



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 août 2022

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. ZOKINVY - Examen – Post-AMM (avec AMM obtenue après dépôt)

Pierre Cochat, Président.- Nous passons au dossier ZOKINVY avec le Professeur Vigouroux. Je ne sais pas si elle est là. Ce serait bien que nous ne commencions que si elle est là. Nous allons la faire entrer.

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'y a pas de départ sur ce dossier.

(Corinne Vigouroux rejoint la séance.)

Elisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer cet expert en situation de conflit d'intérêts.

Pierre Cochat, Président.- Bonjour, Madame Vigouroux. Merci beaucoup de nous rejoindre. Nous allons voir le dossier ZOKINVY, qui va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite nous aurons votre expertise et celle du professeur Alberti.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, nous allons vous présenter le dossier ZOKINVY, que vous allez examiner dans le cadre de l'accès précoce post-AMM.

Il s'agit du lonafarnib, qui est un inhibiteur de la farnésyl transférase et qui se prend par gélules deux fois par jour. Il a obtenu une AMM centralisée sous circonstances exceptionnelles en juillet dernier dans l'indication du traitement de patients âgés de 12 mois et plus ayant un diagnostic génétiquement confirmé de syndrome de Hutchinson-Gilford (progéria) ou de laminopathie progéroïde présentant soit une mutation LMNA hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote composite.

Ce traitement fait déjà l'objet d'une ATU de cohorte qui a été octroyée l'année dernière et actuellement, il y a deux patients français dans cette ATU.

Pour le premier critère, qui est le critère de maladie grave, rare ou invalidante, cette indication regroupe deux pathologies. Il y a le syndrome de Hutchinson-Gilford, la progéria, qui consiste en un vieillissement prématuré qui débute au cours de l'enfance. Il s'agit d'une maladie qui est multisystémique et qui est fatale, qui entraîne notamment des complications cardiovasculaires, qui entraînent elles-mêmes le décès du patient précoce, avec une espérance de vie moyenne de 14 ans et demi. Ensuite, il y a l'autre groupe de pathologies, qui sont les laminopathies progéroïdes, qui ont des caractéristiques cliniques communes avec la progéria et qui entraînent elles aussi des problématiques cardiovasculaires entraînant le décès.

Ce sont des maladies ultra rares, puisque dans le monde on a recensé actuellement 132 patients atteints de progéria et 64 patients atteints de laminopathie progéroïde, avec en France 3 patients qui sont connus et qui ont été identifiés, dont 2 qui sont déjà dans l'ATU de cohorte.

Pour le deuxième critère, qui est l'existence d'un traitement approprié, il n'y a pas de prise en charge réelle de cette pathologie actuellement puisqu'on utilise uniquement des traitements symptomatiques pour limiter les complications cardiovasculaires, avec notamment l'aspirine, les statines, les antihypertenseurs ou encore les anticoagulants. Il y a aussi des prises en charge non médicamenteuses de type régime alimentaire ou soins de support.

Le troisième critère découle des deux premiers.

Concernant le dernier critère, qui est la présomption d'innovation du médicament, pour le développement clinique de ce médicament, deux études cliniques de phase 2 ont été faites. Ce sont des études ouvertes, monobras. La première étude a porté sur 28 enfants âgés de 3 ans et plus et la deuxième étude a porté sur 71 patients. L'objectif principal de ces deux études était l'effet sur la prise de poids du lonafarnib en monothérapie.

Les résultats de ces deux études n'ont pas été concluants sur ce critère de jugement principal. Le laboratoire a donc décidé de faire une comparaison indirecte post hoc versus cohorte historique et c'est cette étude qui a été considérée comme pivot par l'EMA.

L'objectif principal de cette étude était de comparer la mortalité toutes causes confondues chez ces 62 patients qui ont été traités par lonafarnib en monothérapie issus des deux études précédentes par rapport à la cohorte historique constituée de 81 patients considérés comme contemporains, puisque leur date de naissance était 1991 ou plus, et qui étaient donc naïfs de traitement par lonafarnib.

Pour les résultats de cette comparaison indirecte, après appariement et après censure au début d'un autre traitement ou à trois ans, il a été suggéré une augmentation de la durée de vie moyenne des patients traités par le lonafarnib de 0,49 an. Il y a une dernière analyse qui a été faite en août 2021, et l'augmentation de la durée de vie suggérée est de 4,3 ans par rapport à la cohorte historique.

Cette comparaison indirecte comporte pas mal de limites et je laisserai Madame Alberti les énoncer en détail. Selon l'EPAR, en raison de l'incertitude des données disponibles, cette augmentation pourrait être moindre, à savoir de 2,4 mois pour la première analyse et de 2,6 ans pour la seconde. Tout particulièrement, les résultats du dernier suivi doivent être interprétés avec prudence puisque les patients ont potentiellement reçu des traitements supplémentaires.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à l'expertise de Madame Vigouroux et de Madame Alberti en ce qui concerne la méthodologie de la comparaison indirecte.

Je vais laisser la parole à Madame Vigouroux.

Corinne Vigouroux.- Bonjour à tous. Merci beaucoup. La plupart des choses que je vais dire reprennent cette introduction. On parle d'une maladie extrêmement rare et extrêmement grave avec une atteinte vasculaire qui est particulière parce que c'est l'atteinte de la media des cellules musculaires lisses des artères, ce qui fait que c'est une atteinte cardiovasculaire spécifique à cette maladie et qui ne représente pas une athérosclérose habituelle, et qui s'accompagne de signes multiorganes, d'un vieillissement qui ressemble à un vieillissement

accélééré, et qui sont très handicapants pour les patients, y compris avec des symptômes douloureux.

