêmes paramètres : en haut, vous avez la capacité vitale forcée, en pourcentage de capacité vitale prédite, et en bas, le test de marche de 6 minutes en pourcentage de tests de marche prédits. On voit évidemment des différences d'évolution d'un patient à l'autre et une impression globale de stabilité.

Ensuite, ces mêmes patients ont tous été inclus dans l'étude NEO-Ext. Ils sont tous passés à la dose de 20 milligrammes/kilo, compte tenu de la bonne tolérance du traitement. Vous voyez au passage qu'il y a des patients qui sont sortis de l'étude, je ne saurais pas vous dire quelles étaient les raisons précises de ces sorties d'études. Je me suis posé la question comme voyant la diapo. A la fin, sur 24 patients, il en reste 17 qui sont sous 20 milligrammes/kilo de OGA 0.27.24, qu'on appelle encore alglucosidase.

Dans ce papier, on présente les courbes individuelles encore une fois, avec une pente moyenne qui est ici, sur une période de plusieurs années. C'est le point important. Parce que là, vous voyez en termes de semaine que cela va jusqu'à six ans, si je ne dis pas de bêtise. Il y a globalement une impression de stabilité à la fois de la capacité respiratoire, du pourcentage de tests de marche prédit. Evidemment, d'un patient à l'autre, on voit des différences, on le sait depuis de *MYOZYME*, il y a des différences individuelles, des variations interindividuelles d'efficacité pour lesquelles on n'a pas de facteur prédictif, pas de biomarqueur. Je l'avais noté dans le rapport, c'est un des problèmes. Voilà ce que l'on peut montrer dans cette étude : une tolérance équivalente avec des effets secondaires équivalents à l'enzymothérapie par *MYOZYME*, et une impression de stabilité.

Un dernier graphique sur l'étude NEO-Ext, qui est intéressant, je trouve. C'est l'observation du test de marche en distance et pas en pourcentage prédit. On voit que tout de même certains patients se dégradent entre le premier et le dernier point de l'étude. Il y a malgré tout des patients qui se dégradent sous l'avalglucosidase alfa. Mais les patients de moins de 45 ans au début du traitement ont une amélioration, pour la plupart d'entre eux. On a l'impression que les patients les plus jeunes s'améliorent mieux que les autres.

Cela va aussi dans ce que l'on discute depuis le début de l'enzymothérapie et pour beaucoup de maladies, avec des traitements d'enzymothérapie, la précocité du traitement est évidemment en faveur de meilleures réponses. On le voit très bien chez l'enfant. C'est probablement vrai aussi chez l'adulte et non plus les patients sont traités jeunes, tôt, avec un stade moins sévère, plus il y aurait de chances d'amélioration.

Maintenant, l'étude COMET qui a été le grand protocole, multicentrique comme placebo, randomisé, qui inclut des patients naïfs. C'était très important et c'était d'ailleurs très difficile

de trouver des patients naïfs pour cette maladie. L'étude a duré plusieurs années. Elle a permis d'inclure une centaine de patients, ce qui était vraiment un challenge avec un bras avalglucosidase alfa et un bras MYOZYME.

Le critère principal était la capacité vitale forcée, ce qui était un très bon critère puisqu'on le rappelle, le risque principal de cette maladie, ce sont les complications respiratoires. La cause de décès principale, c'est l'atteinte respiratoire. C'était tout à fait logique d'utiliser ce critère d'efficacité. Sur le plan statistique, l'objectif était la non-infériorité.

Voilà les graphes de cette étude. Le plus important, c'est le critère principal qui est la capacité vitale, où l'on voit une amélioration de +2,89 % versus 0,46 %, une analyse statistique qui a montré la non-infériorité. L'objectif de l'étude était donc atteint en termes de non-infériorité. On retrouve finalement un peu la différence qu'il y avait dans l'essai LOTS où il y avait aussi un gain de capacité vitale un peu similaire versus placebo. Sauf que là, le placebo, c'est le MYOZYME. C'est plutôt quelque chose de positif et d'encourageant, puisque l'objectif est tout de même d'éviter que les malades ne se dégradent sur le plan de la capacité vitale.

Pour tous les autres paramètres, quand on voit les graphes, en particulier le test de marche de 6 minutes, il y a un gain au bout d'un an qui est très notable, de 32 mètres. C'est un peu plus que ce que l'on avait vu dans l'étude LOTS. C'était versus le MYOZYME qui, là, de manière un peu étonnante, ne gagne pas beaucoup en termes de marche, que deux mètres de plus au bout d'un an. C'est tout de même quelque chose d'un peu curieux de ne pas avoir eu plus d'effets avec le MYOZYME. Cela a été discuté, il y a peut-être des explications en termes de différences de cohorte. Je trouve que ce n'est pas évident à comprendre.

Tous les autres paramètres d'efficacité, de mesures de force, de tests qualitatifs vont dans le sens d'une supériorité, un meilleur effet de la valeur de l'avalglucosidase par rapport au MYOZYME. Ces résultats sont tout de même très encourageants.

Aujourd'hui, il y a une étude d'extension de l'essai COMET. Les patients qui étaient dans l'essai COMET, pour la plupart, sont rentrés dans une étude d'extension. Le laboratoire fournit des graphes. Les graphes que je vous montre sont les données jusqu'à 97 semaines. On voit que l'effet sur la capacité vitale a l'air de se maintenir. Sur les autres paramètres respiratoires, c'est important, les MIP, les MEP et les pressions respiratoires et expiratoires, on voit aussi des courbes qui restent au-dessus du MYOZYME et qui ont l'air d'aller toujours dans la bonne direction.

En ce qui concerne le test de marche, on voit les courbes. Ce sont toujours des analyses visuelles, bien sûr, elles sont toujours au-dessus du bras MYOZYME, mais après, les patients sont tous passés sous avalglucosidase, mais avec un petit décrochage. Là, on voit tout de suite les questions poindre, à savoir si dans la durée, au-delà de trois ans, quatre ans, cinq ans, on gardera cette efficacité ? C'était une question qui était posée avec le MYOZYME et qui, à mon avis, reste posée avec cette nouvelle enzymothérapie. Qu'est-ce que tout cela donnera à long terme, à trois ans, à cinq ans, à dix ans ?

Dernier point, ce sont les données de vraie vie. Dans le cadre du PUT, les patients sont suivis de manière standardisée, avec des évaluations respiratoires et nos tests de marche de six

minutes, comme dans les protocoles. La seule différence, c'est que ce n'est pas un protocole et qu'il y a des données manquantes obligatoirement.

Mais là, il y a un très gros effort qui est fait au niveau de la filière pour suivre ces patients du mieux possible. Les données sont saisies dans le registre français et les données ont été extraites, fournies et transmises au laboratoire qui a donc produit un document, un rapport très complet. En se focalisant sur les patients adultes et les deux principales données, vous voyez les données avant traitement, puisque dans le registre sont saisies toutes les données de suivi dans la vraie vie des patients, et après traitement. On a peu de points, parce que cela fait peu de temps que les patients ont été *switchés*.

On voit que là également, les patients sont relativement stables, avec même des améliorations sur certains patients qui ont plusieurs points de capacités vitales, vous le voyez ici. En termes de tests de marche, tout cela est vraiment très court comme durée. C'est évidemment très dur d'avoir des analyses statistiques. Ces données montrent que les patients sont suivis et qu'on aura dans les années qui viennent des informations beaucoup plus précises. Je pense qu'il faut attendre au moins un an de suivi pour chaque patient après *switch*, pour pouvoir analyser très correctement ces données.

Voilà les conclusions que j'avais mises dans mon rapport, pour ouvrir la discussion. Il y a actuellement une ATU de cohorte, avec des indications qui sont réservées aux patients en échec de MYOZYME. De nombreux patients sont maintenant traités par NEXVIADYME, sur la base d'une sensation de bénéfices au moins équivalents à l'α-glucosidase alfa, avec des données de *safety* qui montrent à peu près la même fréquence d'effets secondaires. Cette protéine a des effets allergiques, un peu comme pour le MYOZYME, mais pas plus. Ce n'est pas plus grave, il n'y a pas de décès évidemment.

