



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 1^{er} février 2023

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

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

1. Examen – Inscription : ZOKINVY 50 - 75 mg (lonafarnib) (CT-19943) INTSEL CHIMOS

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à ZOKINVY. Bonjour Madame De Sandre-Giovannoli. Merci de vous joindre à nous. On va voir le dossier ZOKINVY qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous donnera la parole. On a deux rapporteurs internes, le Professeur Corinne Alberti et le Professeur Sylvie Chevet, ainsi qu'une contribution d'association. Ensuite, on échangera.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez la demande d'inscription de droit commun de ZOKINVY dosé à 50 et 75 mg en gélule à base de lonafarnib. Le lonafarnib réduit l'accumulation de progérine dans la membrane cellulaire. C'est une protéine anormale. Ce médicament se prend par voie orale deux fois par jour. C'est une demande d'inscription uniquement à l'hôpital.

L'indication de l'AMM est le traitement des patients dès l'âge de 12 mois qui ont un diagnostic génétiquement confirmé du syndrome de Hutchinson-Gilford, également appelé progéria, ou de laminopathie progéroïde qui présente soit une mutation LMNA hétérozygote avec accumulation de protéines de type progérine, soit une mutation ZMPSTE24 homozygote ou hétérozygote composite.

L'AMM centralisée sous circonstances exceptionnelles date de juillet 2022. Précédemment, des ATU de cohorte ont été délivrées dès fin juin 2021. Je vous rappelle que la commission a autorisé un accès précoce post-AMM en date du 8 septembre 2022.

Pour cette demande de droit commun, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR majeure de niveau I dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique.

Je laisserai l'experte décrire plus en détail la maladie.

L'accumulation de progérine dans les cellules vasculaires induit des complications cardiovasculaires qui sont caractéristiques de cette maladie et qui entraînent un décès précoce en moyenne à l'âge de 14 ans et demi. Ce sont des maladies ultra-rares, avec une population cible en France estimée à quatre patients. Le besoin médical dans ces deux maladies n'est pas couvert. On pallie les complications cardiovasculaires par l'administration des médicaments de type statine et des soins de support pour prendre en charge les différentes atteintes sur les organes de ces maladies.

Au niveau des données disponibles, il y a deux études cliniques de phase II non comparatives qui ont inclus des enfants atteints de progéria ou de laminopathie. L'objectif commun de ces deux études était d'évaluer l'effet sur la prise de poids du lonafarnib en monothérapie.

- La première étude 007 a inclus 28 enfants âgés de plus de trois ans, également appelée cohorte ProLon1. Cette étude de recherche de doses qui a évalué des doses croissantes de lonafarnib avec une évaluation à deux ans du poids. Il y avait une possibilité de continuer le traitement jusqu'à 30 mois.
- La deuxième étude 298 a inclus 71 patients, dont 36 patients issus d'une première phase de l'étude qui avaient pour objectif d'évaluer une trithérapie lonafarnib/pravastatine/acide zolédronique. Cette trithérapie n'a pas montré de bénéfice, donc elle a été arrêtée et les patients ont continué en monothérapie. Il y a eu inclusion de 35 patients naïfs de traitement appelés cohorte ProLon2 avec une évaluation du poids jusqu'à 36 mois.

Ces études n'ont pas été concluantes sur ce critère de jugement principal non cliniquement pertinent, à savoir l'augmentation du taux annuel de prise de poids. Les critères de jugement secondaire, notamment les paramètres cardiovasculaires, l'augmentation de l'écho-densité de l'artère carotide et de la vitesse corrigée de l'onde de pouls carotide-fémorale, ont montré une augmentation de ces paramètres. Les mesures de la densité minérale osseuse et la rigidité squelettique ont également augmenté.

Au niveau des données de qualité de vie, dans l'étude 0,77, l'évaluation de la qualité de vie selon une échelle canadienne n'a pas montré de changement sur les différents critères, excepté sur le critère de la tolérance à la chaleur.

Le laboratoire a procédé à une comparaison indirecte post-hoc, une comparaison des patients traités en monothérapie des cohortes ProLon1 et ProLon2. Un total de 62 patients a été comparé à une cohorte historique de 81 patients contemporains avec une date de naissance postérieure à 1991. Ces patients contemporains n'ont jamais été traités par le lonafarnib. Les patients traités par le lonafarnib ont été appareillés selon l'âge, le sexe et le continent de résidence. Après un suivi de trois ans, la survie moyenne des patients traités par ZOKINVY a augmenté de 0,49 an.

Une analyse plus récente avec un suivi médian d'un peu plus de sept ans a montré une augmentation de la durée de vie moyenne des patients traités par ZOKINVY de 4,5 ans par rapport à la cohorte historique, mais selon le RCP et l'EPAR, ces résultats pourraient être moindres, 2,4 mois pour la première analyse et 2,6 ans pour la seconde en raison d'incertitudes sur les données disponibles.

Il y a également dans ce dossier quelques données très limitées de l'ATU qui portent sur deux patients d'un âge médian de cinq ans et demi. Un premier patient a dû arrêter son traitement suite à la survenue d'un événement indésirable grave d'hypertension intracrânienne. Ce patient était notamment traité en association avec aspirine et pravastatine. Le deuxième patient était toujours sous traitement à la date d'extraction des données, mais on ne dispose pas de données cliniques plus précises sur ce patient.

Pour ce dossier, j'ai fait appel à l'expertise, Annachiara De Sandre-Giovannoli qui exerce à l'hôpital de la Timone au laboratoire de génétique moléculaire et aux référentes membres de la commission, Corinne Alberti et Sylvie Chevet. Il y a également la contribution d'un patient.