Au plan métabolique, puisque c'est plutôt ce dont je m'occupe à l'hôpital Saint-Antoine, il a été décrit une lipoatrophie généralisée puisque dans les laminopathies il y a une atteinte du tissu adipeux également, avec des troubles métaboliques associés qui ne sont pas une augmentation du FDL cholestérol mais plutôt des anomalies lipidiques associées à une insulino-résistance (HDL cholestérol bas, hypertriglycéridémie), et une morbi-mortalité cardiovasculaire.

La physiopathologie est liée à la production de l'anomalie génétique, d'une forme anormale de lamine A. La pré-lamine A est une protéine ubiquitaire du noyau de toutes les cellules qui forme un réseau à la face interne du noyau des cellules différenciées. Le gène LMNA va produire plusieurs isoformes de lamine dont les principales sont la lamine A et la lamine C. La lamine C n'est pas touchée dans la progéria, mais c'est la maturation de la pré-lamine A qui est issue du gène LMNA en lamine A mature qui est altérée. Ici, on voit sur le schéma que cette maturation fait intervenir une farnésylation initiale, et c'est l'étape qui va être modifiée par le lonafarnib.

Cette farnésylation est l'ajout d'un groupement lipidique de grande taille qui permet l'association des lames aux membranes, et en particulier à la membrane nucléaire. Cet ajout de lipide qui n'existe pas pour la lamine C va être éliminé au cours de la maturation puisque comme vous le voyez sur la figure, après plusieurs étapes il y a une enzyme très importante qui s'appelle la ZMPSTE24 qui va cliver la partie de la pré-lamine A contenant le groupement farnésyl.

Ce groupement farnésyl n'est donc finalement que transitoire dans la pré-lamine A. Que se passe-t-il en cas de progéria ? La mutation est une mutation d'épissage. Elle va enlever la petite partie que j'ai mise en jaune, qui est le site de reconnaissance de l'enzyme. Du coup, il n'y aura plus de possibilité d'action de la ZMPSTE24 et la progérine, qui est représentée en haut du petit carré, va être farnésylée et ne va pas perdre son groupement farnésyl, ce qui lui donne une affinité particulière pour les membranes, et il a été décrit, dans les cellules des patients, des noyaux de forme altérée.

C'est ce groupement farnésyl qui est toxique et que l'on voit aussi dans les laminopathies progéroïdes par mutation du gène ZMPSTE24 qui code pour des protéines moins actives et qui vont donner une pré-lamine A constitutivement farnésylée par un mécanisme différent. C'est l'atteinte de l'enzyme, mais on aurait toujours cette farnésylation.

La différence importante entre les deux est que la progéria d'Hutchinson-Gilford est une maladie autosomale dominante. La mutation apparaît de novo et elle est hétérozygote. Elle est monoallélique, les patients sont hétérozygotes, ce qui fait qu'il existe aussi de la lamine normale alors que dans les mutations ZMPSTE24 bialléliques, on a la synthèse uniquement d'une forme altérée de ZMPSTE24 avec une gravité qui peut être différente selon le maintien ou non d'une activité enzymatique.

Beaucoup de choses de mon rapport ont déjà été dites en introduction donc je ne vais pas forcément y revenir. Le lonafarnib est innovant parce que c'est la seule molécule qui a cette

action, mais en fait on voit bien qu'elle perturbe d'abord aussi la maturation de la prélamine A normale. Par ailleurs, elle n'est pas spécifique parce que de nombreuses protéines sont farnésylées donc les inhibiteurs de farnésylation ont potentiellement des effets hors cible, puisqu'ils vont empêcher la farnésylation d'autres protéines. C'est d'ailleurs ce qui a été initialement intéressant et qui avait été suggéré comme étant intéressant dans le traitement du cancer et d'autres maladies.

Ce schéma montre que les statines et les aminobisphosphonates interviennent indirectement dans cette farnésylation puisque ces molécules, qui sont utilisées pour les hypercholestérolémies et l'ostéoporose, qui sont potentiellement intéressantes aussi dans la progéria du fait de l'action des statines en prévention primaire et secondaire du risque cardiovasculaire et aussi parce que l'ostéoporose fait partie des signes de progéria, sont des médicaments qui inhibent la synthèse du farnésyl pyrophosphate, qui est un substrat pour la farnésyl transférase et qui va permettre l'ajout du radical farnésyl à la prélamine A.

D'autre part, c'est ce que l'on appelle une prénylation. C'est-à-dire que si l'on ajoute un groupement qui n'est pas farnésyl mais géranylgeranyl, qui est proche, on obtient aussi des protéines prénylées. Il y a eu un article chez la souris de l'équipe de Varela, en collaboration avec l'équipe de Nicolas Levy à Marseille. Ils ont pris en particulier le modèle des souris ZMPSTE24 knock-out. Il pourrait y avoir une geranylgeranylation alternative de la prélamine A lorsqu'on inhibe la farnésyl transférase qui pourrait être un mode d'échappement du traitement.

Dans ces souris, l'ajout de statines et d'aminobisphosphonates au traitement par lona-farnib avait amélioré la survie et les atteintes cardiovasculaires et osseuses des souris, mais cela n'a pas été retrouvé dans l'étude qui a été mentionnée en introduction et qui a été publiée par le groupe de Francis Collins et de Leslie Gordon dans *Circulation* en 2016, qui n'a pas montré d'intérêt à ajouter ces deux médicaments au lona-farnib. Néanmoins, cela reste peut-être une question.

