



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 9 novembre 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. XENPOZYME 20 mg (Olipudase alfa olipudase alfa) (CT-19922) - Examen - Inscription (CT)

M. COCHAT, Président.- On va passer à XENPOZYME, pour lequel on a un expert qui est Nathalie Guffon, qu'on va faire rentrer.

(Nathalie Guffon-Fouilhoux rejoint la séance.)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Nathalie. Désolé pour ce retard qu'on t'a imposé. On va voir ensemble XENPOZYME, il y a des déports ?

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Madame Mallat ne peut pas assister à l'examen de ce dossier compte tenu de ses liens. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité à titre exceptionnel, compte tenu de leurs compétences particulières et d'une recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêts, la commission a souhaité auditionner Madame Nathalie Guffon et Monsieur François Maillot dans le cadre de la dérogation permise par l'achat de l'expertise sanitaire, malgré les liens identifiés.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Le dossier nous sera présenté par le chef de projet. Ensuite, on aura ton rapport à l'oral, Nathalie, et un rapport écrit de François Maillot.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez une demande d'inscription de la spécialité XENPOZYME, l'olipudase alfa 20 milligrammes sous forme de poudre pour solution à diluer pour perfusion, sur les listes d'accès à la sécurité sociale et collectivités, dans le traitement *enzymatique* substitutif des manifestations non neurologiques du déficit en *sphingomyélinase acide* de type B et AB chez les patients pédiatriques et adultes.

Pour rappel, une autorisation d'accès précoce pré-AMM a été octroyée à la spécialité le 17 mars 2022 dans une indication quasiment superposable, à la différence que la mention de traitement à long terme apparaissait dans le libellé. XENPOZYME a obtenu le statut de médicament orphelin en septembre 2001 pour le traitement de la maladie de type B uniquement.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau II dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique. Le laboratoire a fourni les résultats de deux études cliniques, une réalisée chez l'adulte et l'autre chez l'enfant, les résultats d'une étude d'extension réalisée dans les deux populations, ainsi que les premières données d'utilisation de l'accès précoce.

Concernant les données chez l'adulte, il s'agit d'une étude de phase II et III. L'étude ASCEND, qui est randomisée en double aveugle, contrôlée *versus placebo*, de 52 semaines, suivie d'une phase d'extension de quatre ans qui est actuellement en cours chez des patients avec un déficit documenté en *sphingomyélinase acide* et un diagnostic clinique compatible avec la maladie de type B. Il y a eu 36 patients inclus. Plus de 22 % avaient une splénomégalie sévère supérieure à 15 fois la normale et plus de 19 % avaient une DLCo sévèrement réduite, soit inférieure à 40 %.

Les critères de jugement principaux étaient évalués au cours de la période de traitement en double aveugle et 52^{ème} semaine de traitement, avec une diminution du pourcentage de variation du volume splénique, avec une différence de 39,9 % et une amélioration du pourcentage de variation de la DLCo avec une différence de plus de 19 %.

Les critères de jugement secondaires étaient hiérarchisés, toujours au cours de la période de traitement en double aveugle. Il a été démontré une supériorité de l'olipudase alfa par rapport au *placebo* à la 52^{ème} semaine de traitement, avec une diminution du pourcentage de variation du volume hépatique, une amélioration de la numération plaquettaire, et aucune différence statistiquement significative n'a été démontrée sur la variation de l'intensité de la fatigue mesurée par l'échelle BFI. C'est une échelle de qualité de vie non spécifique de la maladie. C'est ce qui a arrêté l'analyse hiérarchique.

Nous avons eu les résultats intermédiaires de la période en double aveugle et de la période d'extension à la 104^{ème} semaine de traitement, contre la 80^{ème} semaine lors de l'accès précoce. Ces résultats suggèrent un maintien de l'amélioration des paramètres précédemment cités. Les résultats dans la population pédiatrique vous seront présentés par notre expert, le Docteur Guffon. A noter que par rapport à l'accès précoce de traitement est disponible à domicile lors de la phase d'entretien uniquement.

Il n'y a pas de contribution d'association de patients. Nous avons recruté deux experts, le professeur François Maillot du CHU de Tours pour le versant adulte, qui n'est pas présent aujourd'hui, mais dont je lirai le rapport, et le Docteur Nathalie Guffon, du CHU de Lyon, pour le versant enfant.

Concernant les grandes lignes du rapport du Professeur Maillot, il dit qu'en termes d'efficacité, l'étude ASCEND a montré que l'enzymothérapie *versus placebo* chez des patients de plus de 18 ans permettait une réduction significative du volume de la rate à 52 semaines, ainsi qu'une amélioration de la DLCo. Une réduction du volume du foie a été également observée sous traitement, ainsi qu'une amélioration modeste de la thrombopénie. A noter que ces effets ont été maintenus lors de la période d'extension de l'étude.

Le profil de tolérance générale du médicament est bon. Dans l'étude de tolérance à long terme, le médicament a montré un profil de tolérance favorable et les perfusions ont été bien tolérées par les adultes et les enfants en milieu clinique et à domicile. Ces données sont concordantes avec les résultats de l'étude ASCEND. À noter qu'il n'y a pas eu d'effet indésirable grave ni de décès ni d'interruption de traitement rapporté durant cette période d'observation.