Même si c'est très difficile d'être affirmatif, tout cela donne une impression tout de même que la nouvelle enzyme stabilise les patients et peut-être qu'on va les stabiliser de manière plus prolongée, mais tout cela est au conditionnel. Il y a aussi une petite note d'espoir qu'on a, en tant que clinicien, d'avoir un produit qui sera plus efficace sur le long terme. De toute façon, on ne peut pas anticiper sur l'avenir. Il faudra continuer le recueil en vraie vie.

Pour répondre à la question de la population cible, cela me paraît assez clair : ce sont tous les patients. A priori, s'il y a une nouvelle enzyme, cela doit pouvoir bénéficier à tous les patients. La maladie est assez homogène chez les adultes. Il y a une gravité variable, mais ce sont toujours les mêmes symptômes. On est donc assez tenté de prescrire ce traitement, non seulement aux patients en échappement, ce qui est le cas actuellement, mais aussi aux néo-prescriptions, puisqu'il y a une non-infériorité, et une présomption peut-être de supériorité.

Evidemment, quelle que soit la décision prise, quelles que soient les indications, je pense que ces traitements doivent rester extrêmement encadrés, comme c'est le cas actuellement : prescription dans le cadre de RCP, suivi étroit dans des registres et évaluations très régulières du bénéfice et des effets secondaires des médicaments.

C'est ce que je voulais dire. Maintenant, je suis bien sûr disposé à répondre à vos questions. C'est toujours un exercice un peu difficile. J'ai essayé de vous montrer mes impressions de

clinicien avant tout par rapport au traitement, et les données de l'essai COMET, qui est l'essai le plus important pour ce traitement aujourd'hui.

Pierre Cochat, Président. - Merci. C'est ce que l'on attendait, donc c'est parfait. Samia Pichard, merci d'être avec nous. On vous donne la parole, après on aura l'AFM Téléthon, et on fera la discussion globalement après.

M^{me} Pichard. - Merci. Bonjour à tous. Je vous remercie de m'avoir invitée. Je suis pédiatre avant tout, neuropédiatre et métabolicienne. Je travaille à l'hôpital Necker et je travaillais auparavant à Robert Debré. Je n'ai pas mis de diapositive sur mes liens d'intérêts, mais tout est sur le site de la HAS. Je voulais juste préciser que j'étais effectivement investigatrice de laisser Mini-COMET, dont je vais vous présenter certains résultats, mais je ne suis plus trois ans. Cela change quelque chose sur la transparence. Comme le disait Monsieur Laforêt, c'est toujours difficile de n'avoir aucun lien d'intérêt avec des laboratoires, surtout pour des pathologies aussi rares.

Mon rôle aujourd'hui, passant après Pascal Laforêt, c'est vous montrer surtout qu'il s'agit de deux maladies différentes. La forme infantile, même la forme infantile atypique. La forme juvénile est extrêmement différente de la forme dont vous a parlé Pascal Laforêt. Je vais essayer de vous expliquer un peu où on en est avec une autre expérience, avec surtout les données des différents registres dont on dispose, et sur toute l'évolution à plus ou moins long terme de ces patients, parce que malheureusement, ils ne vivent pas très longtemps.

Je ne reviens pas sur la maladie de Pompe qui est effectivement due à une mutation génétique qui fait qu'il manque une enzyme lysosomale. Il va en découler une accumulation en amont, dans le muscle, principalement le muscle squelettique, mais également le muscle cardiaque. C'est ce qui donne justement la difficulté de cette pathologie dans les formes pédiatriques.

Comme vous l'a expliqué Pascal Laforêt, il y a ce fameux grand spectre phénotypique. Vous voyez la forme infantile où il y a justement une activité résiduelle qui est extrêmement faible, voire complètement inexistante pour les formes classiques qui sont extrêmement sévères. L'âge de décès sans traitement dans l'histoire naturelle, mais je vous en parlerai un peu plus, est autour de 8 mois. Alors que la forme tardive, je ne reviens pas dessus, Monsieur Laforêt vous en a bien parlé.

Très rapidement, mais je vais le détailler après, parce que c'est absolument nécessaire de vous montrer comment deviennent ces enfants et ce qu'ils deviennent. Il y a différentes atteintes : la forme musculaire du muscle squelettique où les enfants ont une hypotonie majeure, la cardiomyopathie, avec une cardiomyopathie hypertrophique extrêmement sévère qui conditionne le pronostic vital de ces patients, et pour les formes extrêmement sévères, je voulais aussi préciser que l'on peut avoir une atteinte cardiaque avec une insuffisance cardiaque en antenatal, l'enfant naît avec l'insuffisance cardiaque dans quelques cas, dans les formes extrêmement sévères, avec des mutations spécifiques. Il y a aussi une atteinte respiratoire, avec des difficultés d'alimentation qui sont dues justement à l'atteinte musculaire.

C'est l'histoire naturelle de la maladie et vous allez voir que c'est extrêmement difficile de comparer avec la forme de l'adulte. Là, vous voyez l'étude de Kishnani, dont je vais vous

donner d'autres résultats un peu plus tard. C'est une étude de 2017, rétrospective, sur l'histoire naturelle de ces enfants. En général, le diagnostic est déjà posé un peu tardivement vers l'âge de quatre mois. On espère pouvoir mettre en place un jour un dépistage néonatal pour améliorer la survie de ces patients. En général, dans la majorité des cas, sur les 168 patients qui ont été explorés, il y avait tout de même un décès en moyenne autour de 8 mois. En gros, ils décèdent tous avant l'âge de 12 mois, ces enfants qui ne sont pas traités.

Là, très rapidement, vous voyez qu'avant qu'ils décèdent, ils ont besoin d'un support ventilatoire qui est dû à l'atteinte musculaire du muscle respiratoire. Je reprends la courbe de Kaplan-Meier, avec le décès à 8 mois.

L'atteinte neuromusculaire, très rapidement, je vous ai parlé de l'hypotonie majeure, l'hypotonie très importante, avec un retard, une stagnation, voire une non-acquisition motrice des enfants qui tiennent très peu leurs têtes. J'ai une vidéo. Je vais vous la montrer pour vraiment que vous vous représentiez ces enfants non traités, comme ils peuvent être extrêmement sévères. De plus en plus. On parle de l'atteinte neurogène périphérique parce qu'il y a aussi un dépôt de glycogène au niveau de la courbe antérieure, dont on a de plus en plus de publications en ce moment, qui aggrave encore cette atteinte neuromusculaire, et qui fait que cela aggrave aussi l'atteinte respiratoire de ces enfants.

Pour les étudiants en médecine, sur le plan sémiologique, c'est extrêmement riche parce qu'ils ont en plus un syndrome pyramidal qui est dû à l'atteinte de la substance blanche et du dépôt de glycogène au niveau de la substance blanche. Tout cela pour dire qu'ils ont une atteinte neurologique très sévère.

Ici, c'est surtout vraiment pour vous montrer l'atteinte extrêmement sévère chez ce petit garçon de trois mois. Il n'a aucune tenue de tête. C'est un petit garçon qui avait en plus une atteinte neurogène périphérique, des fasciculations de la langue, une aréflexie, une hépatomégalie et vraiment zéro tenue de tête alors qu'il avait déjà trois mois. Malheureusement, le traitement n'a pas été extrêmement bénéfique. Il est décédé très rapidement après la mise en place du traitement par MYOZYME.

L'atteinte cardiaque dont je vous ai parlé, est très sévère et conditionnait, auparavant l'atteinte, ou le pronostic vital de ces patients, parce qu'ils décédaient d'une cardiomyopathie. Ils avaient en plus des troubles du rythme assez importants. Parfois, rien qu'un ECG nous permettait de faire le diagnostic de cette maladie.

Ensuite, l'atteinte respiratoire, qui est peut-être la plus importante chez ces enfants. Elle est due à l'atteinte musculaire squelettique, une faiblesse bien sûr des muscles respiratoires accessoires du diaphragme. Ces enfants finissent tous avec une insuffisance respiratoire dans l'histoire naturelle, sans traitement, avant de décéder du cœur, malheureusement. Sous traitement, les choses ne sont pas non plus réglées. Je vais vous montrer les différents résultats des cohortes.