Je vais laisser le deuxième expert s'exprimer là-dessus, mais ce qui ressort vraiment du dossier, c'est l'effet sur la survie, qui a motivé l'AMM. Cet effet est significatif chez les enfants de moins de 10 ans. Sur les deux marqueurs indirects de risque cardiovasculaire, la vitesse de l'onde de pouls et l'écho-densité de la paroi artérielle carotidienne, il y a aussi des effets significatifs qui ont été rapportés dans les études mentionnées.

Ce sont des marqueurs tout à fait indirects et qui ne sont pas utilisés en études cliniques. L'écho-densité de la paroi artérielle carotidienne, bien que diminuant sous traitement, n'est pas différente chez les survivants de chez les patients qui sont décédés, et la médiane de l'onde de pouls non plus. Du coup, il reste quand même un point d'interrogation sur le mécanisme d'action du lona-farnib sur la survie. Enfin, dans le dossier, il n'y a aucun résultat qui concerne les événements cardiovasculaires en eux-mêmes.

Comme cela a été dit, il n'y a pas d'effet sur le poids, comme cela avait d'ailleurs été mentionné par le premier article de Gordon en 2012.

J'ai conclu mon rapport en disant que je pense qu'il ne faut pas retarder l'accès à ce traitement, puisque c'est le seul aujourd'hui à avoir montré une efficacité, même s'il peut y avoir des points d'interrogation, et c'est bien toléré.

Étant donné que c'est une pathologie pédiatrique avec des enfants de petit poids, il aurait été intéressant d'avoir le produit en sirop, qui a d'ailleurs été utilisé dans une des études. Là, ce sont des gélules et ce n'est peut-être pas très approprié. Il y a un registre international, et nous allons être très intéressés sur les résultats concernant les événements cardiovasculaires eux-mêmes puisque c'est ce qui fait la morbidité de la maladie.

Je vous remercie.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup. Corinne ?

Corinne Alberti, membre de la CT.- Je n'ai pas préparé de diapositives. Bien sûr, pour évaluer l'effet de ce traitement, il n'y a pas de randomisation. L'analyse a essayé d'être la plus précise possible.

Ce qui a été réalisé, c'est un appariement des patients traités et des patients non traités sur les critères de sexe, d'âge et de pays, moyennant quoi ils ont sélectionné des patients qui avaient déjà été traités dans les cohortes mentionnées dans les études, à savoir la cohorte ProLon 1 et la cohorte ProLon 2, et des patients qui n'ont pas été traités. Il y a une première publication sur la survie qui avait été publiée dans JAMA. J'ai ressorti l'article. Il précise un peu l'analyse statistique mais ce qui est surtout intéressant, c'est de voir pourquoi les patients qui sont dans le groupe non traité n'ont pas été traités, pour voir s'il y avait un biais lié au fait qu'ils aient reçu le traitement ou pas.

On voit que les patients qui n'ont pas reçu le traitement, pour la plupart, n'avaient pas l'âge ou ont été enrôlés une fois que les essais cliniques étaient terminés, ou parce qu'ils étaient décédés avant. L'analyse statistique est bien faite, avec cet appariement et l'analyse de Cox qui est en rapport avec les données qui sont versées, mais bien sûr on ne peut complètement éliminer d'autres biais de confusion liés au fait que cela reste une étude observationnelle, ce qui va conduire probablement à une surestimation de l'effet traitement. Néanmoins, toutes les analyses en sous-groupe qui ont été réalisées vont dans le même sens. Je dirais que l'analyse est valide dans la mesure où compte tenu du contexte de la maladie et du nombre de patients, elle a été réalisée au mieux de ce qui pouvait être fait et sans pouvoir éliminer à la fin un éventuel biais.

Pierre Cochat, Président.- Merci beaucoup à vous trois. Nous avons une question d'Albert.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Merci, Corinne. Je n'ai pas entendu que les appariements aient été faits sur la durée du traitement. Je ne sais pas si c'est vrai, mais j'imagine que plus on va traiter tôt et plus on a de chances d'avoir l'effet, mais peut-être que mon analyse n'est pas correcte.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Je n'ai pas été suffisamment précise à l'oral. En fait, la date de début de l'analyse de survie, c'est l'âge au début du traitement. L'appariement s'est donc fait sur l'âge au début du traitement. Les patients ont reçu au maximum deux ans et

de mi le médicament, ce qui fait que comme ce sont des pairs, le patient non traité est censuré au même délai de suivi que le patient traité, ou alors, quand ils sont perdus de vue, ils expliquent dans le JAMA qu'ils ont fait une imputation sur l'événement sur les deux individus de la paire. Ils ont donc respecté l'âge au début du traitement et le délai de suivi.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- D'accord. Pierre, si tu m'y autorises, j'ai une deuxième question pour Madame Vigouroux. Quand on reprend son rapport, et je parle de la taille de l'effet, elle nous précise en page 5 que sur un suivi de 3 ans, le temps de survie moyen était de 2,83 ans dans le groupe des patients traités, qui étaient au nombre de 62, et de 2,34 dans les 89 patients non traités. Madame Vigouroux trouve-t-elle que la taille de l'effet est pertinente, ce d'autant plus qu'elle dit un peu plus loin que les marqueurs de la qualité de vie n'ont pas été significativement améliorés ?

Or, on imagine bien que ces patients sont en attente d'un traitement, mais manifestement, ils n'en ont pas trouvé le bénéfice dans leur quotidien. Que dire de ces deux éléments ? La taille de l'effet est quand même assez minime, et Corinne Alberti nous a dit tout à l'heure que dans le cadre de la mesure de l'évaluation elle était probablement un peu surestimée, et il n'y a pas d'effet sur la qualité de vie.

