



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 Avril 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 VIMIZIM 1 mg/mL (élosulfase) (CT-20160) BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

M. COCHAT, Président.- On va passer à VIMIZIM, et il y a eu l'experte, Madame Pichard, qu'on fait rentrer.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport, et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer Madame Pichard en situation de conflit d'intérêts.

(Samia Pichard rejoint la séance)

M. COCHAT, Président.- Bonjour Madame Pichard. Désolé pour le retard qu'on vous a imposé. On va voir le dossier de VIMIZIM qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on vous passera la parole ensuite, il y aura un petit temps d'échange avec la commission.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande de réévaluation de la spécialité VIMIZIM, l'elosulfase alpha 1 milligramme par millilitre, en solution à diluer pour perfusion. Ce médicament est indiqué dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A ou le syndrome de Morquio A chez les patients de tout âge. Ce produit a eu son AMM le 28 avril 2014 par une procédure centralisée et il avait fait l'objet d'une primo-évaluation par la commission de la transparence le 1^{er} octobre 2014.

Pour ce dossier, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR III et pas d'ISP qui est, comme vous le verrez dans le diapo suivante, le maintien des conclusions précédentes.

En octobre 2014, la commission avait octroyé un SMR important, une ASMR III, pas d'ISP. Elle avait dit que VIMIZIM était le seul traitement à visée substitutive dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A. Il doit être instauré en première intention et le plus précocement possible sous réserve de vérification de son efficacité à long terme. La commission avait également souhaité disposer des données de suivi de l'efficacité de l'elosulfase alpha à plus long terme pour l'ensemble des patients ayant un syndrome de Morquio A traité en France.

Dans le cas où le registre prévu dans le plan de gestion des risques, prévu dans le cadre de l'AMM, répondrait à cette question, il ne sera pas nécessaire de mettre en place une étude *ad hoc*.

La commission de la transparence pose la question du dépistage néonatal de la maladie de Morquio, qui, bien que très rare, nécessite probablement une instauration précoce du traitement substitutif, ce qui serait facilité par le dépistage.

A l'appui de sa demande, le laboratoire a déposé les résultats de l'étude MOR 005 qui est l'étude d'extension de l'étude de phase III MOR 004 qui avait été décrite en 2014 lors de la primo-inscription. Il s'agit d'une étude multicentrique en ouvert, ayant porté sur 176 patients et les résultats sont présentés après 120 semaines de suivi. Les critères de jugement étaient le

Commission de Transparence

Examen VIMIZIM 1 mg/mL (élosulfase) (CT-20160) BIOMARIN INTERNATIONAL LIMITED - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription

test de marche de six minutes, la variation du test de montée des escaliers, la variation moyenne des kératanes sulfates urinaires et la fonction pulmonaire.

Le laboratoire a également déposé les données du registre MARS. Nous avons les résultats intermédiaires de cette étude observationnelle mise en place par le laboratoire afin d'améliorer les connaissances de l'histoire naturelle de la maladie et d'évaluer l'efficacité et la tolérance du traitement à long terme par l'élosulfase alpha. Dans ce registre, 425 patients avaient été inclus, dont 346 traités et parmi tous ces patients, 38 étaient français et 2 étaient traités par VIMIZIM.

Les critères évalués dans ce registre étaient également la variation du taux d'inos, la variation du résultat du test de marche de six minutes et la fonction pulmonaire. Je laisserai le Docteur Samia Pichard présenter les résultats de ces études.

Je vous laisse la parole.

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

M^{me} PICHARD.- Je me présente d'abord. Je travaille dans le service de maladie métabolique à l'hôpital Necker et je m'occupe de beaucoup de patients. J'ai 11 patients MPS IV.

La maladie de Morquio A, c'est une maladie de surcharge du lysosome. C'est une anomalie de la dégradation des lysosomes. Comme beaucoup de maladies lysosomales, ce sont des maladies rares avec une incidence de toutes les mucopolysaccharidoses qui est de 1/25000, 1/75000, une incidence de la maladie.