En conclusion, compte tenu de l'ensemble des données fournies dans le dossier d'expertise, l'apport thérapeutique du médicament est établi dans un contexte de demande d'inscription en ville et aux collectivités. Les populations susceptibles de tirer un bénéfice du traitement sont les enfants et les adultes symptomatiques atteints de la maladie de type B. Je cède désormais la parole au Docteur Guffon.

M. COCHAT, Président.- C'est à toi, Nathalie.

M^{me} GUFFON-FOUILHOX.- Bonjour à tous. Effectivement, j'ai un lien d'intérêt puisque j'ai fait partie du développement clinique, et en particulier chez des patients dans la phase pédiatrique. Les deux phases ont commencé à peu près en même temps, la phase pédiatrique, un peu avant la phase adulte.

C'est une phase en ouverte puisque l'objectif principal était la *safety*. 20 enfants ont été inclus. Ils étaient inclus avec une stratification par âge. On a commencé par les plus vieux et quand la *safety* était avérée chez eux, on est descendu en groupe d'âge, pour arriver jusqu'à des patients de moins de 6 ans. Il y a eu les deux types de formes chroniques inclus, à la fois des types B et des types AB. Il y avait, comme pour l'adulte, une période d'escalade de doses. Tous les enfants sont arrivés dans la période à 3 milligrammes/kilo tous les 15 jours. L'étude a continué. Ils ont rejoint une étude de long terme où il y avait les patients adultes de la phase AB, mais ils ont continué à être évalués séparément. Les plus vieux, cela fait maintenant cinq ans qu'ils sont sous traitement. Maintenant, depuis l'AMM, ils sont dans un autre système qui s'appelle PTA.

Globalement, la tolérance a été bonne dans la population pédiatrique. Il y a eu un seul effet indésirable grave chez un petit de 17 mois qui a fait une réaction anaphylactique avec des IgE et qui a dû être arrêté en traitement. Il a été réinitialisé avec un protocole d'administration très lent et très progressif. Il a pu finalement atteindre les 3 milligrammes/kilo tous les 15 jours et bénéficier du traitement avec une réponse similaire aux autres.

De la même façon que chez les adultes, on a une bonne efficacité sur la réduction du volume splénique. La réduction du volume splénique est importante parce que les études ont bien montré qu'il y avait une corrélation entre le volume de la rate, en particulier quand on arrivait à la classification volume sévère et la mortalité. Plus le volume de la rate était élevé, plus la mortalité était jeune.

L'autre critère de mortalité est un diagnostic avec des symptômes chez les tout-petits, en particulier les moins de cinq ans, parce que dans cette population, on s'est rendu compte que l'évolutivité de la maladie était vraiment très rapide, et que l'espérance de vie était très limitée.

Dans la population pédiatrique, il n'y a pas de groupe *placebo*. La comparaison se fait par rapport aux résultats de l'inclusion. Sur le volume de la rate, il y a eu une diminution rapide dès six mois et plus importante à un an, avec une réduction moyenne de 49 % du volume de la rate.

Sur la thrombopénie, c'était la même chose chez les adultes. Les enfants avaient très peu de thrombopénies au départ, et les adultes aussi. Il y a eu une augmentation du taux de plaquettes au cours du temps. Ils sont tous normaux, mais ils ne portaient pas d'un déficit très important. Par contre, dans les données de vraie vie, en particulier, un patient en Allemagne avait 27 plaquettes au moment où il a débuté les traitements. C'est une forme très sévère, c'est un petit qui avait 8 ans. A dix mois de traitement, il a des plaquettes normales, ils ne saignent plus alors qu'il avait eu deux interventions pour saignement. Quand elles sont importantes, cela marche. Mais dans la population qui était incluse, avec les critères d'inclusion, ils n'avaient pas de thrombopénie sévère.

Ici, c'est la réduction du volume hépatique. Le foie, c'est la deuxième cause de mortalité de la maladie. La première cause, c'est l'atteinte pulmonaire, deuxième cause, c'est l'atteinte hépatique, l'évolution se faisant vers la cirrhose, la fibrose et l'insuffisance hépatocellulaire, qui peuvent nécessiter des transplantations hépatiques. L'évolution du foie est aussi un paramètre important à suivre.

Dans la population pédiatrique, on a une évolution un peu meilleure et un peu plus rapide que dans la population adulte, avec une diminution significative dès la 26^{ème} semaine et à un an de traitement, une diminution d'environ 41 % du volume du foie. Les enfants avaient une cytolysé hépatique. Quand ils ont commencé le traitement, tous ont un bilan hépatique qui s'est normalisé.

Concernant ces patients, vous savez qu'ils ont tous une dyslipidémie athérogène sévère, qui s'accroît avec le temps, avec une hypertriglycéridémie qui augmente, un cholestérol qui augmente et un ratio très mauvais en termes de bon et mauvais cholestérol, puisqu'ils ont un cholestérol HDL effondré qui peut être un moyen de faire le diagnostic, ou en tous les cas de penser à la maladie et un cholestérol HDL élevé. Le profil lipidique des enfants, pour la grande majorité, s'est normalisé dès un an de traitement et à deux ans de traitement, les 20 enfants ont un profil lipidique normal.

L'évaluation pulmonaire a été faite de deux façons. C'est une neuropathie interstitielle évolutive. Un moyen de l'avoir, c'est l'imagerie, mais on sait qu'il n'y a pas de corrélation franche entre la gravité de la pneumopathie interstitielle et la symptomatologie clinique. Pendant un certain temps, cela peut être très impressionnant au niveau radiologique et scanner. Finalement, sur ceux qui sont capables de le faire, la DLCo tient le coup, et d'un seul coup, elle va chuter et cela va devenir très compliqué avec une oxygène-dépendance.