Corinne Vigouroux.- Oui. La taille de l'effet, c'est sur les trois ans. C'est ce que j'ai compris mais peut être que Madame Alberti sera plus précise là-dessus. C'est évalué après trois ans de traitement. Ensuite, c'est le temps de survie moyen. C'est de là que sort le chiffre de 2,83 versus 2,34. Comme ce sont des patients qui ont une espérance de vie de 14 ans, en pourcentage, cela existe, avec une durée de vie qui a été augmentée de 4,3 années au total. Cela existe. Bien sûr, ce n'est pas un traitement révolutionnaire.

Comme je l'ai dit, il n'y a pas d'élément permettant de dire qu'il diminue le nombre d'événements cardiovasculaires. Il n'améliore pas non plus les marqueurs de qualité de vie. Il n'améliore pas la prise de poids et l'état général, en réalité. Bien sûr que ce n'est pas la panacée et ce n'est probablement pas « le » traitement. Il y a des études en cours, et nous espérons que d'autres traitements, et en particulier ceux qui visent à augmenter l'élimination de la progérine toxique dans la cellule, vont être plus intéressants, ainsi que les traitements géniques bien sûr.

À partir du moment où il existe un effet significatif sur la survie, je pense qu'il faut en tenir compte quel qu'il soit. En revanche, le reste des effets est décevant, c'est sûr.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Corinne, je ne comprends pas bien. Que veut dire « augmenté de 0,49 an », c'est-à-dire pas tout à fait 6 mois, et que veulent dire les 4 ans de l'analyse du 1^{er} août ?

Corinne Alberti, membre de la CT.- C'est sur trois ans. C'est comme cela qu'il faut le comprendre. Non ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai compris que le premier résultat, c'est si tu tronques les données sur trois ans de suivi, et le deuxième, c'est si tu tronques les données en 2021 en prenant en compte le suivi postérieur. Ce sont des moyennes qui ne sont pas tronquées, pour la deuxième. C'est pour cela que c'est plus long.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Quelle est la plus adaptée à retenir ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je pense qu'il ne faut pas raisonner sur des moyennes non tronquées parce que c'est un estimateur biaisé. Plus tu vas continuer l'analyse, plus cela va augmenter. Le premier résultat, c'est ce que l'on donne habituellement dans les analyses de survie. On donne les moyennes tronquées ou alors tu donnes les HR, mais à mon avis la moyenne de 4,3 ans n'a pas de sens parce que le suivi n'est pas le même pour tout le monde et la moyenne est biaisée.

Si je peux me permettre, j'avais une question. Je n'ai pas compris pourquoi ils avaient exclu de l'analyse de survie les malades qui prenaient la triple association alors que vous avez dit que cela n'avait pas d'effet. Si cela ne marche pas, pourquoi exclut-on ces malades ? N'est-on pas en train de sélectionner des malades et d'enlever des événements qui peuvent être imputables à la stratégie de ce traitement ?

Corinne Alberti, membre de la CT.- En fait, ils disent qu'ils voulaient évaluer uniquement l'effet du lonafarnib et c'est pour cela qu'ils ont retiré tous ceux qui avaient des traitements adjuvants.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais c'est une censure informative parce que s'ils sont traités, j'imagine que c'est parce qu'ils progressent. C'est pour cela que je serais moins optimiste que toi sur la qualité de l'analyse qui a été faite.

Corinne Alberti, membre de la CT.- On peut mettre à l'écran le schéma de sélection des patients. Celui-ci je le trouve incompréhensible, mais dans mon rapport j'ai mis le flow chart qui a été publié dans le JAMA. On voit bien la sélection des patients non traités. Si on reprend la cohorte initiale de 258 patients, nous avons les 63 qui ont été exclus, qui font partie des patients traités et pris dans l'analyse. Ensuite, il y en a 108 exclus parmi lesquels 16 qui n'ont pas eu de lonafarnib en monothérapie. Les autres, ceux qui ont été traités, sont les patients qui ont été retenus dans les deux cohortes.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il y a le fait qu'ils excluent des patients et le fait qu'ils excluent des événements, et c'est ce qui m'a chagrinée. Ce n'est pas clair pour moi ce qu'on est en train d'estimer, outre le fait qu'ils donnent des moyennes, ce qui est très inhabituel, et le fait qu'il y a des événements qui me semblent informatifs et qui ont été traités de manière non informative. Je trouve que tout cela me laisse à penser que c'est une surestimation potentielle de l'effet observé sur la survie, ce qui rejoint un peu ce que disait Madame Vigouroux sur le fait que nous manquons d'informations sur les autres bénéfices de ce traitement. Je ne suis pas très enthousiaste sur les résultats en termes de survie, mais vous connaissez mon côté critique.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- C'est vrai que le critère de jugement principal n'est pas non plus très pertinent.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, en plus. Je n'en ai pas parlé mais c'est très inhabituel. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- Ce sont des petits patients qui meurent essentiellement de maladies cardiovasculaires et là nous n'avons pas vraiment d'informations. Ce n'est pas un outcome qui va jouer sur ce levier pour eux, donc c'est quand même malheureusement assez faible.

Pierre Cochat, Président.- Serge Kouzan ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'avais essentiellement deux questions. La première porte sur le plan physiopathologique et s'adresse à Madame Vigouroux. Si je comprends bien, ce qui est délétère c'est la persistance du résidu farnésyl sur cette protéine. En fait, le médicament semble diminuer le nombre de produits le long de la chaîne métabolique, mais il ne le supprime pas. Est-ce bien cela ?