Il va y avoir comme conséquence une accumulation de mucopolysaccharides qu'on appelle le kératane sulfate et le chondroïtine sulfate qui vont principalement se surcharger au niveau de l'os, niveau des cellules articulaires, mais également au niveau de la cornée et au niveau des valves cardiaques. Il s'agit d'une maladie multi systémique progressive, c'est-à-dire que cela touche énormément d'organes et surtout, c'est progressif. Les enfants, dès les premiers mois de vie n'ont quasiment aucun symptôme, et petit à petit, ils vont avoir des symptômes qui vont devenir de plus en plus invalidants, avec surtout un pronostic lié à l'atteinte ostéoarticulaire, la dysplasie principalement avec un continuum important entre les formes sévères et les formes atténuées de la maladie.

J'insiste sur le côté dysostose multiplex, parce que le pronostic fonctionnel est très important, malheureusement, chez ces enfants qui ont, comme vous le voyez, une toute petite taille. Ce sont des enfants, quand on fait le transfert chez les patients adultes, parfois, ils n'ont même pas la toise suffisamment grande pour pouvoir les mesurer. Ils ont souvent moins d'un mètre.

Ils ont surtout une atteinte, comme vous le voyez sur la photo, de genu valgus important, mais également d'atteintes au niveau des articulations des épaules, mais surtout des poignets, avec un coup de vent cubital externe très important, avec un pronostic fonctionnel là aussi assez majeur.

En général, l'intellect est conservé. Il peut y avoir d'autres atteintes, notamment l'hépatosplénomégalie, des opacités cornéennes, mais qui sont tout de même moins importantes et qui touchent moins le pronostic, que ce soit vital ou fonctionnel.

Le pronostic vital est surtout lié aux complications d'anesthésie, notamment en raison de la stabilité de la charnière occipito-cervicale, également à cause du rétrécissement trachéal. Ce sont des enfants qui ont une surcharge aussi au niveau de la trachée. Une trachée qui est extrêmement friable et extrêmement malléable, d'où d'une part un SAOS qui peut être assez sévère, un syndrome restrictif également lié à l'atteinte ostéoarticulaire, et qui fait que le pronostic vital peut également être touché dans ces pathologies.

Vous voyez sur ces photos, le pronostic de taille chez ces patients est tout de même assez limité.

Ce qui nous importe aujourd'hui, c'est la prise en charge de ces patients. Ces patients en général sont tous suivis dans des centres de référence ou de compétences maladies lysosomales. En général, après le diagnostic l'on fait un bilan complet pour essayer de voir les différentes atteintes. Le traitement est principalement symptomatique avec des chirurgies qui peuvent être bénignes, comme des pauses d'aérateurs trans-tympaniques, amygdalectomies, mais parfois des chirurgies beaucoup plus lourdes et qui parfois peuvent engendrer pronostic vital, des arthrodèses, des décompressions médullaires, des atteintes des chirurgies de genu valgus.

A ce jour, le seul traitement disponible, c'est l'enzymothérapie substitutive, d'où la commission d'aujourd'hui sur le VIMIZIM. En général, on en discute principalement au sein du CETMPS. C'est une association de groupes d'experts qui se réunissent. Il y a le CET L, c'est le groupe d'experts pour les maladies lysosomales, avec différents sous-groupes. Je m'intéresse spécifiquement au CETMPS qui s'occupe des mucopolysaccharidoses. En général, on se réunit lorsqu'on a des doutes sur des indications de diagnostic pour ces patients.

Le traitement est l'enzymothérapie. La seule alternative est la transplantation de cellules souches hématopoïétiques, mais avec une mortalité et morbidité qui ne sont absolument pas du tout négligeables. Le dernier patient que l'on a essayé de traiter, qui était très jeune, est malheureusement décédé suite aux complications de sa greffe.

Nous sommes ici surtout pour discuter des deux études que vous venez de nous présenter. La principale étude, c'est l'étude MOR 005. Je n'étais pas censée normalement parler de tous les résultats de l'étude, mais surtout vous donner mes critiques et mes remarques sur ces études.

Entre autres, sur ces études, la population étudiée, c'était surtout sur les patients marchants et qui marchaient déjà plus de 30 mètres. Or on sait que malheureusement, c'est une maladie progressive avec un pronostic de marche qui est très rapidement limitée, des patients qui perdent la marche au bout de quelques années. Ce n'est pas la population majoritaire.

