



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 décembre 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. UPSTAZA 2,8 x 1011 génomes de vecteur/0,5 mL (AADC) (Eladocagene exuparvovec) (CT-19946) Examen Inscription (CT) / UPSTAZA (CT AP-140) Examen Post-AMM - Première demande

M. COCHAT, Président.- Notre experte est là, on la fait rentrer, et on va continuer.

(Marie-Aude SPITZ rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Madame Spitz. On va voir le dossier UPSTAZA à la fois sous l'angle du droit commun et sous l'angle accès précoce post-AMM. Il va nous être présenté par notre chef de projet, ensuite, on vous passera la parole.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier. Il n'y a pas de déport. Concernant les liens du Docteur Spitz, il n'a pas été identifié de lien susceptible de la placer en situation de conflit d'intérêts.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez la demande d'inscription et d'accès précoce post-AMM d'UPSTAZA à base d'eladocagene exuparvovec en solution pour perfusion. Ce médicament est un médicament de thérapie génique qui exprime l'enzyme déficiente de la maladie, et qui est basé sur un virus adéno-associé de sérotype 2. L'administration de ce médicament nécessite un geste neurochirurgical, à savoir une administration par injection intracérébrale bilatérale, au niveau des putamens. Cela se fait en une seule opération, sans réinjection par la suite.

C'est une demande d'inscription sur la liste hospitalière, puisque c'est un médicament réservé à l'usage hospitalier.

L'indication de l'AMM, il s'agit du traitement des patients âgés de plus de 18 mois qui ont un diagnostic clinique, moléculaire et génétiquement confirmé de déficit en décarboxylase d'acide L-aminés aromatique. L'AMM prévoit de traiter uniquement les patients qui ont un phénotype sévère.

C'est une AMM sous circonstances exceptionnelles qui date de juillet 2022. Ce médicament a fait l'objet d'autorisations d'ATU nominatives, par la suite devenues accès compassionnel. Il y a eu des premières autorisations en novembre 2020. 4 patients à ce jour ont été traités en France et le laboratoire a fourni une analyse qui porte uniquement sur 3 patients.

La demande du laboratoire se situe dans le champ de l'AMM, à la fois pour la demande de droit commun et l'AP post-AMM. Pour la demande de droit commun, ils revendiquent un SMR important, une ASMR II dans la stratégie thérapeutique, un ISP et une place en tant que traitement de première intention. Ils considèrent que les quatre critères pour l'accès précoce post-AMM sont remplis, à savoir qu'il s'agit d'une maladie grave, rare et invalidante, qu'il n'existe pas de traitement approprié, que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et qu'il s'agit d'un médicament présumé innovant.

Un petit mot sur la stratégie thérapeutique actuelle, qui résulte d'un consensus de 2017 qui prévoit notamment l'administration de médicaments tels que les agonistes de la dopamine, les IMAO, la vitamine B6 et d'autres médicaments qui sont utilisés pour différentes prises en charge, les médicaments anticholinergiques, la mélatonine, les benzodiazépines.

Au niveau des données disponibles, il y a trois études disponibles qui sont toutes sur le même modèle, à savoir des études non comparatives, monocentriques :

- Il y a une étude dans la colonne de gauche, la 1601. C'est une étude rétrospective qui est dite compassionnelle et supportive. Elle avait inclus 8 enfants âgés de 24 mois à un peu plus de 8 ans. Le suivi a duré 60 mois dans cette étude.
- La colonne du milieu, l'étude 010 est une étude prospective qui inclut 10 patients âgés de 21 mois à 8 ans et demi. Le suivi de cette étude était également de 60 mois.
- Une étude dans la colonne de droite, la 011, également prospective, a inclus 12 patients, dont 9 ont été traités à une dose supérieure à celle de l'AMM. Les patients dans l'étude étaient âgés de 19 mois à un peu moins de six ans. Cette étude avait un suivi de 12 mois.

Le critère de jugement principal était commun à ces trois études. Il s'agissait de l'échelle PDMS2, qui évaluait quatre étapes du développement moteur, à savoir :

- le maintien complet de la tête,
- la capacité à tenir assis sans assistance,
- la capacité à tenir debout avec assistance,
- la capacité à marcher avec assistance.

Vous avez les résultats de ces trois études qui sont légèrement différentes selon les études et la durée du suivi, mais je laisserai l'experte les commenter. Il y avait également dans le dossier une analyse groupée des études prospectives. Cette analyse groupée était demandée par l'EMA. Elle a porté sur 20 patients après 60 mois de suivi. C'est le même critère de jugement principal qui a été analysé, avec des résultats. 14 sur 20 enfants étaient capables de tenir la tête, 15 sur 20 étaient capables de tenir assis sans assistance, 6 enfants sur 20 étaient capables de tenir debout avec assistance, et 2 enfants sur 20 étaient capables de marcher avec assistance.

Dans les études cliniques, on n'a pas de résultat de qualité de vie.

Un mot sur la tolérance du médicament. Sur les 30 patients inclus dans les études, dont deux études avec un suivi plus long de 60 mois, l'événement indésirable qui ressortait très majoritairement était les dyskinésies. Il y avait également de la fièvre pour tous les patients. Il y a eu 4 décès rapportés, mais estimés comme étant non liés au traitement. Il y a également eu la détection d'anticorps anti-adénovirus, toutefois sans impact clinique établi avec la survenue de ces anticorps.

Le plan de développement. Comme il s'agit d'un médicament avec une AMM sous circonstances exceptionnelles, le laboratoire devra fournir annuellement des résultats d'une étude de suivi qui est prévue, qui continue à suivre les patients qui ont été inclus dans les trois études, avec un suivi long prévu de dix ans. Il y a également l'obligation de mettre en place un registre pour mieux caractériser le devenir des patients et les effets à long terme du médicament.

Pour cette expertise, j'ai fait appel à Marie-Aude Spitz et je vais lui laisser la parole.