Chez les enfants, la DLCo, c'est quelque chose qui est compliqué à réaliser. Il faut avoir plus de 6 ans et il faut être bien coopératif. Ce qui fait qu'au départ, il y a eu neuf enfants capables de faire cette exploration de façon correcte, interprétable et de bonne qualité. Ces neuf enfants avaient une atteinte pulmonaire, une répercussion de leur neuropathie interstitielle, et sur cette population, l'amélioration à un an est un peu plus rapide et un peu meilleure chez les adultes, puisqu'ils se sont améliorés de 33 %.

Après, je vous avais mis une diapositive où l'on voyait les neuf enfants. Jusqu'à deux ans d'évolution, ce qu'on voit, c'est que tous les patients se sont améliorés et qu'un patient n'a plus de DLCo et s'est complètement normalisé. L'efficacité se maintient dans le temps et le p à deux ans est devenu inférieur à 0,001.

Là, c'est juste pour vous montrer les données à long terme. Finalement, on a tout de même des données longues puisque pour les cinq patients de la phase Ib, ils sont entre 6,5 ans et 7,5 ans de traitement. Cela montre chez les enfants à deux ans : la DLCo +47 %, le volume de la rate -61 %, le volume du foie -49 %. Chez les enfants, il y a un truc formidable de cette enzymothérapie, c'est que les enfants, tous ceux qui ont des formes nécessitant un traitement ont une atteinte de la croissance staturo-pondérale avec un arrêt de la croissance, une cassure, un retard pubertaire. On essaye de leur donner des hormones pour stimuler la croissance. Malgré tout, on n'y arrive pas bien. Ils sont tout « *rachétique* ». On a eu la surprise, puisqu'un des critères d'inclusion était qu'ils aient une répercussion sur la taille, d'avoir une

augmentation de +0,5 DS à un an de traitement et +8,17 DS à deux ans de traitement, et cela continue pour les plus vieux. Il y a vraiment une efficacité. Probablement, ils sont mieux sur le plan général. Ils ont un volume foie-rate qui a diminué. Ils s'alimentent mieux, ils n'ont plus de diarrhées, donc ils absorbent mieux. Mais en tous les cas, cela a donné de très bons résultats là-dessus.

Pour moi, la tolérance est bonne chez l'enfant et chez l'adulte. C'est vraiment une enzymothérapie qui a une très bonne efficacité. On se retrouve avec une enzymothérapie aussi efficace, voire plus efficace que celle que l'on a dans la maladie de Gaucher. Elle réduit le volume splénique et corrélé à la mortalité. Elle améliore la DLCo. Dans les données de vraie vie, il y a un patient qui était en attente de transplantation pulmonaire très évoluée. *A priori*, on se disait que cela ne marcherait pas. Il a pu sortir de la liste de transplantation. Normalisation du profil lipidique athérogène, normalisation du bilan hépatique, dès six mois de traitement. Chez l'enfant : l'amélioration de la croissance staturo-pondérale. L'important, c'est que l'amélioration continue dans le temps. L'espoir, c'est que ces enfants que nous avons traités puissent mener une vie normale à l'âge adulte.

C'est juste deux courbes de croissance. La courbe de Tristan, vous entendez peut-être en ce moment, sur les réseaux sociaux, on a l'impression qu'une baguette magique lui est tombée dessus, puisqu'il appelle cela le suivi médical. Mais ce jeune homme est rentré dans l'étude dans les premiers, il a cinq ans de traitements, un diagnostic tôt, une forme sévère, diagnostic avant 2 ans, oxygénothérapie 15 heures par jour à 8 ans, gastrostomie avec alimentation entérale à 11 ans, traitement hormonal substitutif pour essayer de lui faire prendre de la taille, puis scolarité, à ce moment-là, adoptée : il faisait sa seconde en deux ans parce qu'il était trop fatigable. Inclus dans le protocole, il a atteint sa taille cible. Il vient d'avoir son master en école de commerce. Il a une vie normale.

La deuxième, c'est une petite, un type AB que j'ai inclus en pensant que c'était un type B parce qu'elle était petite, mais malheureusement, elle a évolué vers des difficultés scolaires. Le milieu sociofamilial est très mauvais, mais également une très bonne réponse clinique c'est une forme très grave, diagnostiquée à 2 mois, avec une bonne évolution sur le plan des paramètres viscéraux, une normalisation de son foie et de sa rate, et une croissance qui est devenue tout à fait celle qu'elle aurait dû avoir sans maladie.

La dernière c'est une donnée de vraie vie. C'est une petite, la première ATU accordée en mai 2020 chez une petite fille qui avait deux ans au moment de l'instauration du traitement, qui avait été diagnostiquée cinq mois avant, avec une forme extrêmement rapidement évolutive et qui était très fatigable. Elle avait une cytolyse et une hépato-splénomégalie qui flambait à grosse vitesse. Après deux ans de traitement, c'est une petite fille dont personne ne peut dire qu'elle est malade avec la contrainte d'avoir une perfusion tous les 15 jours.

Globalement, c'est tout ce que je voulais dire.