La question qui se pose ce traitement, vu que le critère principal est surtout sur les patients marchant, avec une amélioration significative de la marche de quelques mètres au bout de

quelques années de traitement, ne l'indiquerait-on pas principalement pour les patients marchant ?

Pour les autres patients non marchant, la question pourrait se discuter, notamment sur une amélioration de la fonction respiratoire, mais je pense que c'est nécessaire de pouvoir les discuter en RCP national au sein des CETMPS.

Malheureusement, il y a beaucoup de patients qui, malgré le traitement, perdent la marche en raison de la progression de cette maladie, surtout pour les formes sévères de la maladie. A ce moment-là, se pose bien sûr la question : faut-il discontinuer le traitement ? Personnellement, sur mes 11 patients, il y en a 5 pour lesquels j'ai dû discontinuer le traitement parce que malheureusement, il y avait beaucoup d'effets secondaires et surtout, le traitement ne fonctionnait pas avec une perte de la marche malgré tout.

Une autre critique de cette étude, c'est que la durée était sur une longue durée. Il y avait 120 semaines de suivi, c'était environ deux ans. C'est une maladie qui est lentement progressive chez des patients qui arrivent facilement à l'âge adulte. Je considère que deux ans, ce n'est pas non plus une évolution à long terme de cette maladie.

Un autre critère important, c'est le dosage du kéralane sulfate dans les urines. Mais on sait malheureusement pertinemment que ce dosage dans les urines ne reflète pas du tout le niveau de l'enzyme intra-cellulaire. Je ne pense pas que ce soit un critère qui soit pertinent dans cette étude.

Dernière chose, dans cette étude, ils n'ont pas parlé des anticorps neutralisants alors que beaucoup d'enfants font des réactions anaphylactiques. Probablement qu'ils vont fabriquer des anticorps anti-neutralisants et qui peuvent en plus gêner l'effet de l'enzymothérapie. Malheureusement, cela n'a pas été étudié. La taille des patients non plus n'a pas été étudiée dans cette étude, alors que l'on sait que malgré le traitement, les enfants et les patients malheureusement n'ont pas une taille cible qui soit suffisamment importante, et qui n'augmentent pas leur taille de façon significative avec le traitement.

La tolérance qui a été décrite dans cette étude MOR 005 qui était plutôt bonne, mais la plupart des patients marchants, qui marchaient plus de 30 mètres, c'étaient probablement des patients qui avaient une forme modérée. Qu'en est-il des formes plus sévères qui n'étaient pas marchables dans l'étude ? Dans mon expérience, beaucoup d'enfants ont eu tout de même des réactions anaphylactiques qui ont nécessité une interruption du traitement.

La deuxième étude proposée, l'étude MARS, le registre français ou le registre national de la maladie de Morquio. Malheureusement, cette population étudiée est loin d'être exhaustive. Il existe une autre étude de cohorte, une étude validée par les autorités de santé en France, qui a pu inclure jusqu'à ce jour 40 patients. Ces patients ne sont pas du tout inclus dans l'étude MARS.

Il se trouve que dans notre centre, que ce soit à Necker ou à Robert Debré où j'étais auparavant, nous n'avons pas souhaité participer à l'étude MARS tant que les données

n'étaient pas directement incluses dans RaDiCo. C'était faire du travail en double et le laboratoire n'a malheureusement pas souhaité participer à l'étude RaDiCo pour pouvoir récupérer toutes les données de RaDiCo. Cela fait du travail en double et malheureusement, beaucoup de pertes de données pour les deux études, que ce soit l'étude RaDiCo, mais surtout l'étude MARS.

Ce qu'on peut dire sur cette étude, c'est qu'il y a malgré tout une dégradation de la marche. Nous voyons que sur les quatre premières années, il y a une amélioration de la marche chez les patients traités, mais malheureusement, au long terme, on voit qu'il y a une dégradation malgré tout et beaucoup de patients ont besoin d'une aide à la marche à la fin.

En conclusion quel apport thérapeutique ? Il n'y a malheureusement pour ce jour aucune alternative thérapeutique. Il s'agit d'un traitement d'une maladie qui est déjà lentement progressive. Ce traitement permet néanmoins tout de même de stabiliser les patients qui marchent et qui peuvent rester marchant. On voit qu'il y a tout de même une stabilisation de l'amélioration fonctionnelle. Malheureusement, il n'y a pas d'effet direct sur l'organisation des soins. C'est-à-dire que les patients qui doivent être opérés vont être opérés, le nombre d'hospitalisations ne change pas, le nombre de chirurgies programmées ne change pas malgré le traitement.