M. le P^r COCHAT, Président. - C'est un patient, ce n'est pas une association. Madame De Sandre, la parole est à vous.

M^{me} le D^r DE SANDRE-GIOVANNOLI. - Bonjour, merci pour cette invitation. Les pathologies visées par l'indication du traitement lonafarnib sont des syndromes progéroïdes caractérisés par un glissement prématuré qui font partie du spectre clinique de laminopathie progéroïdes. Elles incluent en premier lieu la progéria d'Hutchinson-Gilford, mais également d'autres pathologies que l'on appelle syndrome progéria-like ou dysplasie acromandibulaire de type B, toutes caractérisées comme la progéria par l'accumulation d'une protéine qui s'appelle Prélamine A, toxique au niveau cellulaire et qui va engendrer de multiples effets délétères en aval dans les cellules causant ces atteintes systémiques.

En effet, il s'agit de pathologies qui touchent de nombreux organes et systèmes. Ce sont des pathologies systémiques incluant en premier lieu un retard du développement et qui touchent les systèmes osseux, adipeux et cutanés, mais surtout le système cardiovasculaire dont l'atteinte est au premier plan du pronostic avec le développement d'une artériosclérose disséminée (rigidification des artères). Des calcifications artérielles peuvent être également observées de manière disséminée, des calcifications de la valve aortique qui conduit à une hypertension. Les patients décèdent en général d'un infarctus du myocarde, d'insuffisance cardiaque ou d'accidents vasculaires cérébraux.

Une chose que je voulais souligner était le fait que les patients atteints de forme progéria-like ou dysplasie acromandibulaire présentent des syndromes qui peuvent être plus modérés, plus sévères ou aussi sévères que la progéria classique en fonction des mutations portées par les patients et en fonction des quantités de cette protéine toxique, la Prélamine A, qui s'accumule.

La prévalence globale estimée de la progéria est d'environ une personne sur 20 millions dans le monde, environ 400 enfants estimés atteints dans le monde et quatre environ en France.

Il n'existe pas aujourd'hui de traitement qui cible mécanisme physiopathologique clé de la pathologie. Celui qui est à l'étude est le premier à avoir démontré une certaine efficacité sur certains paramètres de la maladie.

Actuellement, la prise en charge de ces patients est uniquement préventive ou symptomatique, y compris avec un des supports. Quelque chose que j'ai remarqué en étudiant ce dossier est le fait qu'il n'existe pas aujourd'hui en France de recommandations de prise en charge pour ce groupe de patients, même si cela sort du cadre du dossier à l'étude.

Il n'existe pas non plus de comparateur cliniquement pertinent au même niveau de la stratégie thérapeutique proposée. Le besoin médical est à mon sens non couvert dans la mesure où les thérapies non ciblées actuelles ne permettent pas d'augmenter significativement la durée de vie des patients au-delà de la moyenne propre à l'histoire naturelle de la maladie.

La population étudiée, donc la population de patients traités est bien représentative de la population cible puisque 97 % de patients présentaient une progéria de Hutchinson-Gilford typique. Le reste de patients inclus était des patients dont les mutations induisent la production de Prélamine A.

Le comparateur choisi était une cohorte historique naïve de traitements appareillée par sexe, âge et continent, qui me paraît appropriée dans le contexte, bien qu'il y ait des limites, à savoir que seulement 47 % des patients inclus dans cette cohorte contrôle sont des patients atteints de progéria classique confirmée versus 97 % pour la cohorte traitée et que le statut mutationnel n'était pas déterminé pour 42 % de cette cohorte historique et que 11 % des patients avaient d'autres laminopathies non précisées.

Le critère de jugement principal survie analysée a posteriori me paraît pertinent malgré la limite des cohortes comparées. Pour ce qui concerne les critères secondaires, il me semble que la mesure de la vitesse médiane corrigée de l'onde de pouls carotide fémorale semble pertinente dans la mesure où il s'agit d'une méthode de mesure de la rigidité artérielle relativement bien validée dans la littérature et qui pourrait refléter la perte de compliance des artères des patients dont on discute.

Par rapport à la quantité d'effets observés, sur les 62 patients atteints de Progéria comparés traités par le lonafarnib en monothérapie comparés aux 62 patients appareillés non traités de la cohorte hétérogène, l'analyse de la survie à trois ans montre cette augmentation d'environ une demi-année après trois ans, tandis que l'analyse du dernier suivi montre une augmentation de 4,3 années de la survie moyenne restreinte des patients traités, sauf précautions ultérieures à prendre qui diminueraient cette augmentation de durée de vie.

Les effets indésirables sont très fréquents, mais la plupart semblent de gravité modérée, notamment en touchant le système gastro-intestinal avec des diarrhées, des nausées, des vomissements. Ils peuvent tout de même parfois indiquer une hospitalisation pour des déséquilibres électrolytiques, une déshydratation. Nous n'avons pas de recul sur les effets indésirables du produit à long terme, mais dans le plan de management des risques européens, une étude est prévue qui devrait porter sur cette observation à long terme de la tolérance du traitement.

Il peut y avoir des interactions médicamenteuses potentiellement graves avec certains médicaments, notamment certains auxquels on aura recours fréquemment dans la prise en charge des effets indésirables fréquents comme la loperamide. Toutes ces interactions médicamenteuses sont bien décrites dans le RCP, RCP qui va faire l'objet d'une réactualisation en fonction de la pharmacovigilance.

L'impact sur la mortalité semble positif par rapport aux résultats rapportés. Par contre, il n'y a pas eu d'analyse comparative des morbidités cardiovasculaires aiguës dans la cohorte traitée versus la cohorte historique, ce qui pourrait avoir une certaine importance et un certain intérêt. D'ailleurs, cela fera l'objet de cette étude prospective qui sera menée.