M. COCHAT, Président. - Merci beaucoup Nathalie. J'ai une petite question. J'ai bien compris la différence adultes/enfants. Dans l'effectif pédiatrique dont tu nous as parlé, peut-on considérer que l'initiation précoce du traitement donne de manière évidente de meilleurs résultats ? En gros, y a-t-il une corrélation entre l'âge de début et la quantité d'effets ?

M^{me} GUFFON-FOUILHOUX.- Je dirais oui et non. Oui, parce qu'on agit sur la surcharge, et que j'ai mis au traitement, dans le cadre de la vraie vie, des patients diagnostiqués à 5 ans, qui ont 50 ans, qui ont une DLCo inférieure à 30, qui ont besoin d'oxygène, qui sont épuisés. Ils ont une grande amélioration, mais cela va prendre plus de temps et probablement que je n'améliorerai pas tout. Parce qu'une certaine fibrose s'est installée, certaines modifications tissulaires sont installées, qu'on ne peut pas voir comme cela. Mais on s'attend effectivement intuitivement à ce que, plus on va commencer tôt le traitement, et il ne s'agit pas de commencer chez tout le monde, on apprendra, mais il y aura probablement un moment où il faudra qu'on y aille, et pas seulement qu'on surveille. Parce qu'on va peut-être définir les traitements, les bonnes choses, comme on l'a fait pour le Gaucher dans les années à venir.

C'est-à-dire qu'on ne peut pas traiter tout le monde parce que c'est contraignant. Il faut absolument que les gens soient bien suivis, et il faut absolument qu'effectivement dans l'avenir, une DLCo qui baisse, un enfant qui ne grandit pas, des mutations prédictives d'une forme extrêmement sévère, un petit diagnostiqué à quelques mois ou quelques années de vie sur des symptômes, bien sûr, pas sur du diagnostic systématique, va avoir une forme très grave. Si on veut lui rendre vraiment service, il faudra qu'on ait le courage de l'initier suffisamment tôt, mais là, on va forcément initier des patients. Quand je vous dis la pré-transplantation, globalement, personne n'avait trop envie d'initier tout de même. Il faut être honnête en se disant, mais si ça ne va pas, de toute façon, on va dans le mur. Finalement, la surprise, c'est que son poumon a répondu.

On va apprendre, mais comme le Gaucher, au début, on en a qui sont morts en mettant de l'enzymothérapie, parce qu'ils avaient des cirrhoses très avancées, parce qu'ils avaient de la HTAP, et les premières années, cela s'est passé comme ça. Je pense qu'on n'a pas le droit aujourd'hui de dire qu'on ne va pas donner à quelqu'un parce qu'il est trop grave, et on a l'obligation de suivre régulièrement les patients, et de se définir des critères pour commencer le traitement. On ne le commencera pas sur quelqu'un qui n'a pas de répercussion, qui a une grosse splénopathie...

J'ai un monsieur qui a une rate à 25 fois la normale. Il a une DLCo normale, il bosse, il ne se plaint de rien. Il m'a dit : OK, je viens tous les ans, on fait le bilan. Dès que sa DLCo va baisser, je le mettrai sous traitement. Ou s'il me fait un truc grave, il n'a pas beaucoup de plaquettes, je le mettrai sous traitement. Après ils vont être suivis dans des centres, ils doivent être bilantés, et les gens doivent faire les choses correctement. Mais le traitement en lui-même, c'est la deuxième enzymothérapie magique pour moi.

M. COCHAT, Président.- OK. Il y a d'autres questions. Michel Clanet.

M. CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie de votre présentation. Je voudrais revenir sur les cas que vous appelez AB, en particulier sur les manifestations neurologiques. Je voudrais vous poser deux questions. Premièrement, quelles sont les manifestations neurologiques de ces patients ? Deuxièmement, pensez-vous qu'en les traitant tôt, on pourrait avoir un impact sur les manifestations ?

M^{me} GUFFON-FOUILHOUX.- D'abord, sur les manifestations, il faut bien comprendre que hormis génotype prédictif, un type AB est un type B jusqu'au jour où il va avoir quelque chose de neurologique. Quelque chose de neurologique qui peut être très léger, cela peut-être des

troubles d'apprentissage. Vous allez dire qu'il faut les déterminer. Cela peut-être un déficit cognitif, DGA modéré, cela peut être des troubles de l'équilibre avec une ataxie, cela peut être une neuropathie périphérique, cela peut être chez certains adultes, des troubles psychiatriques qui vont apparaître à l'âge adulte. Cela reste des choses à la fois très hétérogènes et dans l'ensemble, assez modérées.

On stratifie les choses comme cela, la vraie vie est un peu différente, mais on a forcément des patients qui vont être un peu *borderline* avec un type A qui vont être un peu plus sévères, et on va avoir des patients qui sont un peu *borderline* avec un type B, qui sont quasi asymptomatiques sur le plan neurologique.

Pour la deuxième question, je dirais qu'un enfant ou une personne, souvent, on les diagnostique aussi avec une atteinte viscérale un peu plus sévère, souvent on les diagnostique un peu plus tôt. Mais quelqu'un qui a des marqueurs génétiques prédictifs d'une évolution vers un type AB, pour moi, à soi tout seul, c'est une indication de mise au traitement.