L'atteinte neurologique très rapidement, pour dire qu'il n'y a pas que l'atteinte du muscle chez ces patients. Il y a aussi une atteinte centrale de la substance blanche. Ils ont aussi un retard de langage qui est dû à l'atteinte musculaire. C'est très difficile à évaluer parce qu'on n'a pas d'enfant qui ait survécu suffisamment longtemps, mais c'est pour dire qu'ils ont aussi un

retard global des acquisitions, un retard mental et une déficience aussi, qui est aussi associé à leur atteinte musculaire.

Très rapidement pour dire qu'effectivement, avec toutes ces complications, bien sûr, il y a un risque anesthésique. L'atteinte cardiaque, l'atteinte musculaire sont extrêmement sévères, ce qui complique un peu les choses.

Il y a une bonne corrélation génotype phénotype. On sait que certaines formes vont donner des formes infantiles précoces et d'autres des formes tardives. Cela nous permet de mieux catégoriser le pronostic de ces enfants sur parfois rien que le génotype.

Je vais vous parler aussi de la Guyane, parce que la Guyane, c'est la France, et qu'il y a une forte incidence de la maladie en France. Très rapidement le statut crime 0.46.34, je vais vous en parler un peu plus tard, si cela vous intéresse. Le statut crime, quand c'est négatif, cela veut dire qu'il n'y a aucune enzyme résiduelle. Du coup, cela complique encore plus, ce sont des enfants qui sont beaucoup plus graves malheureusement. Cela complique effectivement la mise sous traitement, parce que quand ils n'ont aucune enzyme résiduelle, quand on met une enzymothérapie, on risque d'induire des réactions anaphylactiques beaucoup plus sévères avec des sécrétions anticorps qui peuvent gêner le traitement par la suite.

L'incidence de la maladie de Pompe, je l'ai résumée, juste pour vous dire que c'est une maladie extrêmement rare, toutes formes confondues. On est à 1 sur 40 000 naissances, mais la forme infantile est beaucoup plus rare. On est à 1 sur 100 000, sauf dans certaines populations, notamment à Taïwan, où certaines mutations préférentielles sont plus fréquentes et l'incidence est plus élevée.

Je voulais insister sur la Guyane, parce qu'on a beaucoup d'enfants guyanais. C'est l'incidence la plus élevée dans le monde. On a environ 1 à 2 enfants par an, qui meurent parce que malheureusement, on arrive trop tard. On est à 1 sur 6 000 naissances, en considérant le taux de natalité de la Guyane. C'est probablement sous-estimé, parce que ces enfants vivent le long du fleuve Saint-Laurent-Du-Maroni, et le temps qu'ils arrivent à l'hôpital, ils sont malheureusement déjà morts. C'est juste pour insister sur une incidence élevée en France, plus importante que dans les autres pays en Europe, justement due à ces mutations préférentielles guyanaises.

Je vais vous parler très rapidement de l'incidence en France. C'est vrai qu'il y a le registre de la maladie de Pompe que vous avez tous dû rapidement lire, je pense, mais malheureusement, il est un peu biaisé pour les formes infantiles. Autant sur les formes adultes, les choses sont plutôt bien documentées, mais il y a malheureusement très peu de centres qui ont rempli le registre. Il n'y a pas suffisamment d'enfants malheureusement entrés dans ce registre. Nous n'avons pas énormément de données.

Par contre, une publication va bientôt se faire. Malheureusement, je ne peux pas vous donner les résultats. Je peux vous les dire parce que c'est important dans la discussion pour ces enfants, mais malheureusement, cela doit rester un minimum confidentiel. Il y a eu entre 2004 et 2020, 70 patients formes infantiles. 6 ont été exclus parce qu'ils n'avaient pas d'atteinte cardiaque, ce sont des formes infantiles atypiques, donc un peu moins sévères, même si elles

sont plus sévères que les formes adultes. Il y a eu tout de même 64 enfants diagnostiqués entre 2004 et 2020 en France. L'incidence va être recalculée par rapport à cela.

Je peux vous donner quelques résultats par la suite quand je parlerai des résultats des cohortes.

Le traitement historique, en France, a une AMM depuis 2006. C'est le *MYOZYME*, qui est une enzyme recombinante. C'est une molécule qui se fixe grâce à des récepteurs mannose-6-phosphate, M6P. Surtout, ce qui est important, ce sont les résultats que nous avons de ce traitement.

Sur la publication de 2006, on voit que c'était une étude sur deux ans seulement de traitement où on voit que la survie globale de ces enfants, on verra la courbe de Kaplan-Meier sur la diapositive suivante, est bien améliorée sous traitement. Parce qu'autant auparavant, tous les enfants décédaient avant l'âge de 18 mois, alors que sous traitement, vous voyez bien qu'il y a tout de même une survie beaucoup plus importante. Sur deux ans et demi, il y a 72 % des enfants qui survivent. Malheureusement, cette étude ne montre pas comment ils survivent. Il y a une diminution de la masse du ventricule gauche, pour dire que cela marche sur le cœur. Malheureusement, on voit que ces enfants sont malgré tout ventilés. Sur les résultats des échelles motrices, on voit qu'il y a tout de même peu de patients qui finissent par être marchant à la fin de l'étude, avec des enfants qui ont tout de même une atteinte motrice qui continue à progresser à son compte.

Les diapos les plus importantes pour vous sont celles qui arrivent. J'ai fait une petite synthèse de toutes les cohortes qui ont été publiées jusqu'à maintenant. Encore une fois, je m'excuse parce que je ne peux pas vous donner des résultats de la cohorte française qui est la plus grande qui va être publiée, où il y a 64 enfants, avec des résultats sur une durée beaucoup plus longue de suivi. On est à plus de 14 ans de suivi. Alors que là, les durées de suivi sont à quatre ans au maximum.

Malgré tout, vous voyez que sur toutes ces cohortes, la survie est améliorée par le traitement, parce que vous voyez que vous avez une survie autour de 60-70 % pour la population caucasienne, sauf pour la population taïwanaise, parce qu'ils ont probablement d'une part, un dépistage néonatal, tous les enfants sont dépistés à la naissance. Et surtout, ils ont probablement des formes atténuées de la maladie, plus des formes qui ressembleraient à la forme je ne dirais pas adulte, mais qui seraient plus une forme juvénile. Ils ont des résultats beaucoup plus intéressants sur la survie.

La survie sans ventilation est également très faible, malheureusement, alors que la durée de suivi n'est pas très élevée chez ces patients. Que ce soit dans tous les pays d'Europe et même au Japon qui a publié sur ces cohortes, la survie sans ventilation est autour de 40 %. C'est un peu ce que l'on retrouve chez nous également.

Les patients marchants, il y en a encore moins vu que 20 % des patients sont encore marchants à la fin des différentes études qui ont été publiées. Je peux vous donner les résultats du registre, mais cela reste confidentiel. C'est assez triste de voir qu'au bout de 14 ans de ce traitement, on n'a malheureusement que deux patients vivants qui ont été traités depuis la

naissance, alors qu'il y a eu tout de même 64 patients qui sont rentrés dans ce registre. Les deux patients ont 14 ans, tous les deux ventilés et tous les deux en fauteuil roulant.

C'est juste pour vous dire un peu les limites de ce traitement qui effectivement révolutionne l'atteinte cardiaque parce que cela permet d'améliorer la survie de ces patients. Malheureusement, le long terme n'est pas extraordinaire.

Juste pour vous expliquer également que l'on se base sur le PNDS, mais qui a été publiée en 2016, que l'on doit probablement réactualiser pour le suivi de ces patients. J'insiste sur le CET Pompe, le comité d'évaluation thérapeutique des maladies lysosomales avec le sous-groupe Pompe que coordonne justement Monsieur Laforêt. Pour toute mise en place de traitements pour les formes pédiatriques, on discute systématiquement de manière collégiale avec les différents experts parce qu'on ne traite pas tous les patients. Les enfants pour lesquels on arrive trop tard et qui sont déjà très atteints sur le plan musculaire, on décide de ne pas leur imposer un traitement qui ne va pas améliorer de toute façon ni la survie ni leur atteinte motrice. On essaye de cadrer au maximum ces décisions pour que ce soit de manière complètement collégiale.