En termes d'impact sur l'organisation des soins pour la prise en charge, il s'agit de supposition. L'amélioration de la vitesse corrigée de l'onde de pouls carotide fémorale et l'augmentation de la survie moyenne laisse imaginer que le nombre d'événements aigus cardiovasculaires pourrait être réduit au cours de la période d'études. Cependant, cela n'est pas prouvé.

En termes de prise en charge, il est difficile de dire de quelle manière ce traitement ne va pas la modifier.

La disponibilité d'un traitement ciblé soulève selon moi la nécessité d'une meilleure définition du circuit de prise en charge des patients, du diagnostic moléculaire jusqu'à la prescription et le suivi du traitement pour les patients éligibles.

En ce qui concerne la qualité de vie des patients, les résultats qui ont été rapportés ne montrent pas d'amélioration de la qualité de vie des patients dans les passés et activités de tous les jours.

Il semblerait, par rapport toujours à cette étude post-hoc, que le groupe de patients plus jeunes, c'est-à-dire de l'âge de 12 mois jusqu'à 10 ans, puisse bénéficier particulièrement de cette approche thérapeutique dès que le diagnostic est posé.

Effectivement, la population cible susceptible de tirer un bénéfice du traitement est celle décrite dans l'AMM. Parmi ces patients, les enfants jeunes peuvent en tirer un bénéfice particulier.

Je souhaitais soulever encore une fois ce point d'une éventuelle formulation d'un protocole pluri-professionnel de prise en charge pour ce groupe de patients atteints d'une maladie extrêmement rare. On pourra en discuter éventuellement, cela sort un petit peu du champ de la discussion actuelle.

Je suis disponible pour répondre à vos questions.

M. le Pr COHAN, Président. - C'est une ouverture intéressante. On a deux expertises internes avec le Professeur Corinne Alberti et le Professeur Sylvie Chevret.

M^{me} le Pr ALBERTI, pour la HAS. - Bonjour. Nous avons travaillé de concert avec Sylvie. C'est un rapport commun que l'on a fait.

Le problème posé est assez usuel. C'est une maladie rare avec un pronostic extrêmement défavorable avec une difficulté de mettre en place des essais contrôlés randomisés dans cette pathologie. C'est pourquoi la méthodologie proposée à la suite de la réalisation des études mono-bras est de faire un appariement avec une cohorte historique pour laquelle ils ont déployé pas mal de moyens, mais il a des limites puisque dans les facteurs d'appariement choisis, il n'y a que l'âge, le sexe et éventuellement la région. L'hypothèse est de dire que l'âge et le sexe sont les seuls facteurs pronostics puisqu'il n'y a pas d'autres possibilités. Il n'y a pas eu d'autres appariements. D'après ce que vous venez de dire, Madame, on peut se poser des questions sur la nature des pathologies incluses – c'est ce dont nous

avons beaucoup discuté avec Sylvie et les chefs de projet – et sur l’existence d’autres facteurs de risque. C’était l’une des limites que l’on y a vues.

La deuxième limite, c’est que l’analyse de survie réalisée montre un effet moyen important, surtout à quatre ans. Premièrement, il n’y avait pas forcément d’hypothèses initiales de ce traitement sur la survie. Ils sont partis sur une analyse de survie, mais il n’y avait pas d’hypothèses pour dire que cela allait influencer la survie. Il y a aussi quelques limites au niveau de certains choix méthodologiques comme la censure des témoins de la paire au moment où la personne qui était dans l’essai sortait de l’étude. On n’a pas non plus la trace de l’utilisation d’une méthode statistique appropriée pour l’analyse appariée qui aurait permis d’avoir un estimateur robuste de la variance. On peut penser qu’il y a peut-être une surestimation de l’effet traitement.

Donc un problème sur les hypothèses, sur l’appariement, sur le traitement statistique.

En tentant de faire de la bibliographie, nous avons trouvé une étude publiée dans le JAMA qui n’a pas été mise en exergue dans le dossier, dont l’analyse statistique a été faite par des statisticiens de renom et sur une population un tout petit peu différente. C’était 63 paires au lieu de 62 paires tels que c’est présenté dans le dossier, mais avec une méthodologie nettement plus robuste, toujours avec la limite du choix des critères d’appariement. Sur l’analyse statistique, elle retrouve ces résultats.

Ce sera une discussion compliquée.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci à toutes les deux puisque c’est un rapport commun. Merci d’avoir fait un rapport commun aussi. Nous avons la contribution d’un patient. Jean-Pierre.

M. le P^r THIERRY.- C’est la contribution d’un Italien qui s’appelle Sammy Basso. Je me permets de donner son nom parce qu’il est porte-parole de l’association qui porte son nom, *Associazione Italiana Sammy Basso*. Il est également ambassadeur international de la *Progeria Research Foundation* nord-américaine.

Sur l’impact de la maladie, il rajoute la fragilité des os, la petite taille, l’arthrite, l’ostéoporose et tous les aspects cardiovasculaires qui sont importants. L’impact familial est également extrêmement important.

Ce qu’apporte sa contribution, il dit que pour chaque patient, c’est difficile de voir l’impact du médicament sur une maladie dégénérative de ce type, mais il remarque que dans le monde, beaucoup de patients dépassent 20 ans, ce qui est son cas puisqu’il est né en 95. Il a pu faire des études et est diplômé de biologie moléculaire en 2021 d’une université italienne. Il dit que tous des patients qui dépassent la deuxième décennie sont tous sous lonafarnib. Ce traitement est important parce qu’il permet de passer le cap éventuel d’une chirurgie cardiaque, ce qui leur permettrait d’attendre l’arrivée sur le marché de nouvelles thérapies géniques.