Ensuite, je pense qu'on aura une efficacité sur le plan neurologique, de la même façon qu'on l'a dans le type de Gaucher, type 3. On peut faire exactement la même analogie : dans le Gaucher, type 3, on met des doses plus importantes chez les patients qui sont prédictifs de type 3 ou qui ont ce type 3, on va jusqu'à 120 au lieu de 60. Là, je ne sais pas : 3 milligrammes/kilo tous les 15 jours, c'est une dose relativement importante. Pour l'instant, je ne pense pas que personne n'ait envie de mettre plus, mais dans l'avenir, peut-être que cela viendra. En tous les cas, c'est sûr que les types AB doivent être traités. Les types A ne doivent pas être traités. Les types AB doivent être traités, c'est sûr.

M. COCHAT, Président. - Merci. Jean-Christophe, merci.

M. MERCIER, membre de la CT. - Merci beaucoup pour votre présentation qui a été très claire et qui a essayé de répondre à l'une des questions. Puisque l'on demande une ASMR de niveau II, il conviendrait qu'il y ait une démonstration sur la mortalité ou la morbidité. Immédiatement, le parallèle a été fait pour moi, qui a évalué la trithérapie dans la mucoviscidose. Non seulement il y avait une amélioration du bien-être de ces patients, mais il y avait une réduction très significative, sur deux ans, du nombre de transplantations pulmonaires pour mucoviscidose.

Peut-on imaginer que dans le cadre de la maladie de Niemann-Pick de type B, il y a une amélioration significative du poumon au point de ne plus envisager de transplantation pulmonaire ? Vous avez dit à plusieurs reprises que le volume de la rate était lié à la mortalité. Est-ce pas le lien de la thrombopénie, de l'igaspénie ? Est-ce par le lien du fait que ces grosses rates sont susceptibles d'être traumatisables et finalement d'hémorragie ? Quel est le lien en quelque sorte ? J'ai lu aussi qu'il y avait un lien entre le volume de la rate et le volume hépatique, donc tout est lié en quelque sorte.

On serait conforté pour attribuer une ASMR demandée de type II, si vous nous ajoutiez quelque chose sur le fait qu'effectivement, cela diminue de façon significative la mortalité à long terme, comme cela a été le cas par les mucoviscidoses.

M^{me} GUFFON-FOUILHOX.- Le volume de la rate est corrélé à l'atteinte pulmonaire et à l'évolution vers la cirrhose. Ce n'est pas par saignement. Les deux premières causes de mortalité, c'est l'atteinte hépatique à parts égales et l'atteinte respiratoire, les saignements...

M. MERCIER, membre de la CT.- La splénomégalie est-elle un reflet de l'hypertension portale, donc disons d'un état pré-cirrhotique ? Ou au contraire, cela évolue-t-il par son propre compte ?

M^{me} GUFFON-FOUILHOX.- Elle évolue pour son propre compte, c'est souvent le premier symptôme. Elle évolue pour son propre compte, mais on sait qu'il ne faut pas l'enlever. Si on l'enlève, on va aggraver l'atteinte pulmonaire et on va aggraver l'atteinte hépatique. C'est vraiment une maladie qui est une contre-indication à la splénectomie. Après, cela trompe, il n'y a pas le choix, mais normalement, c'est une contre-indication à la splénectomie.

Les études d'histoire naturelle, il y a une histoire naturelle qui a été conduite sur dix ans, qui a montré qu'il y avait une corrélation entre ceux qui avaient le plus gros volume de la rate, qui étaient aussi ceux qui avaient l'atteinte pulmonaire la plus sévère, qui avaient l'atteinte hépatique la plus sévère étaient aussi ceux qui mouraient plus. Dans ces différentes études, les causes de mortalité, c'est : respiratoire, hépatique aussi les manœuvres de transplantation, et beaucoup plus loin et beaucoup moins fréquentes, les saignements, alors que pourtant, certains ont des plaquettes très basses. Après, ils font attention. Mais il y a ce côté-là.

Au niveau de ce qu'on voit, ce qu'on a vu pour l'instant sur les atteintes pulmonaires et sur l'atteinte hépatique, on s'attend effectivement que si on n'est pas trop tard, parce que peut-être pour certains, on sera trop tard, on envisage tous, et je suis pas mal avec mes collègues internationaux, que l'on n'aura plus besoin de transplantation. C'est sûr, parce que je vous dis qu'il y en a même qui sont mis un peu en désespoir de cause, et qui sortent de la liste de transplantation. Honnêtement, je n'y croyais pas.

M. MERCIER, membre de la CT.- C'est ce qui a été le cas dans la mucoviscidose, mais c'est un mécanisme différent. Ce sont les bronchectasies qui abîment, via le cercle vicieux infection-inflammation. Là, il s'agit d'une pneumopathie interstitielle. Il faudrait demander à Serge Kouzan, qui est un pneumologue, la différence entre les deux.

Vous nous dites qu'il y a un patient qui était sur une liste de transplantation, qui, sous enzymothérapie, s'est améliorée au point de sortir, comme cela a été le cas de la mucoviscidose. Merci beaucoup pour vos explications.

M. COCHAT, Président.- Merci. Une dernière question et réponse.

M^{me} GUFFON-FOUILHOX.- Après, juste pour vous répondre, ils font aussi, en particulier les enfants, énormément d'infections, et sous enzymothérapie, on n'en a plus. Ils font énormément d'infections respiratoires en général, pas forcément que des pneumopathies, mais ils ont des formes sévères tout le temps, ce qui aggrave peut-être aussi les choses.