Ensuite, je suis là aussi pour vous parler du NEXVIADYME. Effectivement, cette nouvelle molécule, on a l'espoir qu'elle marche plus sur le muscle parce qu'il y a plus de récepteurs mannose-6-phosphate c'est pour cela que j'ai insisté dessus tout à l'heure, et qu'il y a probablement plus de captations au niveau du muscle.

Ensuite, je pense que vous avez déjà tous ces résultats sur l'étude Mini-COMET qui a été initiée. C'est une étude multicentrique internationale avec différentes cohortes, il y a eu trois groupes de patients à des doses croissantes. La différence avec les formes de l'adulte, c'est que pour cette étude, il y a très peu de patients. On n'avait que 22 patients au total dans tout le monde, dont 4 en France, 2 à Tours et 2 d'abord à Robert Debré puis à Necker. Ces patients n'étaient pas naïfs de traitement. Ils n'ont décidé de traiter dans cette étude que les enfants qui avaient soit un déclin clinique clair, donc des enfants qui ont régressé, qui ne marchaient plus alors qu'ils marchaient auparavant, qui ont commencé à être ventilés ? Ce sont les cohortes 1 et 2.

Sur la troisième cohorte, ce sont les mauvais répondeurs. Cela veut dire la majorité de nos patients, c'est-à-dire qu'ils gardent une atteinte motrice, malgré tout, ils gardent une augmentation de leur CPK, ils n'ont pas une réponse optimale sous traitement, même si sur le plan cardiaque, ils évoluent plutôt favorablement. C'est une étude classique de phase II avec les objectifs principaux, la tolérance principalement, avec surtout quelques résultats sur l'efficacité.

Il y a eu 22 patients, 3 cohortes, 6, dans la première cohorte, c'étaient les patients qui régressaient avec une posologie qui n'était pas très élevée, qui était de 20 milligrammes/kilo toutes les deux semaines. En sachant que pour le MYOZYME de base, pour tous les patients qui ont une forme infantile précoce, on les traite d'emblée au double de la dose recommandée qui est de 20 milligrammes/kilo par semaine. C'est mis également sur le PMDS et c'est une décision collégiale qui a été établie sur les données des différents publics, qui montraient qu'il y a une amélioration en augmentant la posologie. Certains patients sont même au quadruple de la dose à 40 milligrammes/kilo par semaine.

La cohorte 2, c'est la posologie un peu plus élevée, à 40 milligrammes/kilo pour les patients qui sont également en déclin.

La troisième cohorte, ce sont les patients qui étaient également précédemment sous *MYOZYME*, mais qui montraient une réponse sous-optimale. Ils ont fait deux bras : un bras où ils avaient laissé le *MYOZYME* et un deuxième bras où ils étaient directement sous *NEXVIADYME*. Au bout de 25 semaines, ils ont switché avec tous les patients qui étaient finalement sur *NEXVIADYME*.

Les résultats, vous les avez également, montrent une stabilisation des échelles motrices avec le GNFM qui s'était stabilisé, le pompédie également, et globalement une bonne tolérance.

Ces graphes, c'est plus sur les critères biologiques, sur le dosage des CPK et également sur les résultats du tétra saccharide. Vous voyez qu'il y a tout de même une amélioration au bout de 25 semaines, avec une diminution des CPK chez les patients traités la cohorte 1, 2, mais également pour les deux autres cohortes, la 3, dans les deux bras.

Sur la dernière diapo, vous voyez tout de même une amélioration des critères moteurs avec une amélioration, va-t-on dire discrète, va-t-on dire significative ? Au bout de 25 semaines, pour des patients qui sont déjà atteints sur le plan moteur, c'est difficile de réellement se prononcer sur une authentique amélioration. Les graphes montrent qu'il y a tout de même une discrète amélioration.

Ce qui vous intéresserait, je pense, ce sont aussi les données dans la vraie vie. Nous avons pas mal de patients qu'on a switchés après l'autorisation du médicament et que l'on puisse faire des ATU nominatives, puis après, de cohorte, on a pu, en dehors de l'essai thérapeutique, traiter pas mal de patients sous *NEXVIADYME*. Nous n'avons pas énormément de recul sur ce traitement et sur l'évolution sous traitement, mais clairement, et c'est l'impression des parents aussi, ces enfants vont mieux. Ceux qui étaient complètement grabataires, qui étaient déjà en fauteuil roulant disent qu'ils arrivent à mieux faire leur transfert. Effectivement, c'est limité, mais il y a tout de même une amélioration.

Les patients précédemment marchants, on avait un patient qui avait une VNI et qui a pu enlever la VNI. Il n'est pas ventilé, il va bien et il continue à progresser sur le plan des capacités motrices. Elle a trois ans, elle parle, elle marche et elle commence à courir. Pour dire qu'il y a tout de même une progression. Aurait-on eu la même sous *MYOZYME* ? C'est évidemment impossible de vous répondre. On ose espérer qu'il y a tout de même une « possible » amélioration sous ce traitement par rapport au *MYOZYME*. Vous avez vu que je ne me mouille pas beaucoup, mais quand on voit les données du *MYOZYME*, et quand on voit les résultats au long terme, alors que les données initialement étaient assez impressionnantes, on attend de voir sur le long terme ce que cela donne.

Je ne reste pas extrêmement optimiste, mais il n'empêche que ce qu'on peut dire, c'est qu'on a tout de même une non-infériorité et c'est exactement ce qu'a dit Monsieur Laforêt, sur ce traitement, probablement plus important pour les formes pédiatriques que pour les formes adultes, surtout en raison de l'enjeu qui est plus important dans la forme infantile.

On n'a eu aucune réaction aux perfusions. On a eu tout de même une bonne tolérance globale de ces traitements. Tous les patients traités n'ont développé aucun effet secondaire, pas plus qu'avec l'ancien traitement que le *MYOZYME*. On a l'impression qu'il y a tout de même une amélioration.

Je répondrai à vos questions avec plaisir.

Pierre Cochat, Président. - Merci. On va écouter la contribution de l'association.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT. - C'est l'AFM Téléthon, qui est une association d'usagers du système de santé. En préambule, ils rappellent que le *NEXVIADYME* a été développé en tant que successeur du *MYOZYME*. L'AFM Téléthon trouve logique que dans un premier temps l'accès dérogatoire vise les patients chez qui le *MYOZYME* n'a pas ou plus de bénéfices. Ils rappellent au passage qu'il y a une grande variabilité des réponses à ce traitement. Évidemment, la baisse de l'efficacité après quelques années.

L'AFM Téléthon rappelle aussi que d'après la HAS en 2021, il était spécifié que le besoin médical n'est pas que partiellement couvert par l'alfa alglucosidase, et qu'il persiste un besoin médical important. Par ailleurs, c'est important, le nouveau médicament fait déjà l'objet d'une autorisation d'accès conventionnelle, et d'une autorisation d'accès précoce par l'ANSM suite aux ATU nominatives et de cohorte accordées en 2021.

Ils n'ont pas de retour d'information sur la cohorte de patients traités dans le cadre de ces ATU, mais plus loin, ils précisent qu'à travers le réseau de référents de parcours de santé sur cette myopathie particulière, l'AFM Téléthon suit au quotidien 71 malades concernés par cette maladie, des adultes a priori ce qui représente une part significative des malades français, dont 36 hommes et 35 femmes, 11 de moins de 20 ans, 8 entre 20 et 39 ans, 26 entre 40 et 59 ans et 26 de plus de 60 ans. Ils vont s'appuyer sur cette expérience et sur la base bibliographique pour leur contribution.

Sur l'impact de la maladie, ils rappellent qu'en mars 2019, il y avait 197 patients dans le registre français, dont 158 traités. Ils s'appuient sur l'essai Mini-COMET. Globalement sur les formes tardives, ils rappellent que quelle que soit la forme, l'évolution vers des incapacités importantes est inexorable en l'absence de traitement, si le traitement n'est plus efficace.