Sur les effets secondaires, il a une expérience importante puisqu’il note qu’il a 15 ans de recul. Je pense qu’il était parmi les premiers à tester cette molécule avant que les essais cliniques dont on a parlé soient organisés, c’est-à-dire à partir de 2006. Il dit que l’expérience a été très difficile les premières années puisqu’il était dans le groupe de patients qui ont expérimenté le médicament, mais qu’ils étaient gérables soit par arrêt, soit surtout par adaptation des doses. Il souligne l’importance de l’adaptation des doses pour chaque patient.

Pour eux, puisqu’il représente cette communauté, c’est le seul médicament qui permettrait de prolonger la vie et notamment de passer le cap de la chirurgie cardiaque.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est une contribution intéressante. On a plusieurs questions. Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Merci beaucoup à l'ensemble de nos experts internes et externes pour leurs rapports. Je suis interniste et médecin vasculaire et je voudrais m'interroger avec vous sur la pertinence des critères de jugement pour l'athérosclérose précoce au sens où dans des maladies plus fréquentes, ce ne sont pas des critères de jugement utilisés dans les essais parce que l'on sait que la prédiction de la morbidité cardiovasculaire et de la mortalité est particulièrement imparfaite. On le réserve habituellement à des études précliniques, mais pas pour évaluer un médicament. Je voulais avoir l'avis de Madame De Sandre.

M^{me} le D^r DE SANDRE-GIOVANNOLI.- Vous avez certainement plus de recul que moi sur les études en matière d'athérosclérose. Ce que je peux dire concernant la progéria, c'est qu'il ne s'agit pas d'une athérosclérose au sens de celle que l'on observe chez les personnes âgées, d'accumulation de plaques, de cholestérol, etc., qui peuvent être présentes également. Chez ces enfants-là, il s'agit surtout d'une perte des cellules musculaires lisses artérielles qui meurent par apoptose suite à une inflammation et qui sont remplacées par du tissu fibreux. Les artères de ces patients se rigidifient véritablement. C'est pour cela que ce paramètre de vitesse de conduction du pouls me paraissait être un paramètre intéressant, dont l'évaluation est intéressante dans la mesure où il reflète cette anomalie particulière chez ces enfants-là, qui concerne la compliance des artères.

D'autre part, l'autre critère évoqué par l'entreprise était celui d'évaluer l'échogénicité de la paroi carotidienne me semble peu utilisable et même surestimé parce qu'il s'agit d'une méthode bien moins utilisée dans la littérature, moins validée et qu'elle est extrêmement opérateur dépendante. Pour l'avoir nous-mêmes essayé chez les patients atteints de progéria lors d'un essai thérapeutique, nous avons mené de manière monocentrique mono-bras chez des patients européens atteints de progéria entre 2008 et 2013, c'était extrêmement difficile à évaluer de manière standardisée. De plus, c'est un paramètre que l'équipe américaine a rajouté parmi les paramètres d'évaluation après avoir initié les études cliniques. Je n'y crois pas. En plus, la façon d'interpréter les résultats de ce test me semble erronée dans la mesure où l'équipe américaine suggère que l'amélioration de cette densité de la paroi carotidienne serait liée à une diminution des quantités de progérine, donc de Prélamina accumulée dans la paroi, chose qui n'a été prouvée aucunement et qui n'est même pas le but du traitement. Le but de ce traitement est de réduire la farnésylation de la progérine, de la protéine anormale accumulée, c'est-à-dire de la modifier chimiquement mais pas d'en réduire les quantités. CE paramètre n'est pas utilisable et interprétable.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- Bonjour Madame, merci pour votre rapport. Merci de vous intéresser à cette maladie qui est très poignante. La question que je voulais vous poser, c'était par rapport à cette observation d'hypertension intracrânienne. Est-ce que c'est un rapport avec la maladie ou est-ce que cela pourrait avoir un rapport avec le médicament ? Est-ce que vous en savez plus ?

M^{me} le D^r DE SANDRE-GIOVANNOLI.- C'est la première fois que j'entends ce type d'événements chez un enfant atteint de progéria. Je n'avais pas notion de ce type d'événement. J'ai vu que la firme avait classé cet événement comme étant sans lien avec le traitement. Je ne sais pas sur quels critères ils ont pu le faire. Je ne peux pas vous en dire plus. J'aurais plutôt tendance à dire que cela pouvait avoir un lien avec le traitement dans la mesure où ce n'est pas un événement fréquent chez les enfants atteints de progéria qui sont plutôt sujets à des accidents cardiovasculaires, mais pas à une augmentation de la pression intracrânienne.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe, juste un commentaire sur ce que vient de dire Madame.

Le lien qu'il peut y avoir entre l'effet indésirable et le médicament, c'est en principe le clinicien prescripteur qui l'apprécie. Ce n'est pas la firme. Vous avez dit la firme. Habituellement, c'est le lien établi par le médecin prescripteur. Cela nuance un peu.

Excuse-moi, Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER.- Je t'en prie. Au contraire, c'est une judicieuse remarque. La question que je voulais vous poser, je ne suis pas cardiologue, par contre, je suis un petit peu ce qui se passe. Est-ce que des IRM thoraciques, notamment des vaisseaux, auraient pu quantifier une progression de l'athérome qui permettrait d'être un meilleur marqueur que le nombre du pouls carotide fémorale.