La question qui se pose est la population cible. C'est principalement les patients marchant. L'indication, pour les autres cas, je pense, doit être discutée au sein d'une RCP nationale du CETMPS.

Quelles sont les recommandations particulières ? Le bilan annuel tel que recommandé est prévu par le PNDS sur les mucopolysaccharidose et de toute façon fortement recommandé pour voir quelles sont les complications, et voir s'il est nécessaire de modifier le traitement ou d'interrompre le traitement en fonction de l'évolution des patients.

Une autre recommandation, c'est que le traitement à domicile pourrait fortement améliorer la qualité de vie de ces patients. Cela leur évitera d'aller à l'hôpital une fois par semaine. À ce jour, c'est un traitement par enzymothérapie intraveineuse, avec la nécessité d'aller à l'hôpital et de passer plusieurs heures à l'hôpital. La mise en place de ce traitement à domicile, je pense, pourrait tout de même bénéficier et aider la qualité de vie de ces patients.

Je suis à votre disposition pour répondre à vos questions.

M. COCHAT, Président. - Merci beaucoup pour toutes ces précisions.

Un chef de projet pour la HAS. - Merci pour votre présentation. J'aurais juste une question par rapport au diagnostic prénatal que la commission avait recommandé d'ajouter à la liste des diagnostics systématiques. Pensez-vous que cela pourrait être utile de pouvoir instaurer le traitement, éventuellement dès le diagnostic, puisqu'il faut, vous l'avez dit, plusieurs mois, voire peut-être plusieurs années avant l'apparition des premiers symptômes, sachant que c'est une maladie génétique ?

M^{me} PICHARD.- C'est une bonne question. Si l'on avait un traitement qui était beaucoup plus efficace, la question se poserait. Nous avons malheureusement une efficacité qui semble limitée, qui améliore probablement le pronostic fonctionnel. Les patients marchant peuvent marcher un peu plus longtemps. Mais on voit bien que sur ces données, que malgré tout, au bout de plusieurs années, il y a une dégradation de la marche. Pour les patients plus âgés qui ont une forme plus atténuée, cela leur est certainement d'une meilleure aide. La question, c'est : traiter plus tôt, pourrait-on avoir un meilleur pronostic ? Sincèrement, je n'en suis pas convaincue.

L'atteinte ostéoarticulaire est beaucoup plus importante que pour d'autres maladies lysosomales, pour laquelle on pourrait avoir un meilleur bénéfice, d'autant plus que pour les enfants traités, et j'ai des patients personnellement qui ont été traités dès les premiers mois de vie. Malgré tout, pour les formes sévères, on a tout de même des limites avec des enfants qui, malgré tout, continuent à avoir une petite taille et qui continuent à avoir des réactions anaphylactiques.

Je pense que tout dépend de la forme de la maladie. Les formes sévères sont complètement réfractaires au traitement. Les formes atténuées, notamment pour les patients beaucoup plus âgés ou les patients adultes, il y a certainement une amélioration claire de ce traitement.

Je ne suis pas convaincue pour l'instant que le diagnostic néonatal et le dépistage néonatal pour cette maladie soient opportuns. C'est une réflexion qu'on a eue également à plusieurs reprises au sein des groupes d'experts. On ne retiendra pas ce diagnostic pour le diagnostic néonatal des patients.

M. COCHAT, Président.- C'est assez atypique tout de même, parce que s'agissant d'une enzymothérapie, toutes les autres enzymothérapies en général sont d'autant plus efficaces qu'elles sont entreprises tôt dans la vie.

M^{me} PICHARD.- A condition qu'elles fonctionnent bien. Là, on sait bien que ça ne traverse pas très bien l'os, malheureusement. Ça permet de stabiliser un peu l'atteinte, on est bien d'accord. Les patients très jeunes qui bénéficient du traitement vont continuer à avoir un développement psychomoteur avec une acquisition psychomotrice qui est présente. Mais on voit bien dans notre pratique quotidienne que malgré tout, au bout d'un certain temps, même traité très tôt, l'effet finit par s'arrêter, et que malgré tout, les patients arrêtent de marcher. Encore une fois, c'est pour les formes extrêmement sévères. Ce n'est pas le cas de tous les patients, j'insiste.