M. COCHAT, Président.- C'est à vous, Madame Spitz.

M^{me} SPITZ.- Je vais commencer par un bref rappel de la pathologie. Le déficit en décarboxylase des acides L aminés aromatiques est une pathologie de la neurotransmission rare, avec une incidence qui est estimée 1 pour 118 000 naissances en Europe. Les symptômes débutent en général avant l'âge d'un an, parfois dès la période néonatale, et associent dans la majorité des cas une hypotonie, des troubles moteurs, dystonie et crises oculogyres, un retard de développement et des troubles dysautonomiques. Sont également décrits dans la pathologie d'autres symptômes comme des troubles du sommeil, apnées du sommeil, des troubles de l'humeur, des hypoglycémies, par exemple.

Le spectre phénotypique de la maladie s'est progressivement élargi, allant de la forme sévère classique à des formes plus modérées. Le phénotype sévère, qui concerne 70 à 80 % des patients avec déficit en AADC, est défini par un développement moteur absent ou limité et une dépendance totale.

Les complications de la maladie sont nombreuses et peuvent engager le pronostic vital : des complications infectieuses, notamment respiratoires, des complications orthopédiques, digestives, nutritionnelles, respiratoires avec recours possible à une ventilation invasive et la possibilité d'état de mal dystonique avec risque de rhabdomyolyse et de complications respiratoires.

Le pronostic dépend de la sévérité de la maladie, avec un risque de décès prématuré lors de la première décennie de vie chez les patients avec une forme sévère. Il s'agit d'une maladie grave à l'origine d'un polyhandicap dans les formes sévères pouvant engager le pronostic vital ayant un retentissement important sur la qualité de vie des patients et des aidants.

La prise en charge des patients est symptomatique, multidisciplinaire, faisant intervenir des équipes médicales paramédicales ainsi que les structures médico-sociales. Le traitement médicamenteux repose sur les recommandations internationales de prise en charge publiées en 2017 et réalisées par un groupe d'experts. En première intention, comme le disait le chef de projet, le recours aux agonistes dopaminergiques, aux inhibiteurs de la monoamine-oxydase et la vitamine B6 est préconisée. D'autres médicaments peuvent être envisagés selon les symptômes anticholinergiques, prise en charge de la dystonie, des troubles dysautonomiques et crises oculogyres, les benzodiazépines pour les accès dystoniques ou crises oculogyres intenses et/ou prolongées, la mélatonine par exemple pour les troupes du sommeil, ou encore les alpha adrénergiques pour la congestion nasale.

Il n'existe pas de comparateur pertinent, pas d'alternative thérapeutique actuelle, dans la mesure où il n'y a pas d'autres traitements actuellement de thérapie génique validés. A savoir, je ne l'avais pas mis dans mon rapport initial, mais un autre produit de thérapie génique, mais qui n'est pas commercialisé par PTC, est à laisser et utilisé par les Américains, dont la cible est différente puisqu'il s'agit de la substance noire, avec des résultats intéressants, mais préliminaires, qui sont rapportés dans une publication et concernent sept patients.

Il n'y a pas de data suffisantes à ce jour pour dire que c'est un produit ou une voie d'administration est plus bénéfique, avec une comparaison qui est difficile avec des populations génétiquement hétérogènes, peu d'effectifs, des data non suffisantes, les échelles d'évaluation différentes. Dans ce sens, un suivi commun avec des grilles d'évaluation commune des patients ayant bénéficié d'une thérapie génique est certainement nécessaire, avec des données collectées dans un registre international, et indépendant du laboratoire, pour pouvoir définir la meilleure cible pour un meilleur bénéfice du patient.

Il existe déjà un registre international avec un groupe de travail sur les retransmetteurs qui recouvre 25 pays, et ce registre pourrait y être attaché.

Les traitements médicamenteux recommandés, quant à eux, sont symptomatiques uniquement, contrairement à UPSTAZA, qui est un traitement étiologique de la maladie. Ces traitements ont un bénéfice très limité chez les patients avec phénotypes sévères et leur utilisation peut être limitée par l'apparition d'effets secondaires. On peut donc considérer que le besoin médical n'est pas couvert.

La population étudiée est représentative des malades vus en pratique, il s'agit effectivement de patients avec un phénotype sévère et les données de la littérature mettent en évidence que 70 à 80 % des patients atteints d'un déficit en AADC présentent un phénotype sévère. Il n'existe pas de corrélation génotype/phénotype évidente, si ce n'est que les patients homozygotes, pour le variant fondateur qu'on retrouve à Taïwan, ont tous une forme sévère, et le bénéfice du traitement est supposé indépendant du variant pathogène des décès, puisqu'on vient remplacer l'enzyme déficiente. On pourrait donc s'attendre à ce que les résultats soient extrapolables aux patients français.

Cependant tous les patients inclus dans ces études, sauf un, sont Taïwanais issus d'une population spécifique avec un *background* génétique commun. La question tout de même est peut-on vraiment extrapoler à notre population ? Par ailleurs, le patient le plus âgé ayant bénéficié de la thérapie génique dans les études est âgé de 8 ans et demi, avec un recul maximum de 60 mois. La question est peut-être : faut-il imposer un âge limite ou accepter une AMM sans limite d'âge ? Le recul est-il suffisant ?

Au vu de la sévérité de la maladie, de l'absence de traitement efficace, il semble acceptable d'extrapoler aux autres populations et d'autoriser une fenêtre plus large concernant l'âge.

Concernant la pertinence clinique des critères de jugement, les critères principaux ont été modifiés pour le critère clinique correspondant à l'atteinte des quatre étapes du développement moteur que sont : le contrôle de la tête, les capacités à tenir assis sans assistance, à tenir debout avec assistance et à marcher avec assistance. Le phénotype sévère

étant caractérisé par l'absence d'acquisition des jalons moteurs, la modification de ce critère est pertinente. Ce critère a l'avantage d'être commun à l'ensemble des échelles d'évaluation développementale ou motrice. Sachant qu'il n'y a pas d'échelle de score validée dans la pathologie actuellement.