Corinne Vigouroux.- En fait, le lonafarnib va augmenter la quantité de prélamine A non farnésylée, qui était tout en haut de mon schéma que j'ai extrait d'un article de l'équipe de Nicolas Levy qui a beaucoup travaillé là-dessus. Il remplace la progérine partiellement par une prélamine A non farnésylée. Ce n'est pas la lamine A mature physiologiquement. Il y a quand même de nombreux arguments qui laissent à penser que si la prélamine A n'est pas farnésylée, elle va être moins toxique que si elle est farnésylée. C'est assez clair dans les études chez la souris, dans les études cellulaires qui ont pu être faites, mais ce n'est pas du tout rétablir une maturation normale de la protéine.

Serge Kouzan, membre de la CT.- D'accord. J'ai une autre question qui a trait à la survie. Je n'ai pas bien compris comment une étude de 3 ans permet d'estimer l'âge de la mort à 14 ans. En cancérologie, en général, on utilise des médianes. Finalement, les résultats que l'on nous présente sont-ils des extrapolations de débuts de courbes pour lesquelles on trace des droites, ou s'agit-il de faits réels qui ont été enregistrés ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce ne sont pas des extrapolations, non. Ce sont des Kaplan-Meier mais simplement, ils estiment des moyennes. Les moyennes, ce sont les superficies sous les courbes de Kaplan-Meier. Ils ont fait deux analyses. D'ailleurs, dans le plan d'analyse statistique, ils disent qu'ils tronquent les données à 3 ans de suivi et dans le report que j'ai lu, ils ne tronquent plus, ils font des courbes de suivi de Kaplan-Meier jusqu'à la date de dernière nouvelle des patients avec un suivi qui a été actualisé, de mémoire, en 2021.

C'est pour cela que tu as un suivi plus long mais comme tu viens de le dire, utiliser la moyenne pour décrire des données de survie, c'est biaisé et cela ne se fait pas, sauf quand on fait ce que l'on appelle des restricting mean survival times, des RMST, ce qu'ils font en tronquant à trois ans. C'est pour cela que j'ai dit tout à l'heure que la seule quantité qui pouvait avoir un sens était calculée sur les trois ans où ils trouvent qu'il y a un différentiel de six mois de différence de survie moyenne sur un horizon de trois ans.

Pour la deuxième, tu as raison, ils auraient dû donner des médianes et pas du tout des moyennes. C'est biaisé. Si tu refais l'analyse, cela ne peut qu'augmenter puisque les survivants vont finir par mourir et la moyenne est donc biaisée. C'est un très mauvais indicateur de mesure d'une fonction de survie.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Madame Vigouroux voulait réintervenir.

Corinne Vigouroux.- C'est vrai que cette donnée de survie est majeure. C'est pour cela que le médicament a obtenu l'AMM et que du coup on ne voit pas pourquoi on retarderait l'accès à ce traitement. Je ne suis pas spécialiste sur la méthodologie pour pouvoir l'affirmer, et il y a aussi les autres traitements qui ont été abordés un peu, mais comme je l'ai aussi montré sur le même schéma, les statines, par exemple, c'est la base des traitements cardiovasculaires, l'aspirine, etc.

A-t-on regardé, chez ces enfants, ceux qui étaient traités par ces médicaments-là ? Est-ce que ce n'est pas intervenu dans leur meilleure survie ? Moi, je n'ai pas vu d'analyse là-dessus dans le dossier, mais j'imagine que vous l'avez regardé. En plus, les statines et les aminobisphosphonates aussi interviennent dans la même voie de prénylation. Ils interviennent plus en amont, mais quelque part, on pourrait vraiment penser qu'ils ont pu modifier les données si les patients étaient traités avec ces molécules-là.

Pierre Cochat, Président.- Notre chef de projet n'a rien à ajouter là-dessus ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'essaie de retrouver l'information mais je ne l'ai pas sous les yeux.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'avais un peu cherché dans le rapport et je n'ai pas vu de détail sur les médicaments qui étaient donnés aux patients. Il n'y avait pas cette information et je ne suis pas sûre qu'elle soit dans le registre.

Corinne Vigouroux.- C'est quand même ennuyeux parce qu'on est en train de parler de maladie cardiovasculaire et nous n'avons pas de comparatif avec le traitement habituel des personnes à très fort risque cardiovasculaire. Après, je ne suis pas pédiatre. Chez les enfants, c'est extrêmement rare d'avoir des maladies cardiovasculaires. Les statines ne sont pas autorisées dans les âges très jeunes. En plus ils n'ont pas un LDL cholestérol élevé et ce n'est peut-être pas la même maladie vasculaire, avec comme je vous l'ai dit une atteinte de la média prédominante, avec une fibrose, mais on est quand même un peu gêné que dans les analyses il n'y ait pas d'étude des traitements associés qui ont été donnés, ne serait-ce que l'aspirine, ne serait-ce que des mesures hygiénodietétiques, des réadaptations à l'effort, qui peuvent jouer un rôle sur la survie dans le cadre de ces maladies cardiovasculaires.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est sûr, mais c'est une population qui doit malgré tout être très hétérogène.

Corinne Vigouroux.- Oui. Selon les pays, ils ne doivent pas être pris en charge de la même façon. Je ne sais pas trop, mais c'est quand même un peu gênant quand on lit le dossier. Après, si les données de survie sont faites correctement et qu'on a ce résultat, il faut en tenir compte.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Il y a une question de Hugues Blondon.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour interpréter l'appariement, je voulais savoir si l'expression phénotypique et l'évolution étaient très variables d'un individu à l'autre ou si au contraire ils étaient très monomorphes. C'est ma première question.