On trouve dans l'impact de la maladie, ils soulignent évidemment le recours au fauteuil roulant électrique et la trachéotomie, qui peuvent concerner des malades de tous âges. C'est ce que l'on a vu dans les présentations précédentes.

Sur les traitements actuels, je passe rapidement, on l'a vu sur les traitements symptomatiques qui sont importants. *MYOZYME* est le seul traitement spécifique existant. L'AFM Téléthon rappelle que d'autres développements sont en cours, à la fois sur la substitution et sur la thérapie génique, mais seul le *MYOZYME* est accessible pour tous les patients aujourd'hui.

Sur le médicament spécifique vu aujourd'hui, quand le *MYOZYME* fonctionne, ils tiennent compte de la disparition complète des signes cardiaques et musculaires. Mais un traitement enzymatique substitutif plus efficace peut permettre d'enregistrer de plus grands bénéfices,

plus d'enfants répondeurs et plus d'enfants durables. Ils font référence à Mini-COMET et ils citent les différents indicateurs.

Sur la forme tardive, ils n'ont pas de connaissance de données pour les patients en échec de *MYOZYME*, mais c'est important, c'est souligné, les malades espèrent que l'innovation moléculaire apportée permet d'enregistrer des résultats positifs, à l'instar de ceux rapportés ci-dessus dans la forme infantile.

Ils rappellent aussi qu'il n'y a pas de signaux liés à la sécurité du traitement aujourd'hui.

L'enjeu et les attentes, c'est de retarder au maximum le passage au fauteuil de plusieurs mois ou de plusieurs années. La préservation des gestes simples revêt une grande importance pour les patients, par exemple, continuer à pouvoir s'habiller, se laver, manger seul pendant plus longtemps et préserver l'autonomie. Ils attendent des modalités d'administration simples et peu contraignantes et à domicile.

Ils citent le PNDS en rappelant effectivement, et ils appellent de leurs vœux que les décisions soient prises dans les réunions de concertation pluridisciplinaire avec les équipes de centre de référence, en prenant en compte l'avis du patient qui est intégré aujourd'hui dans la réflexion.

La crainte principale, c'est que malgré l'autorisation d'accès précoce, ce ne soit pas rapidement effectif pour les malades, faute de moyens humains spécialisés suffisants. Ils pensent que les conditions d'accès et de suivi en phase précoce ne doivent pas retarder les mises sous traitement des malades qui sont sans alternative, quelle que soit la forme, infantile ou tardive.

Sur les preuves, il y a un long développement, je vais essayer de le synthétiser. C'est principalement un appel pour utiliser un score spécifique qui est le R-Pact, étant entendu que dans le PUT-RD, il y a un changement de PROM qui est constaté, avec un passage à PGIC à la place de R-Pact. Pour eux, R-Pact permettrait d'avoir une utilisation en continuité avec l'ATU de cohorte et avec les accès précoces en vigueur, et de récupérer les éléments autorisant les comparaisons en matière d'activité. Le recueil déjà initié par les cliniciens devrait donc se poursuivre.

En synthèse, les patients parlent surtout des formes tardives, espèrent que l'innovation permettra d'enregistrer des résultats positifs sur les formes tardives. Les patients sont en attente pour envisager un ralentissement de la vitesse de dégradation, qui serait un gain très précieux.

Pierre Cochat, Président. - Très bien. Merci. On a peu de temps, parce que les présentations ont pris pas mal de temps, donc on aura moins de temps pour la discussion. On va d'abord voir le côté accès précoce ensuite le droit commun. Avez-vous des questions et des commentaires plutôt sous l'angle accès précoce ? Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT. - Non, c'était sur le côté droit commun.

Pierre Cochat, Président. - J'ai une question pour vous deux. On doit se positionner vraiment sur le côté innovation. Comment caractériseriez-vous l'innovation par rapport au *MYOZYME*.

M^{me} Pichard.- Tu veux que j'y aille, Pascal ?

M. Laforêt.- Oui, priorité au pédiatre.

M^{me} Pichard.- J'ai essayé d'expliquer un peu ce qu'on espérait de ce traitement en termes d'innovation. On espère qu'il puisse y avoir plus d'effets, notamment sur le plan moteur, parce que c'est ce qui manque clairement au *MYOZYME*.

Pierre Cochat, Président.- Mais quand je parle d'innovation, c'est innovations démontrées en ce dont on dispose.

M^{me} Pichard.- Oui, justement, sur les résultats qu'on a, on voit qu'il y a tout de même une légère ou discrète amélioration du NEXVIADYME par rapport au *MYOZYME*. C'est-à-dire que les patients qui étaient déjà traités par *MYOZYME*, et pour lesquels on a mis du NEXVIADYME, il y a eu tout de même une amélioration. Évidemment, on attend de voir le long terme parce qu'on n'a pas énormément de recul, mais une amélioration a été décrite. En tout cas, il y a une non-infériorité, mais ce sont des enfants qui étaient précédemment traités par *MYOZYME*. Nous n'avons aucun patient naïf, malheureusement. L'étude n'a pas pu être menée à terme. Il n'y a jamais eu de traitement chez les patients naïfs, dans les formes pédiatriques. Mais vu qu'il y a une stabilité du traitement sous NEXVIADYME sur la durée qu'on a, on espère que pour les patients naïfs de traitement, ils puissent être aussi efficaces que le *MYOZYME*.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il n'y a pas une sous-population qui pourrait ne pas du tout en bénéficier ? Vous avez montré des enfants qui ont eu des atteintes très sévères. Peut-on penser que cela va les améliorer ?

M^{me} Pichard.- Je pense que c'est comme le *MYOZYME*, qui améliore les enfants malgré tout. Quand on débute le traitement, on ne débute pas les traitements chez tous les patients qui ont été diagnostiqués. Quand un patient est déjà extrêmement sévère. Cela nous est arrivé il y a deux semaines pour un patient Guyanais qui était déjà ventilé. On a décidé de ne pas le traiter et quand ils sont suffisamment sévères, on décide de ne pas traiter les enfants.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On a des critères pour décider de la mise sous traitement de ces enfants ?

M^{me} Pichard.- Tout à fait. Ce sont des décisions collégiales qu'on prend avec les experts du CET Pompe. Je ne sais pas si j'ai répondu à votre question.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'était chez l'adulte. Vous avez dit tout à l'heure qu'il y avait eu un bénéfice, surtout sur les formes tardives, alors que les données que vous nous avez montrées, j'avais l'impression qu'en fonction de l'âge, c'était plutôt les plus jeunes qui avaient l'air de s'améliorer.

M. Laforêt.- La question est pour moi ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui. Pour les adultes, vous avez insisté sur les formes tardives de la maladie qui devraient en bénéficier. J'avais l'impression que les résultats que

vous nous montrez, si tant est que l'on voie une démonstration des faits, une amélioration chez les jeunes.

M. Laforêt.- C'est très difficile. Pour revenir à la question innovation, je me bats sur l'essai COMET qui est pour moi le plus important. Là, mon sentiment, c'est qu'il y a tout de même une supériorité. Je ne parle pas en termes de statistiques, mais quand on voit toutes les courbes, ce n'est pas le méthodologique qui parle, je ne suis pas méthodologique, mais les courbes sont toujours supérieures à celles du MYOZYME. Il y a tout de même une présomption de meilleure efficacité. En plus, cela repose sur les données précliniques. Tout cela a tout de même un sens, à mon avis, physiologique, pathologique et clinique.

Ensuite, y a-t-il une sous-population d'adultes qui répond mieux ? Je n'en suis pas du tout convaincu. Parce que chaque patient a une évolution différente, et jusqu'à présent, on a été incapable de dire pour le MYOZYME si certains patients répondaient mieux que d'autres. Cela me paraît être une question extrêmement difficile. Je pense que l'on ne peut pas décider pour telle ou telle sévérité, en gros, c'est la même sévérité par rapport aux adultes. Soit on traite les adultes, soit on ne les traite pas.