C'est vrai que je parais assez négative, mais j'ai beaucoup de patients que je suis, qui ont une forme atténuée et qui bénéficient clairement du traitement. Ils le disent bien, ils ont une amélioration de la qualité de vie, beaucoup moins de fatigabilité dans leur vie quotidienne.

M. COCHAT, Président.- Vous n'êtes pas arrivée à identifier les patients qui en bénéficient le plus ?

M^{me} PICHARD.- Si, ce sont des patients qui ont des formes atténuées, qui n'ont pas de formes sévères.

M. COCHAT, Président.- Mais sur des critères bien précis ?

M^{me} PICHARD.- La définition d'une forme atténuée ou sévère, malheureusement, on ne peut pas la poser à la naissance, parce que c'est plus l'évolution de la maladie qui va nous montrer l'évolution, la taille finale de l'enfant. Dans les différentes études, faire la différence entre une forme sévère et une forme atténuée, c'est souvent lié à la taille finale du patient. On sait que ce sont les patients les plus petits qui ont finalement une forme sévère, et c'est malheureusement ceux-là qui ont une dégradation très rapide du côté de la teinte ostéoarticulaire.

M. COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Une partie des réponses ont déjà été fournies par votre dialogue avec Pierre Cochat. Parce que j'ai l'impression que la capacité du médicament est médiocre, voire nulle. Je voulais savoir, de votre point de vue, à quel endroit stratégique devait accéder l'enzyme pour être efficace ? Y a-t-il des paramètres pharmacocinétiques qui pourraient être mis en place pour avoir un rôle prédictif éventuel ?

M^{me} PICHARD.- Un rôle prédictif ? Malheureusement, sur le plan biologique, le dosage le plus courant, c'est celui du kératène sulfate dans les urines. Nous n'avons malheureusement pas la possibilité de doser l'enzyme résiduelle ou les marqueurs à l'intérieur de l'os. Encore une fois, c'est une présentation principalement ostéoarticulaire. C'est pour cela que dans ces études, les principaux critères sont des critères plutôt cliniques. Je ne pense pas qu'on ait de marqueurs, malheureusement biochimiques, qui nous permettent de suivre l'évolution et de suivre l'efficacité des traitements.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Il faudrait que l'enzyme pénètre au niveau de l'os et du tissu ostéoarticulaire pour être efficace ?

M^{me} PICHARD.- Principalement, oui, tout à fait. C'est de là d'où vient la limite de ce traitement. Probablement que des thérapies géniques pourraient permettre d'améliorer le pronostic de ces patients. Mais c'est vrai qu'on en est malheureusement loin, et à ce jour, il n'y a pas d'essai en thérapie génique pour la maladie de Morquio. Pour d'autres mucopolysaccharidose, avec des bénéfices très importants, mais pour l'instant, malheureusement, on sait que le traitement actuel, l'enzymothérapie, n'arrive pas à cibler suffisamment l'os. Une autre forme d'enzyme avec plus de récepteurs qui vont pouvoir plus cibler l'os pourrait-elle être efficace ? Probablement, mais ce n'est malheureusement pas le cas actuellement.

M. COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier.

M. MERCIER, membre de la CT.- Bonjour Samira. Merci beaucoup pour cette présentation. Je voulais essayer de comprendre. Si j'ai bien compris, les enfants qui marchent ont des formes moins sévères, et tu dis que l'enzymothérapie pourrait les aider parce qu'il y a peut-être une interaction au niveau de l'os.

Au niveau des autres organes, y a-t-il aussi une action de l'enzyme ? Tu as dit que ces enfants étaient plutôt intelligents, donc il n'y a pas de retard psychomoteur, il n'y a pas ce problème. Qu'en est-il au niveau du cœur ? Parce que le cœur est touché au niveau de son endocarde, avec des valvulopathies. As-tu constaté qu'il y avait aussi un freinage de cette évolution ?

Parce que véritablement, si l'enzymothérapie aide quelques patients, mais pas beaucoup, on peut se poser des questions sur la valorisation de ces enzymothérapies. D'ailleurs, ton regard est un peu pessimiste. On aimerait comprendre un peu comment on valorise les choses.