Les critères secondaires associent d'autres paramètres des échelles de développement moteur, motricité globale et fine, développement cognitif du langage, des symptômes moteurs dystonies et crises oculogyres, qui sont des symptômes importants dans la maladie, gain pondéral et infections respiratoires. Ces critères ont un impact sur la morbi-mortalité, sur l'autonomie, la qualité de vie et les complications de la maladie et sont donc pertinents.

L'évaluation d'un certain nombre d'autres critères n'a pas été rapportée nécessaire sur les questionnaires échelles de qualité de vie, des données sur les traitements, y compris les traitements d'urgence, les hospitalisations, les données sur l'alimentation, support ventilatoire, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, qui sont également des symptômes prégnants dans la pathologie.

Comme toute maladie rare, la qualité méthodologique des études est limitée, et ne peut correspondre à celle d'essais cliniques effectuée sur de plus larges cohortes. Or la méthodologie se justifie par le fait qu'il s'agit d'une pathologie rare. Il n'y a pas de traitement de référence efficace à l'heure actuelle qui modifie l'évolution de la maladie dans les formes sévères, le mode d'administration, si une intervention neurochirurgicale et le fait que l'histoire naturelle de la maladie soit connue. Quoique nous n'ayons pas les informations sur la cohorte PTC.

Il s'agit d'une méthodologie dans ce contexte de maladie rare, dite dégradée, avec une étude non comparative des effectifs faibles et des données qui restent fragiles. Sur le plan statistique, la méthodologie tient compte de la multiplicité des tests pour les critères principaux.

La même astringence n'a pas été cependant jugée nécessaire pour les critères secondaires, et c'est bien précisé par le laboratoire. Ils sont plus là à titre descriptif. Il n'a pas été réalisé de hiérarchisation de ces critères. Le lien causal ne peut donc pas être assuré. Si la hiérarchisation des critères principaux est facile, parce qu'elle suit finalement une logique chronologique dans le développement moteur, celle des critères secondaires est certainement plus difficile. J'aurai une critique à faire aussi sur les données d'évolution qui ne sont pas très claires, dans les rapports.

Concernant la quantité d'effets observés, les résultats ont mis en évidence un bénéfice clinique important sur le plan moteur chez les patients qui n'auraient pas acquis les jalons moteurs sans traitement. Ces résultats, le bénéfice, ne sont cependant pas homogènes dans les différentes études. Cela peut s'expliquer peut-être par les âges différents des patients, peut-être par le *background* génétique. Les patients ont tous le variant fondateur, mais soit homozygote, soit hétérozygote, et on ne peut pas exclure finalement des sous-phénotypes parmi ces phénotypes sévères, en fonction du génotype. Probablement qu'il y a des facteurs modificateurs génétiques non connus qui peuvent intervenir, ou encore les facteurs environnementaux.

Sur le plan de la tolérance, il est rapporté à un bon profil de tolérance du produit. Certains effets secondaires sont attendus, comme les dyskinésies, du fait d'une hypersensibilité des récepteurs à la dopamine secondaire à un déficit en dopamine. Ces dyskinésies sont transitoires, et dans le cas où elles sont très invalidantes, une diminution des traitements par agonistes dopaminergiques ou utilisation d'antagonistes dopaminergiques permettent améliorer les symptômes.

Les autres effets attendus sont ceux liés à la procédure chirurgicale, fuite de LCR, infections, une exacerbation des symptômes de la maladie dans cette période périopératoire du fait de la chirurgie et de l'anesthésie. Certainement qu'une surveillance plus stricte que celle prévue pour le protocole est envisagée.

D'autres effets indésirables sont considérés comme potentiels : le risque d'immunogénicité. Il n'est pas noté de corrélation entre les anticorps et un impact sur l'efficacité et la tolérance. Cette immunogénicité serait limitée par l'administration intraparenchymateuse. Cela a un effet potentiellement grave et connu pour d'autres thérapies géniques qui sont actuellement en cours en neurologie et qui sont faites par voie intraveineuse.

Le risque de tumorigénicité ne peut totalement être exclu, mais le virus adéno-associé de type 2 a un profil d'innocuité connu. L'action ciblée d'injection directement dans le putamen limiterait ce risque.

Un autre risque est celui de la transmission à un tiers. Le traitement est considéré comme un organisme génétiquement modifié. Le risque d'excrétion est cependant considéré faible en raison de la distribution systémique limitée, et des précautions à prendre pendant 15 jours sont déterminées. Ces mesures, encore une fois, sont établies et connues pour d'autres thérapies géniques par voie intraveineuse.

Des études de suivi à long terme et des registres sont indispensables pour avoir un recul suffisant.

En conclusion, le traitement par UPSTAZA a un impact sur la morbi-mortalité, avec une diminution des complications attendues, dont certaines peuvent engager le pronostic vital.

L'impact sur l'organisation des soins est celui d'un allègement attendu des traitements médicamenteux, qui peuvent être à l'origine de potentiels effets secondaires. Une amélioration de la fonction motrice pourrait permettre un allègement des agonistes dopaminergiques, une amélioration de la dystonie, un allègement des anticholinergiques. Cela permettrait aussi un moindre recours au traitement d'urgence, à l'antibiothérapie, une diminution des hospitalisations et un moindre recours au sevrage, à la gastrostomie ou à la ventilation non invasive. Sur le plan de la qualité de vie, le bénéfice rapporté sur la dystonie et les crises oculogyres, qui sont source d'inconfort et de douleur, améliore certainement la qualité de vie des patients.