Le vrai problème, c'est traite-t-on des patients asymptomatiques ou pas ? Parce qu'on détecte maintenant aussi des adultes devant une élévation de CPK, ou des symptômes extrêmement discrets. Jusqu'à présent, la réponse était non. Je pense qu'il n'y a pas d'arguments pour traiter des patients dépistés. Parce qu'avec les problèmes de la génétique, on dépiste maintenant des patients asymptomatiques. Je ne franchirai pas ce pas, mais à partir du moment où un patient a des symptômes, il relève des traitements.

Je suis d'accord avec vous, ce qu'avait montré l'une des courbes, dans NEO-EXT, c'est que les patients de moins de 45 ans avaient l'air de nous répondre. Mais il faut des statistiques et de plus grandes cohortes pour savoir s'il y a des (inaudible coupure 1.11.59).

Pierre Cochat, Président.- OK, y a-t-il d'autres questions ou commentaires sur l'accès précoce ? Dans ce cas, je m'adresse aux deux experts, on va vous demander de vous déconnecter et de sortir deux minutes pour Samia, le temps que l'on vote. Tu veux voter les deux en même temps ?

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, comme ça on les libère après.

Pierre Cochat, Président.- Dans ce cas, je vais vous laisser parce que j'ai une réunion. Je vais passer la main à Etienne.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On peut prendre encore peut-être deux questions avant de libérer les experts et de débattre ensuite. Jean-Claude et Jean-Christophe.

(Monsieur Cochat quitte la séance)

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ma question s'adresse surtout à Madame Pichard. Elle concerne l'atteinte cardiaque. Vous nous expliquiez que dans les formes précoces, elle conditionnait largement le pronostic. Chez l'enfant, l'organe cible le plus facile à explorer, c'est bien sûr le cœur. J'ai été déçu, il faut le dire, des résultats que vous nous avez présentés, puisque vous nous avez montré une courbe sur la base santé (inaudible 1.13.15) qui n'est pas

une très bonne mesure dans cette situation. Vous avez dit auparavant que l'hypertrophie massive est asymétrique (inaudible 1.13.25) sur le septum et les mesures de la base ventriculaire gauche sont rarement exactes dans cette forme d'hypertrophie.

Avez-vous des résultats à nous montrer sur des paramètres plus simples qui sont l'épaisseur septale, l'épaisseur de la paroi (inaudible 1.13.39).

M^{me} Pichard.- Tout simplement, non, parce que les enfants de Mini-COMET étaient déjà précédemment traités par MYOZYME. Ils avaient déjà amélioré l'atteinte cardiaque pour la majorité.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Oui, mais je ne parle pas de Mini-COMET. Je parle de l'étude précédente sur MYOZYME. Vous nous avez présenté que les résultats sur la base ventriculaire gauche ne me semblent pas très appropriés comme mesures dans cette population compte tenu du type d'hypertrophie.

M^{me} Pichard.- Vous avez raison parce qu'il y a certaines études, justement, où on montre l'épaisseur septale. Je peux vous donner aussi mes résultats sur les patients que nous avons tous... Parce que pareil que vous, je me basais plus sur l'épaisseur septale pour essayer de définir l'atteinte cardiaque. C'est ce que m'ont toujours expliqué les cardiologues, et c'est vrai que l'on a l'impression que le MYOZYME les améliore. Il y a une nette diminution de l'épaisseur septale. Sous traitement, ces enfants n'ont plus aucune atteinte cardiaque pour la majorité. C'est-à-dire qu'au bout de deux ans de traitement, ils n'ont plus aucun épaississement, notamment septal et des choses rentrent dans l'ordre. Le cœur n'est plus leur problème.

Il y en a qui gardent des petits troubles du rythme, notamment un syndrome de Wolff-Parkinson-White. Mais là aussi, avec le temps, les choses s'améliorent.

Je vous parlais des patients les plus anciens traités, ou grands patients de 14 ans. Je pense que c'est l'un des plus vieux de la cohorte française. Il n'a plus du tout d'atteinte cardiaque depuis qu'il avait deux ou trois ans, alors qu'il avait une insuffisance cardiaque anténatal. Il est né avec son insuffisance cardiaque. Donc oui, le MYOZYME marche sur le cœur.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Vous n'avez pas de données à nous montrer, tirées de l'étude ?

M^{me} Pichard.- Je ne les ai pas là. Cela existe certes, sur les publications, mais il faut que je fouille un peu. Mais là, sur mon ordinateur, je ne les ai pas. Je vais voir si j'ai des résultats justement sur l'atteinte cardiaque.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Pendant que vous cherchez, on peut prendre la question de Jean-Christophe.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- C'était pour le droit commun.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On va prendre toutes les questions, ensuite on débattrait séparément.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Souvenez-vous du *design* : on est en non-infériorité, puis en supériorité. Je passe les attributs de l'industriel qui ne semblait pas très (inaudible 1.16.05) de leur molécule. Mais qu'est-ce qui justifie la non-infériorité au sens où habituellement, il doit y avoir une valorisation économique, une meilleure tolérance, une voie d'administration, une réduction du nombre de perfusions ? Y avait-il quelque chose qui justifiait d'utiliser ce type de devis avant la supériorité ?

M. Laforêt.- Il y a un point en effet important théoriquement, c'est qu'il y a moins de flacons. Le conditionnement du *MYOZYME* est depuis le début un énorme problème parce qu'il y a 30 à 40 flacons par adulte, c'est au poids, donc c'est très long. Là, c'est moitié moins avec l'avalglucosidase alfa puisque c'est un conditionnement de 100 milligrammes. Cela devrait en théorie pouvoir réduire le temps de préparation.

J'y vois un intérêt à l'hôpital, parce qu'on est limité à cause du *MYOZYME* en termes de nombre de patients que l'on peut prendre. On ne peut pas prendre plus de deux patients en hôpital de jour. Cela dépend des hôpitaux. Là, on peut imaginer que l'on en prendrait plus, et cela facilite le circuit.

L'autre objectif, et là, on se bat pour cela au niveau de la filière depuis pas mal de temps, c'est la rétrocession pour le *MYOZYME*. On a fait un dossier de rétrocession qui traîne un peu parce qu'il faut absolument qu'un jour on arrive à traiter les patients à domicile. Nous avons vu pendant la période Covid que nous avons dû arrêter le traitement d'une trentaine de patients en France parce que nous ne pouvions pas traiter à domicile, ce qui à mon avis est admissible. Il faut qu'un jour on y arrive. J'espère qu'avec moitié moins de flacons, il y a plein d'autres problèmes à régler, mais cela pourrait être un plus. Je verrai ce plus concrètement.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Merci.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Une toute dernière question. Question courte, réponse courte, comme le disait Françoise Degos.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- La question, c'est par rapport à l'accès précoce. Vous avez montré vos courbes sur une stabilité de l'évolution de la maladie avec le *MYOZYME*. Quels sont les critères pour considérer que le médicament n'est plus efficace ? A quel moment vous l'arrêtez et combien de temps vous vous donnez pour dire que l'on arrête, cela ne sert plus à rien, il s'aggrave trop ?

M. Laforêt.- Pour adulte ou pour enfant ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Peu importe, c'est pour l'accès précoce. Où est l'urgence pour basculer sur ce traitement ? A quel moment considérez-vous que le *MYOZYME* n'est plus efficace ?

M. Laforêt.- Réponse courte, mais complexe. Il n'y a pas de critères puisque l'ATU dit : échec au traitement. Il n'y a pas de définition de l'échec au traitement. On commence un groupe de travail, mais à mon avis, cela va prendre encore du temps. On voit les courbes avec le registre français. On peut extraire très vite les courbes. On voit la cinétique par ce que l'on montre dans ces publications.

Ce qu'on voit patient par patient, c'est que vous avez des cassures de courbes. Il y a des patients, où on a l'impression de stabilité et on n'a pas envie d'arrêter le traitement ni de le changer. On a pour la réalité une majorité de patients, je ne peux pas vous dire si c'est 50 ou plus, où on voit les courbes qui dégringolent d'année en année. Comme ce sont des patients qui sont traités maintenant depuis 5 ans, 10 ans, ou plus dans le cadre des RCP, on discute de ces patients, comme le disait Samia Pichard. On a décidé jusqu'à présent de *switcher* pour des patients chez qui on voyait cette diminution des courbes, mais c'est subjectif. C'est subjectif, mais avec la visualisation des courbes qui parlent tout de même, puisque c'est le reflet de la clinique. Ce sont nos critères.