M. MERCIER, membre de la CT.- Merci.

M. COCHAT, Président.- Merci. Dernière question courte, et réponse courte, de Jean-Claude Daubert.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Bonjour. Je voulais revenir sur l'étude adulte, ASCEND. On est habitué dans ce type d'études, sur des maladies orphelines, avec des tout petits effectifs, à voir des randomisations un peu asymétriques. Mais là, j'ai été frappé par la différence sur l'âge, à l'inclusion dont la médiane est de 24 ans dans le groupe contrôle et de 35 ans dans le groupe expérimental. Vous nous avez expliqué que l'âge avait une influence sur le profil clinique et le profil évolutif de la maladie. Ces deux populations sont-elles réellement comparables ? Cette différence importante dans l'âge d'inclusion a-t-elle pu avoir une influence sur les résultats observés ?

M^{me} GUFFON-FOUILHOX.- L'âge est important pour un patient donné, et pour la sévérité de la maladie. Je disais, quand vous diagnostiquez un tout petit, généralement cela sent mauvais. Après, sur la population adulte, la différence se ferait en termes de gravité, plus vers ceux qui ont été diagnostiqués à l'âge pédiatrique, à l'âge de 5 ans, de 8 ans, ils sont forcément plus graves que ceux qui ont été diagnostiqués à l'âge de 20, 25 ou 28 ans, forcément, indépendamment de leur âge actuel.

L'autre chose, les deux groupes étaient relativement comparables, cela nous a assez fait râler en tant que cliniciens, parce que les critères d'inclusion étaient très stricts, justement pour avoir cette homogénéité, je pense. Du coup, on ne pouvait pas inclure dans ces phases, les patients trop graves. La pré-transplantation n'était pas possible. On ne pouvait pas inclure non plus l'autre versant de la maladie où les patients n'auraient eu moins d'atteintes cliniques. Avec les critères d'inclusion, ils ont un peu fermé le truc qui obligeait à ce que finalement, la population, quel que soit son âge d'inclusion, soit relativement homogène.

M. DAUBERT, membre de la CT.- Et que ce soit une sélection de patients relativement peu graves, parce qu'ils avaient survécu jusqu'à cet âge.

M^{me} GUFFON-FOUILHOX.- Non, parce qu'on imagine qu'on puisse avoir des patients ou qu'on a des patients de 70 ans qu'on ne traitera pas, parce que la maladie n'est pas suffisamment évoluée. En particulier, on a des mutations dans la population nord-africaine où l'évolutivité de la maladie est beaucoup moins rapide. Je pense qu'il ne faut pas raisonner par âge. Il faut raisonner par le patient lui-même, comment il a évolué. Au niveau de la symptomatologie clinique, il devait être obligatoirement suffisamment grave, obligatoirement. Ce n'est pas possible d'inclure des pas graves. Ils ne pouvaient pas inclure non plus des personnes tellement atteintes, déjà, ils n'auraient pas supporté les évaluations, mais indépendamment de cela, en grande insuffisance hépatocellulaire ou en grande insuffisance respiratoire sur lequel, *a priori*, avant de l'avoir tenté, on partait avec l'idée que c'était trop tard. Au final, ils n'ont pas mal fait, c'est vrai, on voudrait mettre tout le monde, mais cela ne marche pas.

M. COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci beaucoup, Nathalie, pour ta présentation et ta réponse à nos questions. Merci de te déconnecter pour qu'on puisse discuter et voter. Au revoir. Bonne journée.

(Nathalie Guffon-Fouilhox rejoint la séance.)

M. TRINH DUC, membre de la CT.- J'avais une question.

M. COCHAT, Président.- Pardon, de toute façon, on était hors temps, je ne t'aurais pas donné la parole. Je te la passe maintenant.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai bien compris, mais c'était surtout que je voulais poser une question par rapport à la taille de l'effet. On nous a parlé de pourcentages qui sont assez spectaculaires, mais je suis allé regarder sur l'Appendix de l'article pour voir un peu quelles étaient les valeurs absolues. Je me retourne vers Serge puisqu'on a parlé de la DLCo, l'insuffisance respiratoire. A la *baseline*, je parle de la population qui avait le *placebo*, ils étaient à 48 %. Ils étaient dans la phase, plus de 60 %, ça va, entre 48 et 60, c'est modéré à sévère, et inférieur à 60, c'est très sévère. Je rappelle qu'ils sont à 48 et 49 % A 52 semaines, le groupe *placebo* est resté à 49 % et le groupe traité est passé à 59 %. C'est-à-dire qu'il n'a même pas changé de catégorie. Cela fait un pourcentage qui peut paraître important, mais en termes de bénéfices, il y a dix points, on reste dans cette catégorie. On ne sait pas du tout si finalement ils étaient déjà oxygène-requérant, mais je ne sais pas s'il y avait une DLCo, entre 49 et 50, on est oxygène-requérant, je ne crois pas. Je dis cela par rapport à l'ASMR qui est revendiquée.

Je prends le deuxième exemple, c'était par rapport au volume de la rate. Le volume de la rate, je ne connais pas l'unité, donc c'est difficile. Je vous donne simplement les chiffres bruts. A la *baseline*, elle était à 11. Elle est restée à 11 chez les patients *placebo*, et elle est passée à 7 chez les patients sous traitement. Ce que je veux dire, c'est que la taille après un an ne me paraît pas aussi spectaculaire et j'aurais aimé avoir son avis là-dessus.