Une amélioration sur le plan cognitif de la communication permet aux patients de meilleures capacités d'interaction avec leurs pairs, l'amélioration de la motricité volontaire et l'acquisition de compétences motrice permet un certain degré d'autonomie une meilleure

installation des patients et évite les positions vicieuses sources de douleur et rétraction. La qualité de vie est certainement améliorée pour les patients, mais également pour les aidants.

Concernant la place du médicament, il s'agit du seul traitement étiologique validé à ce jour ayant une AMM. Il est à considérer comme traitement de première intention. Comme déjà évoqué, un registre indépendant du laboratoire est à considérer pour une durée relativement prolongée, au moins 15 ans, avec un recueil de données harmonieuses, rigoureuses pour définir la meilleure stratégie thérapeutique produit cible pour un meilleur bénéfice.

Parmi les recommandations particulières, une discussion pluridisciplinaire nationale avec des experts pour valider l'indication de la thérapie génique se fait actuellement. Et me semble nécessaire à poursuivre.

Certainement qu'une surveillance hospitalière plus stricte après le traitement, avec une hospitalisation pendant quelques jours du fait des risques liés à la procédure chirurgicale, des risques des troubles dysautonomiques/exacerbation des symptômes de la maladie est à envisager. Et la nécessité d'un suivi à long terme, avec déjà une étude de suivi sur dix ans et un registre international prévu par le laboratoire et certainement un registre indépendant nécessaire.

Deux diapositives sur la demande d'accès précoce. Le déficit en AADC est une maladie grave à l'origine d'un polyhandicap dans les formes sévères et de complications nombreuses que j'ai déjà citées, avec un risque de décès prématuré la première décennie de vie. C'est une maladie rare avec une incidence estimée à 1 pour 118 000 naissances en Europe. 140 cas sont publiés dans la littérature actuellement. La population cible prévalente serait au maximum de 6 patients et la population incidente serait au maximum de 1 à 2 nouveaux patients par an avec forme sévère. Il s'agit d'une maladie à l'origine de symptômes invalidants que j'ai déjà cités. Le phénotype sévère est défini par un développement moteur limité ou absent à une dépendance totale. La maladie est grave, rare et invalidante.

Le traitement peut être considéré comme innovant par son mode d'action. Il s'agit d'une thérapie génique. Or ces modalités d'administration intracérébrale directement dans la cible intra-putaminale, et pour la pathologie, puisque c'est le seul médicament validé, à ce jour, agissant sur le mécanisme étiologique.

Concernant la mise en œuvre du traitement, les patients avec les phénotypes sévères ont un risque important de complications et de décès prématurés. Le bénéfice moteur, la thérapie génique, est plus incertain chez les patients âgés, avec une incertitude sur la plasticité cérébrale restante, sur l'activation des voies dopaminergiques. Certains patients peuvent avoir un certain degré d'atrophie cérébrale. Ce n'est pas une maladie neurodégénérative. Il n'y a pas d'urgence absolue à mettre en œuvre le traitement, mais on peut considérer que le traitement ne peut être différé du fait du risque de complication de la maladie et de décès, et de chance et d'autonomie en cas du traitement retardé.

Merci.

M. COCHAT, Président.- Merci beaucoup pour vos réponses à toutes les questions, mais il y en a pas mal dans la liste. Michel Clanet, tout d'abord.

M. CLANET, Vice-Président.- Madame Spitz, d'abord, je tiens à vous remercier de votre présentation qui est extrêmement claire et qui pose effectivement les problèmes auxquels nous sommes confrontés dans ce contexte. Et dans un contexte plus général habituellement, puisque nous avons en face de nous une thérapeutique *a priori* innovante, avec un transgène dans une maladie qui est particulièrement grave et particulièrement rare. Nous sommes confrontés comme d'habitude à des données méthodologiquement limitées, avec une absence d'éléments comparatifs, une absence d'évaluation sur la durée. Il y a une difficulté particulière en plus dans ce contexte, puisqu'il y a une cible neurochirurgicale et qu'on introduit le transgène au sein du putamen.

Je voudrais revenir sur le sujet de la cible, puisque vous y avez fait allusion. On va se trouver très vraisemblablement dans les mois ou les deux ou trois ans qui viennent, je pense, confrontés à l'évaluation d'un autre transgène qui est fabriqué à Philadelphie aux États-Unis, avec une autre cible neurochirurgicale. Cette cible va être le locus niger, l'aire tegmentale ventrale.

J'ai tout de même été un peu impressionné par la qualité de la publication dans *Nature et Communication* de nos collègues américains Pearson avec non seulement un petit nombre de patients, mais bien étudiés, avec une échelle différente, avec des éléments pharmacologiques effectivement qui sont différents. Je ne reviens pas là-dessus, mais la question que je me pose, c'est que finalement, on va se trouver avec un package qui nous est proposé par le laboratoire là, qui est le transgène et une cible putaminale. On va se retrouver très vraisemblablement avec un autre transgène et une autre cible peut-être plus intéressante que la première, je n'en sais rien, mais c'est ce qui est soulevé par ces problèmes, dans un groupe de patients très rares. Comment ferons-nous pour savoir s'il y a une préférence à donner à l'un ou à l'autre ?

Cela pose le problème effectivement de savoir comment on va suivre l'ensemble de ces patients. En particulier, comment savoir si vous avez la capacité de mettre en place un registre qui soit un registre international, qui nous permette, qui vous permette, avec, je dirais, des échelles un peu communes, une façon d'évaluer les patients un peu commune, qui permette finalement d'identifier la meilleure façon d'aborder ce problème ?

M^{me} SPITZ.- Oui, tout à fait. C'est une question qui se pose. La rigueur de Tony Pearson est connue. C'est vrai que quand on voit son papier qui est très clair, très rigoureux, peut-être plus que les Taïwanais, cela questionne. Effectivement, c'est une autre piste. Pour l'instant, cela concerne une publication, peut-être qu'on n'a pas toutes les données et sept patients, avec des résultats préliminaires qui semblent intéressants. A savoir aussi qu'il y a, je l'avais mentionné dans mon rapport, une étude japonaise avec un autre produit encore, mais qui se fait également par voie intra-putaminale. Elle montre également de très beaux résultats.