M^{me} le D^r DE SANDRE-GIOVANNOLI.- Là aussi, c'est difficile à dire. Par rapport à ce que je disais tout à l'heure, la vitesse de conduction de l'onde de pouls me semble être plus prédictive de l'atteinte typique de ces enfants-là, de cette rigidification artérielle. L'atteinte de type athérosclérose classique avec accumulation de plaques, je ne sais pas si elle n'a jamais fait l'objet d'une étude extensive chez les enfants atteints de progéria, je ne pense pas. C'est fait au cas par cas. J'essaie de réfléchir en même temps que je vous parle. Je pense que cela aurait été moins parlant que ce paramètre qui me paraît plus approprié par rapport à la pathologie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Jean-Claude Daubert.

M. le P^r DAUBERT.- Bonjour Madame. Je suis cardiologue. Je vais compléter les questions et les interrogations de mes deux collègues auparavant.

J'ai été surpris par la faiblesse des données cardiovasculaires dans les différentes études avec ZOKINVY. Vous nous avez rappelé que dans la comparaison indirecte de cohorte, les événements cardiovasculaires non fatals n'avaient pas été pris en compte, ce qui est une lacune importante. Les seules données dont on dispose sont les résultats d'une technique échographique carotidienne dont vous dites qu'elle est très contestable, en tout cas non validée, et la mesure de la vitesse d'onde de pouls.

Effectivement, la vitesse d'onde de pouls est considérée comme le meilleur indice de rigidité artérielle dont on disposerait aujourd'hui. Mais comme vous le savez, les techniques de mesure sont multiples et mal standardisées. À ma connaissance, c'est sans doute l'élément le plus important, il n'a jamais pu être démontré dans des études interventionnelles de relations entre une atténuation de la rigidité artérielle et une réduction du risque d'événements cardiovasculaires majeurs. En clair, je pense que l'impact pronostic de cette mesure de la vitesse d'onde de pouls reste inconnu et les résultats présentés ici en critères secondaires doivent être considérés avec prudence, au moins sur leur impact pronostic.

Qu'en pensez-vous ?

M^{me} le D^r DE SANDRE-GIOVANNOLI.- Je suis tout à fait d'accord avec vous que l'ensemble des résultats doit être pris avec des pincettes. Je suis d'accord avec vous, effectivement. De plus, je ne suis même pas sûre qu'il existe des *rangées* de référence chez les enfants de vitesse d'onde de pouls. Ce sont des paramètres à prendre avec des pincettes. Il s'agit de maladies ultra-rares. Les patients ont été étudiés de façon très hétérogène, ponctuelle, en fonction des lieux où ils ont été diagnostiqués. Des études de cohorte larges ont été très peu nombreuses. L'article de Merideth de 2008 décrit les signes que l'on observe chez les patients atteints de Progéria sur une cohorte relativement faible. C'est vrai qu'on n'a pas énormément de recul et de données. La fiabilité de ces paramètres est relative. C'est surtout le rapprochement entre le type de mesures de paramètres étudiés et l'atteinte artérielle spécifique de la maladie qui me paraissent cohérents. C'est l'appariement entre ces deux-là.

Et surtout l'idée de se dire du fait que la mortalité de ces patients est due à des événements cardiovasculaires, est-ce que l'amélioration de ce paramètre-là, si on ne tient pas compte de l'échodensité de la carotide, est-ce que cela pourrait justifier cet allongement de durée de vie qui, malgré toutes les limites qu'on peut évoquer, semble exister ? Je me dis qu'il doit y avoir un lien entre l'atteinte cardiovasculaire et la survie. Est-ce que ce n'est pas l'amélioration de ce paramètre-là qui le justifie ? Comme le dit cet enfant Sammy Basso, qui est quelqu'un de brillant, c'est une impression, mais les enfants qui ont bénéficié de ce traitement vivent plus longtemps. Au-delà des éléments qui sont limités rapportés par la firme, il semble y avoir un réel effet de ce traitement sur la durée de vie des patients. C'est à ce titre que j'ai accepté d'expertiser ce dossier parce que je travaille sur cette maladie et qu'à ce jour, il n'y a que ce traitement qui semble pouvoir aider à allonger la durée de vie des patients.

Je ne sais pas si je vous ai répondu.

M. le P^r DAUBERT.- Dominique Tregoures.

M^{me} le D^r TREGOURES.- Je voulais intervenir sur la posologie et le mode d'administration. Ce médicament est sous forme de gélules. Pour les bébés entre 12 mois et six ans, ce n'est pas adapté, il faut les ouvrir. Et surtout, la posologie est adaptée à la surface corporelle. Puisque les parents devront administrer ce médicament deux fois par jour, est-ce qu'il n'y aurait pas des difficultés pour les parents à utiliser ce médicament ? Il n'y a que deux dosages de 50 et 75 mg. Comment vous adaptez cette posologie pour les petits ?

M^{me} le D^r DE SANDRE-GIOVANNOLI.- Je vais vous répondre d'après ce que j'ai lu dans la mesure où c'est le clinicien en charge de la prescription qui réalise cette estimation. Il y a une grille très claire par rapport à la posologie à administrer en fonction de la surface corporelle. Il y a une définition de la formule de Dubois qui doit être utilisée pour l'estimation de cette même surface corporelle. Je ne pense pas que ce soit un gros problème de suivre cette administration en fonction de la surface corporelle évaluée et de la grille posologique qui est très claire, en ouvrant les capsules et en le mettant dans du jus d'orange comme cela est préconisé pour les enfants les plus jeunes.