M. COCHAT, Président.- Etienne.

M. LENGLINE, Vice-Président.- C'est peut-être pour compléter, parce que j'avais à peu près la même remarque. Je m'interrogeais sur le fait que finalement, dans l'étude randomisée, ce qu'on peut féliciter tout de même pour une maladie rare, d'avoir pu faire une étude randomisée, le premier critère de jugement hiérarchique qui a une pertinence clinique, sur la qualité de vie, je dis que c'était le score de fatigue, il n'y avait vraiment aucune différence. C'est vrai qu'on peut tout de même se demander quelle est la pertinence clinique des mesures qui ont été faites. En effet, le volume de la rate, l'unité, par rapport à un volume normal de la rate, c'est vrai que s'il y a une rate qui mesure sept fois la normale...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- (Inaudible 0.08.44 audio 6).

M. LENGLINE, Vice-Président.- Je pense qu'ils avaient onze fois un volume de rate normale par rapport à leur taille, ou leur âge.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est le pourcentage du multiple de la valeur normale.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Passer d'une rate qui fait onze fois la normale à une rate qui fait sept fois la normale, c'est vrai qu'on peut s'interroger. C'est sûr qu'il y a l'air d'avoir un effet clinique, mais je trouve que c'est difficile avec les données qu'on a, de mesurer la quantité d'effets cliniquement pertinents pour les malades.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Du coup, la dernière question que je pose, c'est ne faut-il pas séparer les enfants des adultes ?

M. COCHAT, Président.- Cela pourrait être une piste, en effet. Dans les données enfant, je te rappelle qu'elle montrait une réduction de taille de la rate de presque 50 %. L'autre élément sur lequel je me permets de revenir en tant que pédiatre, c'est l'impact positif sur la croissance qu'a un marqueur d'état général, le meilleur qui soit en pédiatrie. Je trouve que c'est une bonne façon d'exprimer toutes les améliorations possibles qui viennent à la fois du foie, de la rate et du poumon.

M. TRINH DUC, membre de la CT.- Mais les exemples qu'elle a donnés, ils avaient des hormones de croissance en complément tout de même.

M. COCHAT, Président.- Ils n'avaient pas fait d'effet. Non sur les courbes qu'elle a montrées, si tu voyais le début du traitement par hormone de croissance, cela n'avait pas d'impact sur la vitesse de croissance.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Elle disait les hormones qu'ils recevaient ne faisaient rien.

Une intervenante.- Chez les enfants, ce sont des critères exploratoires. Je parle sous le contrôle du chef de projet.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord.

M^{me} BASSE, membre de la CT.- C'était juste pour revenir. Pour moi, plus 10 points, comme tu le disais, Albert, ce sont les moyennes. Il y en a tout de même plus, d'autres qui ont eu moins.

Peut-être qu'ils ne changent pas de catégorie, je ne sais pas ce qu'en pense Serge, mais améliorer la DLCo de 10 points, cela me paraît tout de même intéressant cliniquement.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Le problème, c'est qu'on a des données anecdotiques et on ne sait pas si tout le monde est répondeur. Ceci dit, pour répondre à ta question, une amélioration de 10 points en pourcentage de DLCo, c'est une amélioration extrêmement significative. Ceci dit...

M. TRINH DUC, membre de la CT.- La significativité, Serge, on le sait, ils l'ont obtenu... je parle de pertinence clinique.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je corrige, c'est pertinent cliniquement de débaucher une pente ascendante et de passer par exemple de 40 à 50 %. On peut toujours espérer qu'après cela va devenir 60 %, etc. Sachant qu'il y a une déconnexion majeure entre un chiffre de DLCo et le retentissement clinique. Quand on fait un bilan de pneumopathie interstitielle, il y a, à part la morphologie du scanner, la DLCo, il y a aussi les tests à l'effort. Ce sont les tests à l'effort qui sont les plus pertinents. Il y a des gens qui peuvent encore avoir un test à l'effort normal avec une DLCo à 40 %.

J'ai l'impression que dans ce dossier, on a un certain nombre de marqueurs de substitution, la rate, etc., la DLCo. Ce que je n'arrive pas bien à saisir, personnellement, c'est si les cas qu'elle a présentés sur ses diapositives ce sont les meilleurs cas possibles ? Quel est le pourcentage

de ce meilleur cas possible ? Ou est-ce la norme ? Parce que quand on prend, par exemple, la mucoviscidose, la norme était extrêmement favorable pour quasiment tout le monde.

Voilà pour répondre à ces questions.

M. COCHAT, Président.- Je crois que ce sont les cas les plus exemplaires, c'est sûr. Mais ils sont eux-mêmes spectaculaires, c'est vrai.

Jean-Christophe et Hugues, ensuite on termine. Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT.- Oui, vous venez de soulever la question que j'avais posée. C'est-à-dire est-on dans un cas similaire à celui de la mucoviscidose, comme vient de le dire Serge, où l'ensemble des patients ou la majorité des patients ont été améliorés de façon significative, avec des indices de qualité de vie, avec une réduction significative du nombre de transplantations pour mucoviscidose dans les deux dernières années ? Là, on a l'impression qu'il y a les prémices, mais il y a une dissociation entre un questionnaire de qualité de vie qui n'a pas montré d'amélioration significative et deux ou trois cas cliniques. Je suis très sensible, en tant que pédiatre comme Pierre Cochat, au fait de la normalisation de la courbe de croissance. Mais ce sont des cas individuels. La normalisation de la courbe de croissance est vraiment un impact considérable. Pour grandir, il faut être bien. Est-on dans la même situation ? Faut-il valoriser pareil que le KAFTRIO ou le TRIKAFTA ? C'est-à-dire la question que je me pose depuis, la question qui me lancine. Je ne sais pas comment vous réagissez.