M^{me} PICHARD.- Merci Jean-Christophe. Encore une fois, je ne veux pas être très pessimiste sur cette enzymothérapie. Alors oui, on a l'impression que les formes les plus sévères, les enfants arrêtent de marcher, mais je ne dis pas qu'ils ne sont pas marchant, c'est-à-dire qu'il y a tout de même une évolution initialement positive. Les enfants acquièrent certaines compétences psychomotrices. Les enfants apprennent à marcher, marchent et c'est par la suite que la maladie progresse et qu'ils perdent la marche. Ils perdent la marche en fonction de la sévérité de la maladie. Les patients les plus sévères à trois ans ne marchent plus. C'est tout de même très précoce. Par contre, pour des formes atténuées, ce sont des patients qui sont, même à l'âge adulte, toujours marchant.

Ce continuum entre les formes extrêmement sévères et les formes très atténuées, c'est ce que l'on voit dans toutes les maladies lysosomales. C'est assez difficile d'avoir un pronostic et de pouvoir l'anticiper. Nous n'avons pas de marqueur, malheureusement, de la sévérité de la maladie que des marqueurs cliniques.

La question sur les valves cardiaques, effectivement, il y a une atteinte valvulaire qui est probablement moins importante que pour d'autres mucopolysaccharidose, mais qui est tout de même présente dans la MPS IV. Là non plus, malheureusement, je reste encore pessimiste, mais les autres études, pas celles de M06-004, ni dans l'étude MARS, on ne voit pas ressortir cet effet, mais cela ne marche pas malheureusement, sur les valves cardiaques. C'est une dégradation progressive.

Encore une fois, ce sont les traitements symptomatiques qui sont vraiment mis en avant dans cette maladie, notamment chez les patients adultes. C'est rare d'avoir des complications cardiaques chez les jeunes enfants. C'est vraiment beaucoup plus à l'âge adulte où ils commencent à avoir des valvulopathies beaucoup plus symptomatiques et qui nécessitent éventuellement des remplacements valvulaires qui le montrent bien.

M. MERCIER, membre de la CT.- L'enzymothérapie n'a rien changé ?

M^{me} PICHARD.- Non, et c'est le cas dans toutes les enzymothérapies pour toutes les mucopolysaccharidoses. Malheureusement, cela ne marche pas sur les valves cardiaques.

Les autres paramètres, vous m'avez posé la question sur le côté respiratoire. Il y a tout de même une amélioration et on le voit sur ces études, sur la capacité vitale forcée, sur la fonction pulmonaire en soi, pas sur le rétrécissement trachéal. Quand des enfants ou des patients adultes ont déjà un rétrécissement trachéal, il n'y a que la chirurgie qui pourrait leur améliorer

cette fonction malheureusement. Mais sur l'atteinte plutôt interstitielle et le côté plus qualité de vie, on voit qu'il y a tout de même une amélioration, et on le voit d'ailleurs sur les résultats de l'étude MOR 005.

Je ne peux pas non plus être très pessimiste. Cela permet tout de même, on le voit, une stabilisation des traitements. Et dans notre pratique quotidienne et courante, on propose ce traitement pour tous les patients marchant au diagnostic. C'est vrai que plus tôt il est proposé, mieux c'est pour la plupart des patients.

M. COCHAT, Président.- Ce n'est pas ce que vous avez dit tout à l'heure.

M^{me} PICHARD.- Il est proposé pour tous les patients marchant. Je l'ai bien dit sur toutes les diapositives, et j'insiste dessus. Cela permet tout de même de mobiliser l'atteinte.

M. COCHAT, Président.- Plus tôt il est proposé, plus il est efficace, c'est une phrase fondamentale.

M^{me} PICHARD.- Oui, parce que cela permet de maintenir la stabilité, de maintenir l'attention le plus longtemps possible.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais je vous pousse dans vos retranchements si vous dites qu'il est efficace. Plus il est efficace, plus on démarre tôt. Cela veut dire qu'à la limite, il faut démarrer tout le monde tôt, et éventuellement l'arrêter chez ceux qui n'ont pas une forme qui se prête à une bonne réponse.