La seule façon de trouver le meilleur bénéfice pour le patient, comme je le disais, c'est vraiment de pouvoir intégrer tous les patients avec thérapie génique, quelle que soit la cible, le produit dans un registre international et indépendant du laboratoire. Il existe à l'heure actuelle un registre international INTD, qui regroupe 25 pays. Il est piloté par Thomas

Soupleaden. Il pourrait être peut-être un point d'entrée à ce registre, avec une collecte de données rigoureuses, avec des échelles motrices, échelles cognitives, un certain nombre de données de qualité de vie, des échelles de qualité de vie de symptômes de la maladie. Notamment Tony Pearson par exemple, les crises oculogyres, qui sont un symptôme très invalidant de la maladie, a défini une échelle d'évaluation des crises oculogyres qui me semble aussi importante à mettre dans ce registre. Mais il est clair que pour pouvoir vraiment définir la meilleure des cibles et le produit, ce sera des données vraiment indépendantes du laboratoire et sur au moins 15 ans, voire plus, de recul, pour pouvoir définir ce qu'il y a de mieux pour le patient.

M. COCHAT, Président.- Merci. Serge Kouzan.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour Madame. J'avais deux types de questions. La première, je comprends que c'est un traitement local qui a une visée générale. Mon premier type de questions, c'est une sous-question, indépendamment de l'efficacité de la transfection génique au niveau local, quel est le pourcentage du spectre clinique qu'on s'attend à être amélioré quand on a ce traitement local ? C'est la première question.

La deuxième question, parmi les promesses de ce traitement génique, c'est important pour nous, pour la valorisation du dossier actuel, quelles sont les promesses qui ont été documentées ? J'ai vu qu'il y a des jalons neurologiques développementaux qui ont été documentés, mais par exemple, sur les complications infectieuses, etc., y a-t-il eu une documentation ?

M^{me} SPITZ.- Pour répondre à la deuxième question, ce sont des données plutôt descriptives dans l'étude. D'un point de vue méthodologique, il n'y a pas forcément grand-chose qui sort. Mais on a l'impression effectivement qu'il y a moins de complications infectieuses. On peut aussi lier cela au fait que finalement, les patients qui sont très hypotoniques ont un meilleur tonus. Le fait d'avoir une certaine autonomie, motrice, et ce meilleur tonus, va limiter aussi le risque de troubles de déglutition et de risques infectieux.

Il y a beaucoup de choses qui sont liées aussi au fait d'avoir ce développement moteur. On a moins de pneumopathies et d'inhalations, de complications infectieuses respiratoires chez les enfants. De manière générale, les enfants qui ont un polyhandicap avec des maladies neurologiques, le fait d'avoir un meilleur tonus, de pouvoir mieux installer va limiter les fausses routes. Le meilleur tonus va limiter peut-être les troubles de déglutition et donc les complications infectieuses.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Ma question, c'était : ont-ils documenté cela dans le dossier ? Y a-t-il eu un suivi sur un score de déglutition, un suivi sur les infections ?

M^{me} SPITZ.- Il y a les infections respiratoires avec le nombre d'infections trimestrielles, avec une diminution du nombre d'infections respiratoires trimestrielles chez ces patients.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Pour la première question, quel est le pourcentage du spectre d'événements cliniques que l'on peut modifier par un traitement local ?

M^{me} SPITZ.- Le pourcentage ?

Commission de Transparence

UPSTAZA 2,8 x 10¹¹ génomes de vecteur/0,5 mL (AADC) (Eladocagene exuparvovec) (CT-19946) Examen Inscription (CT) / UPSTAZA (CT_AP-140) Examen Post-AMM - Première demande

M. KOUZAN, membre de la CT.- L'injection dans le locus niger va-t-elle guérir la maladie ou non, cela ne suffit pas parce qu'il faudrait l'injecter ailleurs ?

M^{me} SPITZ.- On n'a pas assez de recul actuellement pour le dire. On voit certains patients qui ont finalement possibilité d'être debout avec appui un an et demi, deux ans après la maladie. Là, actuellement, on n'a pas assez de recul pour dire finalement, qu'attend-on pour chaque patient ? Encore une fois, c'est plutôt très hétérogène les résultats selon les patients. Qu'est-ce qui fait que tel patient, alors qu'ils ont la même mutation génétique, pourquoi ce patient, finalement, va rapidement pouvoir tenir assis ? Un autre va pouvoir au même moment tenir debout. Il y a un certain nombre de facteurs autres. Le registre nous aidera peut-être, avec vraiment un recul au moins de 15 ans pour savoir ce que sont devenus tous patients, et finalement, y a-t-il un effet plafond ou ces patients continuent-ils à progresser au fil des mois et des années ? Je ne sais pas si je réponds à votre question.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Oui, merci.

M. COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Castaigne.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- Bonjour. Merci pour votre présentation. J'ai peut-être mal suivi, mais il s'agit d'une injection, c'est dans le nuchal quatre injections, mais une fois. On ne peut pas répéter les années suivantes.

La deuxième chose que je me demandais, c'est avec un recul tout de même de 60 mois, cela fait cinq ans, à un âge où les enfants se développent tout de même très rapidement sur le plan neurologique. Les malades s'améliorent-ils au début ensuite, il n'y a pas d'amélioration, ou y a-t-il une amélioration continue ? Je n'arrive pas bien à comprendre ?