M. COCHAT, Président.- Je suis de ton avis. C'est vrai que la robustesse de démonstration n'est tout de même pas celle que l'on avait pour la mucoviscidose au niveau de la morbidité et de la mortalité, à la fois en effectifs et en quantité d'effets. On peut s'approcher d'une comparaison, mais pas vraiment à mon avis, faire la comparaison.

M. NIAUDET, membre de la CT.- A-t-on des données de croissance sur l'ensemble de ces enfants ? Elle nous a montré deux observations assez spectaculaires, mais est-ce vrai pour tous ?

M. COCHAT, Président.- On a des données globales de croissance.

Un intervenant.- C'est 1 %, c'est ça ?

M. COCHAT, Président.- Global moyen.

Un chef de projet pour la HAS.- On a le Z-score moyen.

M. COCHAT, Président.- Il y avait une dernière question de Hugues.

M. BLONDON, membre de la CT.- Cette pathologie, notamment dans la forme pédiatrique, est une pathologie d'évolution potentiellement fatale. *A priori*, il n'y a pas eu de décès chez les patients traités dans la période d'observation, mais cela manque tout de même d'une comparaison au moins indirecte par rapport à une série historique, ou par rapport à l'évolution spontanée telle qu'elle est connue pour se faire une idée plus précise de l'amélioration de la mortalité potentielle.

M. COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi. On ne l'a pas dans les données disponibles.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Les expertises sont très élevées.

M. COCHAT, Président.- Tu peux mettre ton micro, Sylvie ?

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Pour tous les critères de jugement, si vous regardez les valeurs des écarts-types par rapport aux moyennes qui sont données, c'est souvent supérieur à la moitié de la moyenne. Cela veut dire que tout de même, effectivement, tout le monde n'a pas une réduction du volume du foie ou de la rate aussi élevée que les exemples que nous a montrés chez l'enfant.

M. COCHAT, Président.- OK. Michel Clanet a trouvé 0,56 SDS Z-score +0,56. Mais je n'ai pas l'écart-type, par contre.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est dans le rapport de...

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Si, l'écart-type, c'est 0,5 pour une valeur moyenne de 1 de variation. C'est page 24 sur le pic.

M. LENGLINE, Vice-Président.- Le Z-score de la taille.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Oui.

M. COCHAT, Président.- OK, +1, avec plus ou moins 0,5 ce qui est beaucoup. Franchement, si c'est +1, plus ou moins 0,5, c'est énorme.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Dans l'article ils disent que l'amélioration chez 15 patients est restée identique chez 4. Cela va de -0,71 à +1,43.

M. COCHAT, Président.- Oui, donc la moyenne à l'écart-type ?

M. NIAUDET, membre de la CT.- Ils ne disent pas.

M. COCHAT, Président.- Là, c'est exploratoire. Il faut tout de même en rester au fait que toutes les données pédiatriques qu'on a sont exploratoires.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, c'est bien cela ? Les données d'efficacité pédiatrique sont exploratoires, autant dans l'étude d'extension que dans l'étude ASCEND Ped.

M. COCHAT, Président.- Tout à fait. On peut effectivement spéculer sur le fait que l'amélioration s'étant poursuivie entre six mois et un an, elle pourra se poursuivre après. Mais on n'a pas les données pour le dire. C'est vrai chez adulte aussi.

M. MERCIER, membre de la CT.- Symptomatique aussi. Cela a été publié dans le *Genetics medicine, impact factor 8* et non pas dans le *New England*. Il y a peut-être tout de même dans la qualité de la démonstration des fragilités.

M. COCHAT, Président.- C'est un critère que je ne sais pas si on peut le retenir.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je ne crois pas. Je ne connaissais même pas ce journal.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est un essai de phase I, II, non comparatif sans hypothèse aucune, donc sans contrôle de rien, avec des biais de sélection potentielle dans les inclusions dans les incus.

M. MERCIER, membre de la CT.- Cela nous pose question pour l'évaluation du dossier entrant une ASMR II et III.

M. COCHAT, Président.- C'est la question à laquelle on va devoir répondre maintenant et je propose qu'on vote sur SMR, ASMR et il y a une demande d'ISP aussi, donc ISP, SMR, ASMR. Stéphanie, je te passe la main. ASMR dans la stratégie, oui, il n'y a pas de comparatif.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

ISP : 13

Pas d'ISP : 9

SMR important : 22

ASMR III : 22

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a eu 13 voix favorables pour les SP, 9 voix contre. Il y a eu 22 voix pour important, et 22 voix pour ASMR III.

M. COCHAT, Président.- Pour répondre à Jean-Christophe, pour la maladie rare, l'ISP correspond à une gravité importante, c'est-à-dire impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie, et amélioration.

Un intervenant.- C'est possible, mais ce n'est pas démontrer.

M. COCHAT, Président.- Exact. C'est l'amélioration importante dans le parcours de santé et/ou de vie sans dégradation de la morbi-mortalité, parce que le besoin est non ouvert. C'est et/ou, c'est pour cela que personnellement, j'ai voté un ISP.

Très bien. Merci beaucoup.

Index

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

igaspénie9

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