Par contre, on n'arrête pas le traitement. C'est cela aussi qui est très délicat. Jusqu'à présent, dans mon expérience, les arrêts de traitement, c'étaient des patients qui ont fait des réactions allergiques, qui ont mal toléré et qui souvent se dégradaient en parallèle. Mais c'est exceptionnel que l'on décide, même si le patient se dégrade, même s'il perd la marche, d'arrêter le traitement parce qu'on a tout de même la conviction qu'il y a un effet de l'enzymothérapie. On l'a vu dans des études.

L'étude Covid dont je vous parlais, quand on a dû arrêter, ne serait-ce que deux mois l'enzymothérapie, faute de possibilités de traiter les patients à domicile, on a vu une petite dégradation. Il n'y a pas de critères, et même, il ne faut pas le faire, il ne faut pas arrêter le traitement, même si un patient se dégrade. L'urgence chez ces patients, c'est un nouveau traitement d'où l'intérêt et la discussion qu'on a de *switcher* vers une nouvelle enzymothérapie, en l'occurrence l'avalglucosidase.

Albert Trinh Duc, membre de la CT. - Donc l'unité de temps, c'est l'année, ce n'est pas le mois, pour considérer qu'il y a une urgence à changer de traitement ?

M^{me} Pichard. - C'est relatif.

M. Laforêt. - L'urgence, c'est quelques mois. En deux ou trois mois, on a publié un papier de la filière. En deux mois d'arrêt, les patients se dégradent. Ce que je veux dire, c'est que juger d'un effet d'enzymothérapie, il faut des années. On l'a vu avec le MYOZYME. Mais en l'espace de trois mois, les patients se dégradent. Si vous arrêtez, si vous avez un patient qui se dégrade sous MYOZYME, il va continuer à se dégrader de trois mois en trois mois. Il y a tout de même une urgence relative. Il faut tout de même faire attention à la décision, et ne pas laisser un patient sans traitement. S'il se dégrade sous MYOZYME, il va continuer à se dégrader tous les trois mois. Il y aura une perte de chance de ne pas se dépêcher.

M^{me} Pichard. - Je me permets de nuancer parce que chez les enfants, cela peut être beaucoup plus rapide. Si on tarde, s'il y a une indication à *switcher* et à essayer un nouveau traitement à un enfant qui se dégrade, surtout sur l'atteinte musculaire., je vous ai montré que le MYOZYME ne fonctionne pas, je pense qu'il ne faut pas attendre des années avant de changer de traitement, s'il y a cette possibilité. C'est ce que l'on fait d'ailleurs : des patients qui se dégradent plus vite, on les traite par NEXVIADYME grâce à l'ATU disponible.

D'ailleurs, c'est ce qu'on a vu sur l'essai thérapeutique. C'était les enfants précédemment traités par MYOZYME qui ont été traités avec une amélioration. Encore une fois, ce n'est pas sur l'atteinte cardiaque parce que ce n'était pas le critère qui a été testé, mais sur le plan

musculaire. Nous avons fait justement des *rescues* chez des enfants qui se dégradaient très vite. On a *switché* au NEXVIADYME, et il y a eu une stabilisation.

La stabilisation aurait-elle été pareille sous MYOZYME, et qu'on ne s'est pas donné suffisamment de temps ? En tout cas, on n'a pas jugé utile d'arrêter. De toute façon, ce genre de décision se prend, comme je le disais tout à l'heure en réunion collégiale, grâce au CET Pompe, et des externes de cette maladie. S'il faut arrêter, il nous arrive d'arrêter le traitement chez les patients beaucoup trop sévères, notamment des formes très précoces, et pour lesquelles on débute tout de même le traitement. On se donne un certain temps, et si au bout d'une certaine durée, l'enfant ne s'améliore pas, on arrête.

On s'est posé récemment la question d'une jeune patiente qui avait une forme sévère et qui était en Guyane d'ailleurs, pour laquelle on se demandait si on allait passer au NEXVIADYM, si on arrêta le traitement ? Elle était tellement sévère qu'on a décidé de tout arrêter. Elle est malheureusement décédée, il y a quelques semaines, mais oui, on peut prendre la décision d'arrêter, quand on juge que l'effet du traitement ne sera pas suffisant.

M. Laforêt. - C'est différent chez l'adulte. On ne le fait pas, on ne décide pas d'arrêt, peut-être à tort, mais on n'y arrive pas.

Etienne Lengliné, Vice-Président. - OK. Merci beaucoup. On va remercier Docteur Laforêt et Docteur Pichard de nous avoir éclairés, et on va maintenant passer à notre débat interne et au vote.

M. Laforêt. - Merci pour votre invitation et votre confiance.

(Monsieur Laforêt, Madame Pichard quittent la séance)

Albert Trinh Duc, membre de la CT. - Il y a eu combien d'ATU ?

Etienne Lengliné, Vice-Président. - L'ATU a commencé en quelle année ?

Un chef de projet pour la HAS. - L'ATU nominative en juin 2020, ATU de cohorte depuis juin 2021, qui a débuté en octobre 2021. 45 patients ont bénéficié de l'ATU de cohorte, 32 dans les formes tardives de la maladie et 13 dans les formes infantiles. Parmi ces 45 patients, 20 patients avaient déjà débuté le traitement, lors de l'ATU nominative.

Etienne Lengliné, Vice-Président. - OK. Je ne sais pas si vous avez des remarques avant qu'on passe au vote. Ce sera rapide, Catherine d'abord.

Catherine Simonin, membre de la CT. - Comme nous avons déjà une ATU de cohorte, en fonction de la nouvelle réglementation, nous passons à un accès précoce, on ne va pas supprimer cet accès. Cela me paraît tout de même difficile puisque cela avait été octroyé auparavant.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT. - Je suis d'accord. Puis-je faire une remarque ?

Etienne Lengliné, Vice-Président. - Oui, bien sûr.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Bien que nos deux experts étaient vraiment tout à fait brillants, en particulier, j'ai beaucoup apprécié Samia Pichard, que je connais bien, qui a été d'une vivacité, et qui a réussi à nous passer 50 diapositives en un temps record, franchement, c'est extraordinaire.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Cela limite la durée possible des débats.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Exactement, mais véritablement, nous n'avons pas grand-chose qui permette de valoriser par rapport à MYOZYME. Nous avons eu l'impression que cela pourrait être meilleur. Elle nous a donné une explication comme quoi des dérivés de mannose pourraient éventuellement favoriser l'incorporation de l'enzyme dans les *lysozymes*. Mais en dehors de cela, on n'est que sur des tendances et il n'y a rien de vraiment démontré.

Je suis assez d'accord qu'il faut que l'on poursuive l'accès précoce. Quant à avoir une valorisation pour l'instant, à moins d'une démonstration patente, il n'y a pas lieu de changer la valorisation par rapport à MYOZYME.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Le problème c'est que l'on doit évaluer le critère d'innovation et que l'on n'a tout de même rien.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis tout à fait d'accord pour l'accès précoce. Il a une suspicion d'innovation, tout à fait d'accord.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Non, justement.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Dans la doctrine, la grosse différence avec les ATU de cohorte c'est justement le caractère présumé innovant. Je vous rappelle qu'il faut qu'il y ait un changement substantiel de quelque chose. On parle de discrète amélioration, ici.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Surtout que l'on a une étude de non-infériorité qui, de l'avis des experts, est d'une durée trop limitée pour pouvoir évaluer un éventuel bénéfice. Le reste, c'est des cohortes, et l'expérience d'experts.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tu as raison, mais un accès précoce permet de continuer d'avoir accès à ce médicament pour ensuite qu'il y ait une évaluation qui soit en bonne et due forme.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Tout est dans la présomption.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Sachant que dans l'accès précoce, l'indication est un peu différente. Il se positionne après MYOZYME, en cas d'échec de MYOZYME. Je ne sais pas combien de patients on avait dans ce cas de figure.