M^{me} SPITZ.- Les patients qui tiennent debout marchent sans aide, ont acquis les autres étapes du développement avant. Je trouve que ce n'est pas très clair, dans les résultats des Taïwanais le devenir de chaque patient. On nous dit : il y a tant et tant qui vont finalement marcher avec assistance à 60 mois, 3 patients sur les 20. Mais il y a eu des perdus de vue. On ne sait pas forcément lesquels. Je trouve que ce n'était pas très clair, mais on s'attend tout de même à ce que ces patients continuent effectivement à progresser. Mais c'est la question. Finalement, les patients qui à certains moments tiennent assis, après cinq ans, ce qui est possible aussi, cela peut être très lent, vont pouvoir acquérir la marche avec assistance ? Encore une fois, on n'a que des données pour l'instant qui sont insuffisantes et pas de recul suffisant.

M^{me} CASTAIGNE, membre de la CT.- OK, merci.

M. COCHAT, Président.- Merci. Sylvie Chevet.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Bonjour. Merci beaucoup, c'est très clair. J'avais une question sur l'hétérogénéité de la maladie et sur les enfants qui ont été inclus, en termes d'âge par rapport justement à ces étapes de développement. Dans l'histoire naturelle de la maladie, un enfant de 2 ans, de 8 ans, je vois même qu'après, dans les ATU, qu'il y a même eu des inclus qui ont 20 ans, cela veut-il dire qu'en absence de traitement, personne ne tient sa tête ? Ce sont des individus qui restent couchés en permanence, tous ?

M^{me} SPITZ.- Oui, c'est un polyhandicap sévère. Il y en a qui ont peut-être une tenue de tête partielle, mais sinon, la forme sévère est vraiment définie par le fait que ce sont des enfants qui n'ont aucune acquisition motrice. C'est vraiment un polyhandicap.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais là, c'est vraiment majeur. C'est-à-dire que ce sont des gens qui sont confinés. On ne parle pas du tout du retentissement psychique et intellectuel de cette maladie, ni de la mortalité, puisque l'espérance de vie... Vous avez parlé des complications liées au fait que si on est couché toute la journée, mais c'est mal décrit je trouve. Il y a tout de même quatre décès sur les enfants qui sont suivis au total, dans cette étude. Vous pouvez nous dire un peu de choses sur l'évolution naturelle au niveau psychique et intellectuel et la mortalité de ces enfants ?

M^{me} SPITZ.- On est dans un polyhandicap, donc effectivement, ce sont des enfants qui sont grabataires, qui n'ont pas de langage. Après, c'est toujours difficile d'évaluer exactement le niveau cognitif de communication chez les enfants qui sont grabataires. Ce qui ressort des études, c'est qu'il pourrait y avoir une amélioration également sur le plan cognitif, de la communication chez ces enfants.

Au niveau qualité de vie, c'est effectivement la question de patients avec une maladie neurologique chronique, quelle qu'elle soit, avec un polyhandicap. Le risque de complications liées à ce polyhandicap, que ce soit effectivement infectieux et dans cette pathologie, en plus, c'est la dystonie avec le risque d'état de mal dystonique qui peut effectivement engager aussi le pronostic vital.

C'est comme toute pathologie polyhandicap dans les pathologies neurologiques chroniques, la qualité de vie n'est pas du tout effectivement évaluée dans ses études. C'est vraiment nécessaire à évaluer pour le confort, les douleurs liées aux symptômes, la qualité de vie pour les patients, mais également les aidants qui les prennent en charge.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'était plus pour essayer de comprendre pourquoi, dans les critères d'évaluation, les gens se focalisent sur les étapes de développement, sans parler trop du langage, sans parler justement de l'acquisition de choses qui me semblent tout de même importante et pas simplement au niveau moteur.

M^{me} SPITZ.- C'est pour cela que c'est important dans les registres d'avoir des échelles d'évaluation sur le plan cognitif et de qualité de vie. Là, effectivement, le critère principal était plus côté moteur chez les enfants qui n'ont aucune acquisition motrice.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je ne sais pas si le langage fait partie de la qualité de vie, mais je pensais que le langage, c'était inaudible 1.11.28.

M^{me} SPITZ.- C'est comme le code de la communication, d'avoir une interaction possible avec les pairs est tout de même importante.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Dans les données, je n'ai pas vu passer ce genre d'éléments. Je voulais savoir si le traitement ne fait qu'améliorer les aspects moteurs, et ce, quel que soit l'âge auquel on le fait ? Est-ce la même chose de traiter un enfant de deux ans et un adulte de 20 ans ?

M^{me} SPITZ.- C'est un peu la question, notamment pour les patients plus âgés, où on n'a pas de recul et de données pour les patients très âgés.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Vous l'évoquez, mais vous ne dites pas ce que vous en pensez.

M^{me} SPITZ.- Je pense que ces patients, même si on ne s'attend pas à un développement moteur pareil que les enfants plus jeunes, et encore on ne peut pas savoir, mais si cela peut améliorer leur qualité de vie, améliorer les dystonies, les douleurs, permettre tout de même un meilleur tonus, une meilleure installation, cela vaut le coup pour ces patients de bénéficier du traitement. C'est pour cela qu'il n'y a pas que le côté moteur encore une fois. On ne sait pas la plasticité cérébrale, les réseaux dopaminergiques chez un patient de 20 ans par rapport à un patient de 2 ans. Ce ne sont certainement pas les mêmes. Va-t-il y avoir une amélioration au niveau moteur ? Celle-ci va-t-elle être lente ? Pour l'instant, on ne le sait pas.

Il y a un patient dans une étude japonaise qui avait 19 ans et qui a tout de même pu être amélioré sur le plan moteur. Mais c'est pour cela que toute cette dimension de qualité de vie et de confort est très importante aussi. Cela peut être un critère pour traiter des patients plus âgés, même si le bénéfice moteur est incertain.

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

M. COCHAT, Président.- Pour terminer, j'ai deux petites questions, une au chef de projet et une à vous, Madame Spitz. Si j'ai bien compris, le chef de projet nous a dit qu'il y avait trois patients en France en accès compassionnel ?