M. le P^r COCHAT, Président.- Comme on fait souvent en pédiatrie. Une toute dernière question de Corinne Alberti.

M^{me} le P^r ALBERTI, pour la HAS.- On voulait vous poser la question avec Sylvie des facteurs d'appariement. La principale limite, c'est le biais d'indication. Est-ce que d'autres facteurs, qui auraient pu intervenir dans le pronostic, n'ont pas été pris en compte ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Je me demandais si à âge égal, il pouvait y avoir des phénotypes, cardiovasculaires différents. C'était notre question. Comme ils n'ont ajusté que sur l'âge, est-ce qu'à âge égal, des enfants peuvent avoir des atteintes cardiovasculaires très différentes ?

M^{me} le D^r DE SANDRE-GIOVANNOLI.- Oui, tout à fait. Il y a deux éléments à prendre en compte. Le fait que pour une grande partie de la cohorte contrôle, le statut génétique n'était pas connu et le fait que cela nous expose à une hétérogénéité des patients contrôle. J'y ai réfléchi aussi pour essayer de comprendre si le fait de ne pas connaître le statut génétique des patients de cette cohorte contrôle nous expose à un biais important dans l'interprétation des résultats. Pour répondre à la deuxième question, puis je vais compléter. En fonction des mutations et de l'accumulation de Prélamine A, les patients peuvent présenter, à un même âge, des atteintes différentes. Certains peuvent présenter des atteintes plus sévères cardiovasculaires que d'autres.

Cela dit, de manière globale, générale, si l'on considère que 11 % des patients de la cohorte, soit 53 %

des patients, n'avaient pas de statut génétique déterminé pour 42 % et 11 % des laminopathies non précisées, on peut se dire que d'après ce qu'on sait sur ces maladies extrêmement rares, la plus fréquente d'entre elles est la progéria. Il est probable que la majeure partie des patients dont le statut génétique n'était pas connu soit quand même des progérias classiques. Pour les autres, le spectre de sévérité varie de manière assez aléatoire entre des formes périnatales, néonatales très sévères et des formes moins sévères. Il se peut que tout le spectre de sévérité des patients ait été inclus de manière aléatoire dans cette cohorte dont on ne connaît pas le statut génomique. Le fait qu'ils étaient appariés en âge, sexe et continent, cela exclut les patients qui avaient des formes extrêmement sévères qui seraient décédés à la naissance ou l'époque périnatale et dont l'inclusion dans l'évaluation aurait introduit un biais plutôt en faveur de l'étude dans le sens d'une survie augmentée.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est un biais d'immortalité.

M^{me} le D^r DE SANDRE-GIOVANNOLI.- Je me dis que malgré toutes les limites de cet appariement, c'était le seul possible et je ne pense pas qu'on introduise un biais trop important même si l'on ne connaît pas le statut génétique de tous les contrôles.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Même dans la cohorte contrôle, il y a un enfant au moins qui vit depuis plus de 15 ans. Il y a des individus contrôles qui vivent plus longtemps que des individus traités. Il y a une forte hétérogénéité dans leur durée de survie, même en absence de traitement. Avec le traitement, ils vont tous finir par mourir aussi. Sur les courbes qu'on voit, ils sont tous morts à moins de 14 ans. L'effet de ce traitement retarde, mais l'issue a l'air inéluctable en termes d'espérance de vie. Cela n'a pas l'air terrible non plus.

M^{me} le D^r DE SANDRE-GIOVANNOLI.- C'est sûr que ce n'est pas la panacée. C'est une maladie qui reste extrêmement grave. Ce n'est pas un traitement qui permet de réduire la quantité de la protéine toxique qu'accumulent ces patients dans leurs cellules. D'ailleurs, il y a d'autres stratégies thérapeutiques qui visent à réduire cette protéine plutôt que de la modifier chimiquement, comme c'est le cas dans ce cadre-là. Oui, bien entendu, ce n'est pas la panacée, mais tout rallongement de la durée de vie, si accompagné d'une diminution des événements cardiovasculaires graves, pourrait être bienvenu. C'est le seul traitement à ce jour qui semble montrer une certaine efficacité sur ce paramètre.

Pour la cohorte, vous disiez qu'il y a des patients plus âgés dans la cohorte contrôle. Effectivement, il s'agit d'une cohorte hétérogène et cela dépend des mutations portées par les patients desquels on ne connaît pas le statut génétique.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'était juste pour dire qu'en définitive, la différence qu'on voit pourrait s'expliquer par le fait qu'il y a ces différences de génétiques qui font que si les patients sont appariés à un même âge à un individu qui n'a pas la même mutation, cela peut conduire à des différences que l'on observe. On n'a pas contrôlé ce facteur-là.

Ce qui me gênait aussi, c'était le fait que les essais de phase II n'avaient pas atteint leurs objectifs. Ils avaient beau être non comparatifs avec des objectifs généralement assez modérés, on n'est pas dans une démonstration contre une cohorte, aucun des deux essais n'a atteint son objectif. On était gênés du fait que c'est un médicament qui ne montre pas ce qu'il veut sur des critères assez précoces et qui va chercher une comparaison à des données réelles, mais en appariant sur peu de choses, alors que la maladie a l'air cardiovasculaire. Tout le monde en a parlé, mais on oublie ce paramètre-là. On n'a pas du tout d'information sur la morbidité cardiovasculaire après traitement. C'est cela qui nous a gênés. C'est le fait que ce qu'on observe est lié à une différence entre les deux groupes sur leur phénotype ou leur génotype.