M^{me} PICHARD.- Mais de là, à instaurer un dépistage néonatal pour un médicament qui a tout de même de grandes limites, sur le plan éthique, je ne suis pas encore complètement convaincue.

M. COCHAT, Président.- J'entends bien.

M^{me} PICHARD.- C'est toute la communauté des mucopolysaccharidoses, on discute régulièrement de ce traitement. On a tous tendance et on pousse tout de même à le proposer pour les patients qui peuvent en bénéficier et qui sont encore jeunes et encore marchant. Mais c'est vrai que dès qu'il y a une dégradation importante, ou dès qu'on voit qu'il commence à y avoir des effets secondaires importants, On propose une interruption de ce traitement. Encore une fois, oui, il y a une efficacité, mais elle est malgré tout limitée.

M. COCHAT, Président.- Vous avez eu des interruptions que vous avez regrettées ?

M^{me} PICHARD.- Regretter sur le fait que l'enfant continue à se dégrader ?

M. COCHAT, Président.- Oui.

M^{me} PICHARD.- C'est toujours difficile de se dire est-ce l'évolution de la maladie qui fait que le traitement ? Le traitement, si on l'avait maintenu, le patient aurait-il été ... ? Sincèrement dans mon expérience pour les patients, j'ai cinq patients pour lesquels je l'ai interrompu. Trois

d'entre eux avaient des effets secondaires tout de même non négligeables. Il y en a une qui faisait quasiment des chocs anaphylactiques, malgré toutes les prémédications qu'on a proposées alors qu'elle était encore marchante, mais avec un périmètre de marche réduit. On a arrêté le traitement. Là, nous sommes à un an et demi, suite au traitement. Elle est toujours marchante, elle continue. On essaye de prioriser tout le traitement symptomatique autour et finalement, elle ne s'en porte pas si mal que ça.

Il ne faut pas oublier qu'il faut tout de même aller à l'hôpital une fois par semaine. C'est une journée entière à l'hôpital. Ça veut dire que c'est une journée où elle ne va pas à l'école, ou elle ne fait pas de rééducation. Mettre plus le paquet sur la rééducation, je pense que ça pourrait être plus intéressant pour beaucoup de patients. Encore une fois, c'est au cas par cas, et c'est l'intérêt justement de pouvoir en discuter en CET, en réunion multidisciplinaire avec les personnes qui connaissent bien.

M. COCHAT, Président.- OK. Patrick.

M. NIAUDET, membre de la CT.- J'avais plusieurs questions. Y a-t-il des corrélations génotypes-phénotypes ? C'est la première question.

La deuxième : quel est l'âge moyen au diagnostic ? C'est-à-dire est-ce déjà l'âge de la marche ? Ou des diagnostics sont-ils portés avant ?

M^{me} PICHARD.- Corrélation génétique-phénotype, oui il y en a, mais qui n'est pas non plus très clair. C'est-à-dire oui, on sait qu'il y a certains génotypes sévères qui donnent des formes extrêmement sévères. Il y a d'autres génotypes qui donnent des formes atténuées, mais il y a énormément de génotypes pour lesquels on ne sait pas. Ce n'est pas non plus tranché au couteau.

L'âge moyen au diagnostic, là aussi, ça dépend de la forme de la maladie des patients sévères. En général c'est diagnostiqué vers l'âge d'un an 1.51.59 en moyenne. Les différentes études publiées montrent à peu près le même constat. Les patients moins sévères, c'est plus autour de l'âge de 5 ans.

M. NIAUDET, membre de la CT.- D'accord, donc l'âge de 5 ans c'est déjà largement après le début de la marche.

M^{me} PICHARD.- Tout à fait, ce sont des patients marchants.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Parce que dans les études, en lisant le rapport, on a l'impression que la tolérance est assez bonne. Par contre, votre expérience n'est pas si favorable.

M^{me} PICHARD.- J'ai eu des patients qui ont été inclus l'étude MOR 005, qui sont des patients marchants, probablement qu'ils avaient des formes moins importantes, moins sévères de la maladie, donc ils avaient certainement une enzyme résiduelle qui a fait qu'ils n'ont pas fait beaucoup de réactions anaphylactiques. Peut-être que mon expérience n'est pas non plus représentative de toute la population, mais c'est vrai que sur mes 11 patients, il y en a 5 qui

ont développé des effets secondaires importants pour lesquels on a dû interrompre l'enzymothérapie. C'est un peu le constat que l'on retrouve en discutant avec les autres collègues qui ont des MPS IV.