Un chef de projet pour la HAS.- Trois patients qui ont été analysés dans le dossier du laboratoire.

M. COCHAT, Président.- Tu peux nous faire un petit état des lieux de ces trois patients.

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, dans les données d'utilisation, c'étaient trois patients qui étaient plus âgés que les patients des études. Il y en avait un qui avait un peu plus de 10 ans, un autre 11 ans et un autre 20 ans.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- C'est pour cela que j'ai parlé de cela, parce que j'ai trouvé qu'ils étaient beaucoup plus vieux que ceux de l'étude.

M. COCHAT, Président.- Oui, c'est ça.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas compris dans quel état ils étaient. Vous qui êtes clinicienne, c'est-à-dire que ce sont des gens de 20 ans. Ils étaient couchés toute la journée sans pouvoir parler, c'est ça ?

M^{me} SPITZ.- Oui.

Un chef de projet pour la HAS.- Il y avait un score GMFM-88 qui évaluait la possibilité de se coucher et de rouler, de s'asseoir, de ramper, de s'agenouiller, de se tenir debout, de marcher,

courir et sauter. Le score était très faible pour ces trois patients, il était de 1,96, de 2,35 ou 1,96. Les patients ne pouvaient pas du tout faire ces choses-là.

M. COCHAT, Président.- Ils ont été traités combien de temps ?

Un chef de projet pour la HAS.- Il y a un recul maximal de 12 mois pour deux patients et le troisième patient, il y a un recul très court de 15 jours.

M^{me} SPITZ.- On n'a pas de recul.

M. COCHAT, Président.- On ne peut rien en tirer, on est d'accord. Pour vous, Madame Spitz, finalement, vous avez dit que vous étiez favorable à l'accès précoce, mais tout de même, dans vos propos, vous reconnaissez que les résultats sont malgré tout décevants ou incomplets.

M^{me} SPITZ.- On est dans cette problématique, et c'est un peu le combat qu'on a dans les maladies rares, avec des enfants qui ont effectivement une maladie qui est très grave, avec des enfants qui sont très invalidés. Effectivement, cette méthodologie est dégradée, comme souvent dans les maladies rares, mais quoi qu'il en soit, que ce soit les études des Taïwanais, même si on est d'accord que ces données ne sont pas robustes, que ce soit celles-ci, que ce soit l'étude des Japonais, l'étude des Américains, on a tout de même l'impression que ce médicament apporte un bénéfice chez des enfants finalement grabataires, avec un polyhandicap. C'est pour cela qu'en tant que clinicienne, en l'absence de traitement médicamenteux qui fonctionne, c'est vraiment une avancée. Je pense effectivement que c'est nécessaire pour ces patients.

M. COCHAT, Président.- OK, merci beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée. Au revoir. Merci.

(Marie-Aude SPITZ quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- Très bien. Avez-vous des questions ? Oui Patrick.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Je suis un peu étonné sur la quantité d'effets observés. Le fait de tenir sa tête, c'est bien, mais cela ne résume pas la qualité de vie. Je ne sais pas ce qu'en pense Michel sur cette quantité d'effets observés, et par rapport aux revendications du laboratoire, cela mérite-t-il un tel ASMR ?

M. COCHAT, Président.- Michel.

M. CLANET, Vice-Président.- On se rend très bien compte qu'on est en plein dans le contexte d'une recherche clinique, avec une insuffisance de possibilités d'appréciation. Il y a un effet, il y a un signal sur un effet clinique. Il faut bien se rendre compte que pour les maladies, les 70 ou 80 % de phénotypes dont elle parle, qui sont les phénotypes graves, on est dans le champ du polyhandicap très lourd. C'est-à-dire qu'effectivement, ce sont des enfants qui sont complètement grabataires, qui ne parlent pas, qui ont besoin d'une assistance permanente majeure.

Effectivement, on peut comprendre que le fait de pouvoir les asseoir, de pouvoir leur faire tenir la tête, même si effectivement on n'a pas de données sur savoir s'ils peuvent un peu mieux communiquer ou pas. Ce sont des enfants qui font des états de mal, qui ont des crises oculogyres, etc. Ce sont des enfants qui sont dans des centres de polyhandicap extrêmement lourds.

Il y a un signal sur lequel ce type d'approche apporte quelque chose. On ne sait pas quelle est l'intensité. On n'a pas suffisamment de recul sur la durée. En plus, il y a peut-être d'autres façons d'apporter ce type de médicament qui pourraient améliorer un peu mieux.

Qui va en bénéficier ? Je crois que c'est vraiment une interrogation à laquelle personnellement, je ne sais pas répondre. Je dis : il y a un signal. Cela apporte quelque chose, vraisemblablement oui, au prix d'une procédure extrêmement lourde tout de même. Je vous signale que les trois patients qui ont été traités en France ont été traités dans le même centre pour trois d'entre eux. C'est un centre qui n'est pas très loin de chez nous puisque c'est à Montpellier.

J'avoue que sur l'ASMR, je suis absolument incapable de répondre. Cela apporte quelque chose : oui. C'est innovant, sans doute. Mais quelle en est l'intensité ? Quelle en est la durée ? Qui va pouvoir en bénéficier ? Je ne sais pas.

M. COCHAT, Président.- Il y a une part prospective qui nous échappe, parce que clairement, on a bien compris qu'il fallait une durée bien supérieure à ce qu'on a ici. Elle a parlé de 10 à 15 ans tout de même, ce que je comprends tout à fait mais j'imagine aussi les aidants de ces patients qui avaient une encéphalopathie grabataire épouvantable pour lequel il y a des petites lumières qui s'allument, c'est tout de même une avancée considérable. Cela peut laisser penser que d'autres avancées pourront se faire à la faveur de ces petits progrès.