M^{me} le D^r DE SANDRE-GIOVANNOLI.- Comme je le disais tout à l'heure, d'après les cas publiés dans la littérature de personnes qui portent des laminopathies progéroïdes autres que la progéria, il s'agit d'un éventail de sévérité clinique qui va de l'atteinte néonatale jusqu'à une atteinte qui se manifeste à un âge plus avancé avec des durées de vie qui vont d'un âge très précoce jusqu'à une trentaine d'années. Je me dis que l'inclusion aléatoire de ces patients dans la cohorte contrôle et l'appariement par âge avec les patients traités nous permet de nous affranchir de cette méconnaissance du statut génétique et génomique de la cohorte. C'est vrai que le critère poids n'a pas été atteint. Est-ce que la moyenne d'âge des patients inclus était déjà trop avancée, trop tardive pour que cet effet puisse se manifester ? Peut-être.

La première chose est de traiter les enfants très précocement pour essayer d'éviter l'installation des anomalies d'organes qui induisent le retard de développement et de croissance, et l'autre chose est de l'introduire un âge plus avancé, ce qui aurait pu amener à ce déficit de résultats sur le critère poids. Quoi vous dire ? Rien n'est parfait dans ce cadre mais il semble que dans l'étude, surtout à la dernière date d'étude du 1er août 2021, après plusieurs mois de suivi de traitement, cela semble donner des résultats qui peuvent être intéressants pour ces patients-là, pour lesquels il n'y a pas aujourd'hui de traitement ciblé.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Je suis obligée d'interrompre la discussion, même si elle est très intéressante. Je vous remercie beaucoup pour votre expertise et pour vos réponses à nos nombreuses questions. Merci de votre participation. Bonne journée.

Des questions ou commentaires résiduels ? On a repris du retard. Le bureau n'était pas extrêmement séduit par la méthodologie et par tous les biais mis en avant par Sylvie et Corinne. On ne proposait pas d'ISP, un SMR important et une ASMR IV avec le souhait qu'il y ait un suivi des patients dans le cadre de l'étude internationale d'une part, mais aussi avec une collecte de données pour les patients français qu'on souhaite encourager. Je vous laisse donc aller.

Si vous pouvez être très rapides, Albert et Jean-Christophe, ce serait formidable.

M. le D^r TRINH-DUC.- Je voulais poser la question à Corinne et à Sylvie concernant l'article du JAMA. Finalement, l'article du JAMA apporte quoi en plus, à part qu'il y en avait un de plus que dans la cohorte initiale ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ce qui nous a surpris, c'est qu'il n'était pas cité dans le rapport et qu'il y avait des modifications. Ce ne sont pas les mêmes personnes qui ont dû faire l'analyse. Il y avait 63 paires alors que dans leur rapport, il n'y en a que 62. On ne sait pas pourquoi il y a un enfant qui a disparu. Et sur un plan statistique, comme l'a dit Corinne, l'analyse était plus adaptée. Il y a un Cox conditionnel alors que l'appariement est oublié dans l'analyse faite dans le rapport. On n'a pas compris pourquoi il y avait ces différences et pourquoi ce n'était pas évoqué. Ce ne sont pas des résultats qui contredisent du tout ceux du rapport, c'est ce qu'a dit Corinne, mais c'était différent. Je ne sais pas quoi dire d'autre. Je pense que c'est parce que ce ne sont pas les mêmes personnes qui l'ont fait. On ne sait pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je me permets une parenthèse, Corinne et Sylvie, sur l'appariement. Je suis totalement d'accord, c'est évident, mais il faut reconnaître que ce n'est pas simple parce qu'appareiller comme on le voudrait avec si peu de malades, franchement, on est dans un défi quasi impossible.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Sur la (inaudible son 8, 00'11'27), ils n'avaient pas beaucoup de témoins et ils ont réussi à appareiller leurs 62 traités. J'espère que c'est pour cela qu'ils n'ont pris que l'âge et le sexe. Rien qu'en prenant ces deux paramètres, ils ont pointé moins pour tout le monde, sans

remise, ce qui est exceptionnel. Cela nous avait frappés. Je pense qu'ils auraient pu justifier ou faire une analyse de sensibilité pour montrer que les résultats n'étaient pas modifiés par la prise en compte d'un paramètre qui nous semblait très important. C'est une maladie cardiovasculaire manifestement, ce vieillissement précoce. Cela m'ennuie parce que quand je regarde les courbes, je me dis que la différence provient surtout d'une chute initiale. Il y a beaucoup d'événements au début dans la cohorte observée. Sinon, c'est une translation. Si on enlève ces événements initiaux, les deux courbes vont se retrouver collées parce que la courbe des traités dégringole aussi. On ne guérit pas ces enfants. On voulait s'assurer qu'il n'y avait pas un biais initial dans ces constitutions de paires non traitées.

M. le P^r COCHAT, Président.- L'âge n'est pas un bon paramètre, c'est sûr.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est pour cela que le SMR important sur la qualité de la démonstration me semblait un peu optimiste. Je ne sais pas si on va en discuter avant le vote. Qu'est-ce qui a justifié ce critère important ?

M. le D^r TRINH-DUC.- Pourquoi important et pas modéré ou faible ?

M. le P^r MERCIER.- Voire insuffisant parce que franchement, dans le dossier, il n'y a rien. Même si on veut être *sympathique* avec cette maladie horrible, il n'y a aucune preuve que ce médicament change quoi que ce soit.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Sauf cette comparaison indirecte.

M. le P^r MERCIER.- Sylvie, vous avez démontré avec Corinne qu'il y avait des biais terribles. La démonstration est d'une faiblesse insigne.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- C'est une présomption, c'est ce qu'a dit l'expert. Dans un environnement d'une maladie si horrible, pour moi, c'est de l'ordre de la foi, presque.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le bureau attendait beaucoup l'expertise de Corinne et Sylvie. C'est bien qu'on vous ait eues toutes les deux et que vous ayez fait un rapport commun. C'était parfaitement adapté à nos attentes.