Ma deuxième question est la suivante. On nous donne une médiane de survie de ces jeunes patients de 14,5 ans, et je voulais savoir un peu quel était l'écart type, parce que cela joue aussi pour l'interprétation des données que nous avons.

Corinne Alberti, membre de la CT.- La première question est plus pour Madame Vigouroux, je pense.

Corinne Vigouroux.- Je pense qu'il y a tout de même une variabilité. Il y a sûrement une variabilité. Elle est modérée, parce que je crois qu'il n'y a pas de patient qui vive au-delà de 20 ans, mais il y a tout de même une variabilité surtout dans les laminopathies progéroïdes. C'est un groupe de définition un peu moins claire.

Là, par exemple, dans les dysplasies acro-mandibulaires de type B, et selon le degré d'inactivité de ZMPSTE24, on peut avoir des formes plus ou moins sévères, mais je crois qu'il y avait très peu de patients avec laminopathie progéroïde. J'avais noté qu'il y en avait quatre dans les études donc cela ne doit pas jouer.

Oui, c'est une maladie qui est assez typique, bien sûr. Maintenant, selon que les enfants vont avoir leur infarctus à 6 ans ou à 12 ans, j'imagine que la survie va être très différente. C'est une maladie extrêmement rare. Je coordonne un centre maladies rares sur les troubles de l'homéostasie de l'insuline. Nous avons des adultes avec des laminopathies progéroïdes qui ne rentrent pas exactement dans cette définition parce qu'il n'y a pas de trouble de la maturation de la lamine A d'origine génétique.

Je n'ai pas d'expérience personnelle de suivi d'enfant avec la progéria. Il y en a trois en France en ce moment. Je pense que le centre qui a la meilleure expérience pour avoir vu ces patients est le centre de Marseille et les pédiatres qui s'intéressent à la génétique pédiatrique.

Il y a tellement peu de patients qu'il y a peu d'équipes qui ont vraiment une expérience de suivi de plusieurs patients.

Corinne Alberti, membre de la CT.- Sinon, nous pouvons aussi jeter un œil sur la courbe de survie. Elle montre bien le chevauchement lié au faible effectif.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans l'EPAR, il est noté que la survie est entre 1,5 an et 27,5 ans pour les patients non traités.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Pour rebondir, cette grande variabilité phénotypique fait qu'il est difficile, en l'absence de randomisation, d'interpréter les résultats obtenus sur deux groupes appariés sur des critères quand même très grossiers.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Jean-Pierre a une question.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Oui, je pense que c'est vraiment un cas particulier mais il peut y avoir une dimension compassionnelle importante. Ce que j'entends, c'est qu'il y a un axe de recherche théorique éventuellement prometteur mais qu'il y a globalement une absence de démonstration d'une quelconque efficacité en vie réelle.

Évidemment, vous avez vu toutes les difficultés pour le faire. Néanmoins, s'il y a un accès précoce sur les deux ou trois familles concernées en France et peut-être au-delà sur le registre, il me paraît indispensable que nous ayons des données sérieuses méthodologiquement et que nous ayons l'avis des familles, et au passage de vérifier qu'elles ont bien une information objective sur l'apport de ce médicament.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Là-dessus, vous allez examiner le droit commun qui arrivera en décembre. Pour le coup, nous n'avons malheureusement pas de contribution d'associations de patients pour cet accès précoce, mais nous allons faire une recherche plus active pour le droit commun afin d'avoir un avis patients qui semble assez essentiel.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Merci.

Pierre Cochat, Président.- J'ai une question pour nos experts. Si nous ne le prenons pas tout de suite, nous aurons le droit commun en décembre donc nous le prendrons certainement en décembre. Est-ce que le fait de ne pas le prendre maintenant va pénaliser les patients ? Notre vrai problème est là. Nous ne voulons pas pénaliser les patients. Considérez-vous que le bénéfice dont nous venons de parler, avec beaucoup de prudence, justifie l'accès précoce ?

Corinne Vigouroux.- Je trouve qu'il n'y a pas de doute là-dessus parce que le médicament a l'AMM sur des critères qui sont ceux qui sont discutés. Le médicament est bien toléré et c'est une maladie absolument dramatique. Nous sommes en train de parler de trois patients. Pourquoi bloquerait-on l'accès à ce médicament, même avec toutes les limites que l'on vient de donner ? C'est une maladie qui est terrible, qui est dramatique. Il y a un médicament qui a l'AMM, qui a une action sur la survie qui a été montrée même s'il y a un point d'interrogation donc je ne vois pas comment nous pourrions dire non.

Pierre Cochat, Président.- Il est important que vous le disiez.

Corinne Vigouroux.- Je ne vois pas pourquoi les trois familles concernées ne pourraient pas utiliser ce médicament en sachant que de toute façon la maladie est dramatique. On va essayer de faire ce qu'on peut, même s'il y a un gros point d'interrogation. Nous n'avons pas grand-chose, voire rien. Nous avons des traitements symptomatiques qui vont être mis en œuvre du mieux possible et je trouve qu'il y a peut-être une perte de chance. Même si nous avons un gros point d'interrogation, on ne peut pas être sûr de ne pas induire une perte de chance pour ces patients, donc je ne vois pas comment on justifierait de retarder l'accès au traitement pour ces trois familles.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Pierre, par ailleurs, j'imagine qu'ils sont déjà sous traitement dans le cadre de l'ATU.