Parce que, comme elle l'a dit, les petits progrès de tonus peuvent aussi expliquer des petits progrès en termes de complications respiratoires, en termes d'interactions, etc. On peut peut-être rentrer dans un cercle vertueux pour lequel on n'a pas encore actuellement suffisamment de recul.

M. CLANET, Vice-Président.- Ces enfants sont dans des centres médico-sociaux, pour polyhandicapés.

M. COCHAT, Président.- Pour la plupart, oui. Serge.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais poser la question de savoir si, en l'état actuel du dossier, on avait la notion que l'éventuelle amélioration était d'autant plus nette que le traitement était administré précocement dans l'histoire.

M. CLANET, Vice-Président.- On n'en sait rien.

M. COCHAT, Président.- On s'y attend, mais ce n'est pas clairement démontré. Comme elle a dit qu'il y avait les relations... Ils incluent que les phénotypes sévères, c'est ça ? Il n'y a pas de relation génotype/phénotype d'après ce qu'elle a dit non plus ?

Jean-Christophe.

M. MERCIER, membre de la CT.- Je voulais poser une question à Michel. Quel est le lien entre cette avancée technologique avec la potentialité d'utiliser ce genre de méthode pour les maladies de Parkinson ?

M. CLANET, Vice-Président.- Pour la maladie de Parkinson, cela a été essayé dans les années 2010 déjà, et ça ne marche pas. Ça ne marche pas, elle l'a dit, parce que dans le contexte d'une maladie de Parkinson, les cellules dopaminergiques meurent. Il y a donc un phénomène, un phénomène dégénératif. Cela a été fait chez des patients chez lesquels cela a montré que cela ne fonctionnait pas.

Chez ces enfants, et c'est peut-être l'élément intéressant justement de la cible, les Américains considèrent que les cellules sont là, et si on le met très en amont, c'est-à-dire au niveau du locus niger ou dans les neurones pré-synaptiques. Il est probable que cela peut avoir une efficacité supplémentaire plutôt que de le mettre dans le putamen qui est la cible distale finalement. Ce sont des questions qui sont des questions soulevées.

Mais dans le Parkinson, je peux te dire que cela a été fait et ça ne marche pas.

M. MERCIER, membre de la CT.- D'accord. Merci.

M. COCHAT, Président.- Souad, dernière question.

M^{me} FAIDI, ANSM.- Je voulais juste compléter par rapport à la position de l'ANSM sur ce dossier qui a soutenu justement le fait qu'effectivement, même si l'amélioration était insuffisante, pour ce type de patients, c'est déjà énorme étant donné qu'il n'y a rien. C'était vraiment la position de la France sur ce dossier.

Par rapport aux patients qu'on suit dans l'ATU, effectivement, on n'a pas beaucoup de recul, mais l'amélioration qui a été vue à l'introduction du traitement est stable sur le peu de recul que l'on a.

M. COCHAT, Président.- Que voulez-vous dire par amélioration stable ?

M^{me} FAIDI, ANSM.- C'est-à-dire que cette petite amélioration de pouvoir soutenir la tête pour ces patients, pour les enfants, sur la période à laquelle on a le recul, il n'y a pas eu de modification. C'est-à-dire que cette amélioration est restée stable sur tout le recul qu'on a sur deux ans.

M. COCHAT, Président.- D'accord.

M. CLANET, Vice-Président.- Le sujet que l'on ne connaît pas tout de même, vous l'avez soulevé tout à l'heure, c'est de savoir : chez ces enfants, ce n'est pas la même chose, si on les injecte à 10 ans ou à 15 ans, et si on les injecte à 1 an ou 2 ans ou plus tôt. Parce qu'effectivement, il y a après certainement une maturation au niveau cérébral qui ne se fait pas. Il me semble que s'il y avait une amélioration à attendre, le plus tôt on les injecte le mieux, ce serait. Parce que tous ces facteurs, tous ces éléments, ce serait... Ils ont été faits chez ces

patients, parce que c'est peut-être plus facile d'injecter à 7 ans ou 8 ans que d'injecter à quelques mois.

Le sujet qui me paraît majeur que j'ai posé au début, c'est celui du registre, parce que ces médicaments vont être disponibles, ce traitement va être disponible, et ce n'est pas avec un registre français de trois ou quatre patients par an qu'on saura quelque chose. Il faut vraiment pousser pour qu'il y ait un registre international. Je ne sais pas ce qu'a fait l'Agence européenne, mais c'est majeur, et il faut qu'il soit indépendant du laboratoire. Il ne faut pas que chaque laboratoire, on va avoir deux ou trois transgènes face chacun son truc. Sinon, on ne saura jamais rien.

M. COCHAT, Président.- Pour l'âge de début, c'est tentant et logique, bien sûr, c'était la question de Jean-Christophe Mercier, mais nous n'avons pas les éléments.

Pour le registre, elle a tout de même dit qu'il y avait un registre international qui incluait actuellement 25 pays.

M. CLANET, Vice-Président.- Il faut pousser là-dessus, c'est majeur.

M. COCHAT, Président.- Oui.

M. CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas le PTFD qui nous permettra de répondre à la question.

M. COCHAT, Président.- Je ne pense pas. Je propose qu'on passe au vote et qu'on commence par le droit commun. On vote SMR ASMR. Il y avait une demande d'ISP aussi.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- ISP, SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

ISP : 7

Pas d'ISP : 13

Abstention : 1

SMR Important : 20

Abstention : 1

ASMR III : 12

ASMR IV : 8

Abstention : 1

M. COCHAT, Président.- Très bien merci. Je propose qu'on vote maintenant l'accès précoce globalement et on reviendra si c'est négatif.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Pour : 18

Contre : 0

Abstention : 3

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Voulez-vous qu'on l'adopte sur table ?

Un chef de projet pour la HAS.- Oui, pas de problème de mon côté.

M. COCHAT, Président.- On l'adopte sur table.

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

Index

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

Thomas Soupleaden11

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