Un intervenant.- C'est là qu'on peut présumer qu'il y a quelque chose.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On ne sait pas, c'est la cohorte 3 de Mini-COMET.

Un chef de projet pour la HAS.- Mini-COMET, en effet, la (inaudible 1.28.12) pédiatrique ils avaient tous été prétraités par MYOZYME. Dans l'étude COMET, chez les patients atteints de la forme tardive, ce sont les patients naïfs de tout traitement spécifique. Les données que nous avons sur des patients atteints de la forme tardive qui auraient été précédemment sous MYOZYME sont issues du registre de maladies de Pompe et du suivi de données en vie réelle, que nous vous avons fait figurer dans le document préparatoire, et que Monsieur Laforêt a projeté également. On voit les évolutions individuelles en termes de CVF et de tests de marche à six minutes.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Ilhem voulait prendre la parole.

Ilhem Chekroun, DSS.- Pour l'accès précoce, le laboratoire revendique une demande de prise en charge pour les patients qui sont en échec du MYOZYME. Pour la forme doulte, il n'y a que des patients naïfs dans l'étude qui a été présentée. Du coup, dans l'évaluation du critère innovant, on n'a pas de résultat clinique qui permette justement d'étayer cette présomption de bénéfices cliniques pour le patient. Par ailleurs, le plan de développement, c'est selon le droit commun. Ce ne sera pas en échelle du MYOZYME.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Tout à fait. Les seules données qu'on a en échec de MYOZYME, c'est chez les enfants, dans une des cohortes de Mini-COMET, dans un contexte non comparatif. Peut-être qu'il faut restreindre encore plus la demande, mais ils ont fini par compartimenter beaucoup. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

Je propose de passer au vote. Une dernière question après, on vote, parce qu'on est déjà pas mal en retard. Serge.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bien sûr. Pour l'accès précoce, ne faut-il pas séparer les adultes et les enfants ? Puisque ce sont deux maladies complètement différentes, avec un intervalle d'évolution temporelle qui m'a rien à voir. Il y a quelques mois versus une dizaine d'années. L'accès précoce n'a pas le même caractère important dans ces deux populations.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, cela me va.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Ce n'est pas comme cela que les patients vont le vivre.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il y a combien d'ATU ?

Un chef de projet pour la HAS.- 45 .

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Et combien chez l'enfant ?

Un chef de projet pour la HAS.- 13.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Cela voudrait dire qu'on arrête ces traitements chez l'enfant.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Non, ce sont de nouveaux traitements qui ne sont pas introduits. Je pense qu'il y a une continuité.

Clément Hartmann, DGOS.- En cas d'arrêt de l'ATU, il y a un dispositif de continuité de traitement, pour les ATU c'est un an de prise en charge.

Catherine Simonin, membre de la CT.- C'est ça. Cela s'arrête après, même pour ceux qui sont en cours.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Vous seriez d'accord pour voter forme infantile et forme tardive séparément ? De toute façon, ce n'est que le critère de présomption d'innovation qui pose éventuellement question. Je vous propose de voter l'accès précoce de façon globale, ensuite de voter le droit commun.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Mon sentiment, c'est que si l'on vote contre, le collège ira contre nous.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On vote ? C'est tout de même globalement la même cible que l'enzymothérapie historique qui a été légèrement modifiée mais sans vraiment de critères très probants, que ce soit une innovation, même au plan biologique.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La question posée est : « est susceptible d'être innovante ». Ce n'est pas « est innovant ».

Catherine Simonin, membre de la CT.- En plus, on les switch sur ce traitement parce que l'autre ne fonctionne plus. Ce n'est pas par hasard, comme ça.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Après le droit commun arrive, ce n'est pas comme si le médicament n'arriverait jamais.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- On ne peut pas le restreindre aux enfants qui sont en échec de l'autre, à ce moment-là ? Et ne pas prendre des enfants naïfs.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Les adultes c'est pareil.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Après, il y a un consensus pour ne pas compartimenter. Non, on vote.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il faut savoir pourquoi on vote. On ne sait pas.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- C'est dommage de ne pas compartimenter. Si on le laisse comme cela, je vote contre. Si on met les enfants, compte tenu de ce qu'a dit le pédiatre, je suis favorable pour les enfants, je suis contre pour les adultes. C'est dommage que ce ne soit pas compartimenté.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je suis assez d'accord avec la remarque d'Albert.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Quelque chose tout de même : même pour les adultes de moins de 45 ans, ils ont montré une efficacité puisque sur le test de marche.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Une non-infériorité pour les patients naïfs.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Oui, mais quand on ne peut plus respirer, quand on ne peut plus marcher, si on arrive à un peu plus respirer et un peu plus marcher dans cette situation, je pense que pour la personne, c'est une sacrée amélioration.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- On a bien dit que le temps n'était tout de même pas comme chez l'enfant, et cela se mesurait en mois, voire des années. Et d'ici un an, le médicament sera accessible.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Nous avons bien compris qu'il y a une forte demande et que le besoin médical était mal couvert. Après, on est obligé de juger sur des dossiers qu'on a.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est ce que je voulais recommander : il faut vraiment analyser, si après derrière ce critère d'innovation est octroyé de façon trop...

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La remarque d'Albert est tout de même judicieuse. Je crois qu'il faut que l'on différencie l'enfant et l'adulte pour l'accès précoce.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il faudra le faire pour le droit commun également.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- OK, donc on vote pour les formes infantiles et on fera les formes tardives après.

Un intervenant.- Il faut poser les quatre questions.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Non, on a dit qu'il y a que le critère d'innovation qui pose problème. On fait un vote global.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous votez pour l'accès précoce pour les enfants.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 14

Contre : 2

Abstention : 2

Etienne Lengliné, Vice-Président.- OK. On passe à la forme tardive. C'est un accès précoce pour les patients qui sont en échec de MYOZYME.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Echec de MYOZYME pour les formes infantiles de la maladie.

Un intervenant.- C'est la même chose pour l'adulte.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous votez sur l'accès précoce pour l'adulte.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 8

Contre : 6

Abstention : 5

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est un accès précoce, c'est une autorisation d' (inaudible 1.38.29) on est d'accord, dans le même périmètre chez l'adulte et chez l'enfant, après échec de *MYOZYME*, quand il n'y a pas de... On vote sur le droit commun, pareil dans les deux indications de façon séparée.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- C'est ce qui avait été fait pour *MYOZYME*.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Il n'y a pas d'indication d'ISP, donc on vous propose de faire les quatre votes d'un coup, SMR, ASMR...

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Il n'y a que deux choix à faire.

Hugues Blondon, membre de la CT.- *MYOZYME*, c'était faible.

Une intervenante.- Dans les formes tardives, et important dans les formes infantiles.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On a une étude de non-infériorité, donc c'est tout de même difficile de mettre plus qu'une ASMR V. Après, sur le besoin médical, il y a une différence entre les formes infantiles et les formes tardives.

On vote pour les enfants.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- On vote le SMR pour les enfants, en droit commun.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR important : 15

SMR modéré : 1

Abstention : 3

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On passe à l'ASMR.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Le revendiqué était niveau IV.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

ASMR IV : 3

ASMR V : 16

Abstention : 3

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est donc important, V.

On passe aux formes tardives. On vote le SMR pour les formes tardives, sachant que dans cette indication, *MYOZYME* avait un SMR faible. On est d'accord que l'on vote l'ASMR en comparaison à *MYOZYME*, dans la stratégie.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Pour la forme infantile, ce qui a été voté, c'est dans la stratégie de ce que j'ai compris. C'est ASMR V dans la stratégie. C'est le même référentiel sur le laboratoire, ses revendications étaient dans la stratégie.

On vote le SMR dans les formes tardives.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR modéré. : 5

SMR faible : 12

Abstention : 2

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

ASMR V : 15

ASMR IV : 1

Abstention : 3

Etienne Lengliné, Vice-Président.- C'est donc faible V.

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

Index

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

devis	22	pompédie.....	1
glycozylées.....	7	sechum.....	1
GNFM.....	16	statut crime.....	13
OGA	8	une force.....	6

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