Pierre Cochat, Président.- Oui, ce ne sera pas suspendu. La seule conséquence, Madame Vigouroux, c'est qu'il n'y aura pas d'inclusion possible de nouveaux traitements. En revanche, ceux qui sont traités seront encore traités.

Corinne Vigouroux.- D'accord, mais imaginez qu'il y ait un autre diagnostic qui soit fait. D'accord, ces trois patients sont déjà sous traitement, mais si un diagnostic a lieu ?

Pierre Cochat, Président.- Vous considérez que s'il y avait un nouveau patient ce serait une perte de chance pour lui ?

Corinne Vigouroux.- Absolument. Je ne sais pas si c'est une perte de chance mais cela pourrait l'être et même si nous n'en sommes pas sûrs, le fait de se poser la question suffit à répondre. C'est mon avis.

Pierre Cochat, Président.- Je suis de votre avis.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce sera très difficile lors du droit commun. Ce sera un dossier vraiment difficile.

Pierre Cochat, Président.- C'est pour cela que l'idée de Jean-Pierre d'avoir un avis d'association de patients sera importante.

Corinne Vigouroux.- J'avais participé à une réunion d'association de patients sur la progéria, puisque nous avons des études de biologie sur la lamine qui était intéressantes. Il y a une association qui est européenne puisqu'il n'y a pas assez de patients pour qu'il y ait une association française, mais il y a une association européenne de patients atteints de progéria. Peut-être qu'on peut les contacter.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons commencé. Les mails ont été envoyés à l'AFM Téléthon mais nous sommes partis aussi sur l'idée d'aller à l'international.

Corinne Vigouroux.- En France, il n'y a pas assez de patients mais ils sont regroupés dans une association européenne. Je ne sais pas si les familles françaises font partie de l'association européenne mais il y en a une.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Ce n'est pas l'AFM, c'est l'Alliance maladies rares qui a été contactée.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour l'instant c'est ce qui a été fait mais nous partirons aussi potentiellement sur l'association européenne. Nous nous en occupons pour le droit commun. Nous essaierons d'avoir cela.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. C'est important. Il n'y avait pas d'autres questions. Merci beaucoup, Madame Vigouroux. Nous avons apprécié votre intervention. Nous allons discuter et voter.

(Corinne Vigouroux quitte la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Albert ?

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- J'ai une question. Si nous donnons l'accès précoce, est-ce que cela aura un impact sur l'évaluation du droit commun ? Ce que je veux dire par là c'est que si nous l'accordons, cela veut dire que nous donnons vraiment du poids à ce nouveau médicament dans la stratégie. Or, on a l'impression que pour la majorité, cela reste très hypothétique. Est-ce que cela a un impact ?

Pierre Cochat, Président.- Non, il est bien écrit dans la doctrine que la décision d'accès précoce ne présage en aucun cas la décision qui sera prise en droit commun pour l'ensemble des produits.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Si nous l'autorisons, le laboratoire va se sentir un peu pousser des ailes.

Pierre Cochat, Président.- Oui, tu as raison, tout le monde pourra se servir de notre avis accès précoce, bien sûr, mais il est bien précisé que nous avons toute latitude pour avoir un choix qui puisse être différent pour le droit commun. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- En regardant le PUT-RD, ou alors j'ai mal vu, j'ai l'impression qu'il n'y a que la date de début de traitement et la date de fin de traitement. Il n'y a aucune data recueillie. Est-ce que je me trompe ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est un PUT-RD post-AMM donc normalement, il n'y a pas trop de variables d'efficacité. La seule sera la survie, en fait.

Étienne Lengliné, Vice-Président.- Surtout qu'il n'y a que deux malades. Je ne sais pas ce que nous allons tirer de l'analyse de ces deux patients.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis d'accord. C'est pour être sûr. En fait, il n'y a pas de PUT-RD, grosso modo.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a un registre européen.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- J'en profite pour vous suggérer d'ajouter une phrase dans le PUT-RD pour être sûrs que les patients inclus dans ce PUT-RD soient également inclus dans le registre international qui a servi à la comparaison indirecte. Ce registre est la Progeria Research Foundation. Si cela vous va, nous ajouterons quelque chose comme cela.

Michel Clanet, Vice-Président.- Ils n'y sont pas à l'heure actuelle ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je crois qu'ils y sont déjà.

Michel Clanet, Vice-Président.- Avez-vous contacté le centre de Marseille qui les suit ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous ne les avons pas contactés. Nous allons les contacter juste après la CT pour potentiellement leur demander d'être là pour le droit commun, mais nous ne les avons pas encore contactés. Comme il y avait deux patients français dans la cohorte, je pense qu'ils étaient dedans. Je ne sais pas. Dans le doute, je pense qu'il faut mettre la phrase.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il y a un bénéfice/risque positif donné, il y a une AMM, donc je pense que dans tous les cas, dans le contexte de cette pathologie, si nous disons « non », le Collège dira « oui ».

Pierre Cochat, Président.- C'est probable.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Cela dépend du critère sur lequel on l'attaque.

Michel Clanet, Vice-Président.- Le seul critère sur lequel nous pouvons l'attaquer, c'est l'innovation.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Sauf erreur, sur l'innovation, le Collège a toujours suivi la CT.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est le critère sur lequel le Collège suit vraiment la CT.

Michel Clanet, Vice-Président.- À ce moment-là, nous nous mettons en désaccord complet avec l'AMM.