Je propose que l'on passe au vote : ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants :

ISP : 21 voix contre, une abstention.

SMR : 3 voix pour un SMR important, 9 voix pour un SMR modéré, 4 voix pour un SMR faible, 5 voix pour un SMR insuffisant et une abstention.

- ASMR : 7 voix pour une ASMR V, 10 voix pour une ASMR IV et 5 abstentions.

C'est un SMR modéré et une ASMR IV.

M^{me} KELLEY.- Sur le SMR, le règlement intérieur nous impose de revoter entre modéré et faible.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce n'est pas simple. Je vous donne mon raisonnement. Le SMR insuffisant

est minoritaire, il y en a 5. Cela fait 16 SMR suffisant, donc on reste dans un SMR suffisant. Mais dans le SMR suffisant, je suis d'accord avec Sophie, je pense qu'il faut qu'on revote entre modéré et faible. Pour l'ASMR, je pense qu'il faut qu'on le revote aussi. Qu'est-ce que tu en penses, Sophie ?

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il y a trois importants, cela fait 9 et 3, 12 versus 9. Pourquoi voulez-vous revoter ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Comme les deux majoritaires, c'est modéré et insuffisant.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Ceux qui ont voté important, ils vont voter modéré. Ceux qui ont voté insuffisant vont voter faible.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sophie, tu peux nous redire ce que dit le texte du règlement intérieur, s'il te plaît. On est plus juste en ayant produit ce mode de vote, mais on se complique la vie.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vu que les votes sont très disparates, il y a un élément qu'on n'a pas dit, c'est imposer une réévaluation ou des choses comme cela au regard des données. Il y a des doutes sur la robustesse des données. Comme l'a dit la chef de projet, il y a une étude PASS. Malheureusement, on n'a pas encore la date de fin de cette étude PASS. Elle a vocation à regarder, chez les patients européens, la tolérance et la qualité de vie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je l'avais mentionnée tout à l'heure au moment du vote.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il y avait aussi une étude d'association avec l'évérolimus dont on n'a pas parlé.

Une chef de projet, pour la HAS.- Il y en a une. Les résultats sont prévus en 2025, si je ne dis pas de bêtises. Il y en a une qui est en cours en association avec l'évérolimus.

Une chef de projet, pour la HAS.- Les résultats sont prévus pour fin 2024, l'étude en association. L'étude PASS, on n'a pas d'information sur le protocole. On l'a demandé au laboratoire, mais on ne l'a pas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il faut qu'on ait le suivi de l'étude PASS et les données françaises si possible.

M^{me} KELLEY.- Le texte réglementaire dit : « *En cas de répartition des voix sur plus de deux motions, lorsque le cumul des voix des motions minoritaires est supérieur ou égal aux voix de la motion majoritaire, le Président de séance remet au vote les motions ayant le plus de voix* ». Sur le SMR, ce serait modéré, insuffisant qu'il faudrait revoter. Sur l'ASMR en revanche...

M. le P^r COCHAT, Président.- Pareil, parce qu'on a 10 voix pour une ASMR IV et 7 voix plus 5 voix à côté, ce qui fait 14. Il faut revoter les deux. Pour le SMR, il faut voter entre modéré et insuffisant. Pour l'ASMR, il faut voter entre un niveau IV et V ou abstention. Pas d'autres choix. On recommence, Stéphanie.

M^{me} KELLEY.- Sur l'ASMR, j'ai un doute. Je ne sais pas s'il faut comptabiliser l'abstention. Parce que si on peut revoter encore entre abstention, V et IV, on risque d'avoir les mêmes résultats.

M. le P^r COCHAT, Président.- Tu as raison, c'est logique. Pour l'ASMR, on ne peut pas. On garde les 10 voix pour l'ASMR IV, on n'a pas le choix. Je suis d'accord. On ne revote que le SMR entre modéré et insuffisant.

M^{me} KELLEY.- Je ne sais pas si parmi ceux qui se sont abstenus, tout le monde va continuer à s'abstenir ou pas compte tenu du vote. C'est peut-être plus sécurisant de tout revoter.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pour l'ASMR ?

M^{me} KELLEY.- Oui.

M. le P^r COCHAT, Président.- Ce ne serait pas logique. Je ne sais pas. Logiquement, d'après le texte, il faut tout revoter, mais ce n'est pas très cohérent parce que les abstentionnistes ont tous raison de rester abstentionnistes. Le choix va se faire entre une ASMR IV et V. Les cinq qui se sont abstenus doivent se réabstenir logiquement, donc on aura le même vote. Ce n'est pas logique de revoter l'ASMR, on va le laisser à IV et on revote le SMR seul. Cela me paraît plus cohérent.

M^{me} KELLEY.- Donc choix entre SMR modéré, SMR insuffisant ou abstention.

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 13 voix pour un SMR modéré, 7 voix pour un SMR insuffisant et deux abstentions.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est donc un SMR modéré, une ASMR IV, sans ISP.

Une chef de projet, pour la HAS.- Je voulais demander confirmation pour le suivi des patients français. Vous souhaitez recueillir des données d'efficacité sur des critères cardiovasculaires également de qualité de vie. Est-ce qu'on prévoit une réévaluation de ZOKINVY dans un délai ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Pas très rapide. Je pense qu'il faut mettre deux ou trois ans vu le nombre de patients. On aimerait bien l'avoir plus tôt, donc peut-être que deux ans, c'est le bon délai.

Une chef de projet, pour la HAS.- D'accord. Merci.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci à toi.