Pierre Cochat, Président.- Voilà. Il y a l'AMM. Je suis sensible à ce qu'a dit l'experte.

Michel Clanet, Vice-Président.- Qu'en pense l'ANSM ? Elle ne nous dit rien, puisque c'est post-AMM.

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Après, outre l'AMM, dans l'accès précoce il y a d'autres critères qui sont à prendre en compte. Tous les produits qui ont l'AMM ne sont pas forcément présumés innovants.

Pierre Cochat, Président.- En même temps, il faut se dire qu'avec un accès précoce pour une période de quelques mois, puisque nous aurons le droit commun en décembre, si un patient est inclus, c'est un miracle. Je ne pense pas que cela ait des répercussions majeures sur quoi que ce soit.

Alice Desbiolles, pour la HAS.- C'est vraiment une maladie qui est ultra rare. Il y a un peu plus d'une centaine de patients dans le monde et trois patients en France donc je pense que la probabilité est faible.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je voudrais redemander à Corinne Alberti qu'elle nous dise si la présomption d'efficacité sur la survie tronquée de six mois sur trois ans tient un peu. Si c'est cela, nous avons eu d'autres cas dans d'autres pathologies rares, dans les amyotrophies spinales par exemple, où nous avons des effets qui étaient marginaux. Dans ces situations, je crois que cela pose plus le problème de savoir comment on se situe éthiquement par rapport à l'ensemble de ces maladies rares avec de petits bénéfices pour les patients et de gros bénéfices pour les laboratoires.

C'est un sujet plus global que l'on retrouve encore une fois illustré dans ce contexte et encore plus parce que nous avons deux, trois ou quatre malades, et parce que c'est vraiment ultra rare. C'est un sujet. Est-ce que d'autres pays l'ont pris en dehors des États-Unis ? Est-ce que les Anglais l'ont pris, par exemple, ou d'autres pays qui ont des approches un peu différentes des nôtres ?

Corinne Alberti, membre de la CT.- C'est une question difficile. Comme le disait Sylvie tout à l'heure, pourquoi avoir retiré ceux qui n'étaient pas uniquement en monothérapie ? Cela écarte peut-être quelques événements. Il n'y a pas de randomisation. L'appariement est fait de manière modeste sur l'âge, le sexe et le continent. Ensuite, l'analyse produite n'est pas vraiment ajustée sur d'autres covariables. On ne peut pas l'écarter.

Après, cela reste quand même de petits effectifs. Quand j'essaie de raisonner, je me demande ce que j'aurais pu faire à leur place. Ils ont fait des analyses en sous-groupes pour regarder s'il y avait un effet période et divers effets sur la génétique, et même si les estimations ne sont pas tout à fait les mêmes, cela va toujours dans le même sens, donc il y a un signal. Après, c'est une question compliquée.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Concernant la disponibilité dans les autres pays, il est disponible aux États-Unis. Dans les autres pays, a priori, non. Nous n'avons pas l'information mais le laboratoire nous a indiqué qu'il n'était disponible qu'aux États-Unis.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- Je voudrais revenir à ce qu'a dit Michel tout à l'heure par rapport à la position de l'ANSM. En fait, c'est une AMM européenne, mais comment la France s'est-elle positionnée au niveau de l'Europe ? Peut-être que finalement la France est à peu près dans la même situation, c'est-à-dire avec un point d'interrogation, ce qui nous faciliterait éventuellement dans la décision.

Pierre Cochat, Président.- C'est plus difficile parce que notre AMM est basée sur l'AMM européenne.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne connais pas le positionnement de la France. Dans l'EPAR, il n'y avait pas d'avis divergent.

Sophie Kelley, pour la HAS.- C'est l'AMM européenne.

Pierre Cochat, Président.- On ne peut pas reprendre cet argument dans l'autre sens. Je propose que nous votions. Compte tenu de la complexité du problème dont j'ai bien conscience et dont le Bureau a conscience, je propose malgré tout que nous fassions un vote global, pour ou contre l'accès précoce, et si nous sommes contre, nous reprendrions les votes distincts.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je vais vous projeter une diapositive par rapport à la question précédente. Ils ont quand même mis une ATU de cohorte en 2021 donc j'imagine que nous avons quand même l'avis de l'ANSM.

Pierre Cochat, Président.- As-tu les données de cette ATU de cohorte ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il n'y a rien du tout. Il n'y en a pas.

Michel Clanet, Vice-Président.- Cela donne l'avis de l'ANSM.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Voilà, cela donne un peu l'avis de l'ANSM.

Albert Trinh Duc, membre de la CT.- On ne sait pas s'ils prennent toujours le traitement. Ils l'ont demandé initialement, mais le prennent-ils toujours ?

Pierre Cochat, Président.- Nous pouvons peut-être avoir cette information.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Au dépôt du dossier, d'après la façon dont c'était écrit, j'avais l'impression qu'ils le prenaient toujours. C'est vrai que c'est une bonne question. Je n'ai pas la réponse.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il faut que nous l'ayons pour le droit commun.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui. Je le note.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Y allons-nous pour le vote ?

Pierre Cochat, Président.- Oui.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous faisons un vote global, pour ou contre l'accès précoce.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 22 votants. Nous avons 16 voix pour, 2 voix contre et 4 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Cela traduit quand même l'inconfort dans lequel plusieurs d'entre nous étaient, même ceux qui ont voté pour, parce que si cela avait concerné 10 000 patients nous n'aurions peut-être pas fait ce vote.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Absolument.

Pierre Cochat, Président.- Je crois que c'est bien comme cela. Nous allons passer au dossier suivant.