Il y a également d'autres patients qui n'ont aucune réaction à la perfusion, qui vont très bien, notamment pour les patients beaucoup plus âgés et qui n'ont jamais fait aucune réaction. C'est pour cela que j'ai été un peu étonnée. C'est ce que j'ai essayé de refléter sur ma présentation et sur le rapport que je vous ai fourni. Oui, certes, dans l'étude, les patients ont globalement une très bonne tolérance, mais ce n'est pas forcément ce qu'on retrouve dans la pratique quotidienne.

M. COCHAT, Président.- D'accord. Merci bien Serge. Une toute dernière et toute rapide question.

M. KOUZAN, membre de la CT.- J'ai oublié de vous demander qu'est-ce qui s'oppose à ce qu'en France, la distribution se fasse à domicile ? Parce que dans votre rapport, vous disiez qu'en Angleterre, c'était 100 % des cas.

M^{me} PICHARD.- Oui, tout à fait. En France, le traitement n'est pas rétrocédable, donc il est purement à dispensation hospitalière. C'est une décision du laboratoire qui n'a pas fait les démarches, qui ne souhaite pas faire les démarches pour que le traitement puisse être administré à la maison par des prestataires. Actuellement, pour qu'ils puissent être administrés, il faut que cela passe par une HAD, une hospitalisation à domicile. Evidemment, cela complique les choses. Il y a peu de personnels qui ne peuvent pas forcément rester plusieurs heures à côté de l'enfant, alors que pour d'autres enzymothérapies, cela est tout à fait possible à la maison.

M. KOUZAN, membre de la CT.- on ne peut pas forcer l'industriel à faire une démarche de santé publique ?

M^{me} PICHARD.- On pourrait, mais c'est hors notre ressort, en tant que médecin hospitalier. C'est pour ça que j'ai voulu aussi en parler, parce que cela peut être important. C'est le cas d'autres enzymothérapies qui ont réussi à faire en sorte que le traitement puisse être rétrocédable.

M. MAUDET, membre de la CT.- Oui, mais s'il y a des réactions anaphylactiques, c'est tout de même assez impressionnant.

M^{me} PICHARD.- En général, on n'autorise les perfusions à domicile que pour les patients qui ont un traitement depuis déjà minimum 6 mois et qui n'ont fait aucune réaction allergique. On est cadré autant que possible pour que les patients puissent avoir ce qu'il faut à la maison, si jamais il y a un problème, qu'ils puissent avoir de l'adrénaline, qu'ils puissent avoir des antihistaminiques. On arrive jusqu'à ce jour à bien cadrer les choses. On a beaucoup d'enfants qui sont en HAD et pour lesquels les choses se passent très bien. On ne passe pas tout patient en HAD, notamment quand il y a des réactions anaphylactiques, évidemment.

M. COCHAT, Président.- OK. Merci beaucoup Madame pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Samia Pichard quitte la séance)

M. COCHAT, Président.- C'est vrai qu'habituellement, avec ce genre de produit, on a plutôt des données qui sont au moins stables ou au mieux encourageantes. Là, on a l'impression tout de même qu'il y a une petite déception sur le long cours, pas d'effet sur la taille, peu d'effets sur la marche chez ceux qui ne marchent pas, c'est un peu difficile. Je trouve que la quantité des faits, on avait mis un important III, je ne sais pas.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Cela mérite peut-être de passer à IV.

M. MERCIER, membre de la CT.- Voire même en dessous.

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

M. MERCIER, membre de la CT.- Voire modéré IV ou modéré V, non ?

M. CLANET, Vice-Président.- Non, mais l'accessibilité de ce médicament, on ne peut pas la lâcher.

M. COCHAT, Président.- Oui, je pense qu'il faut le laisser important.

M. CLANET, Vice-Président.- On a eu une autre enzyme comme ça il n'y a pas longtemps. On avait eu une autre enzyme, là, je ne sais plus laquelle, où il y avait une étude de plusieurs années où finalement l'essai avec le temps n'était pas terrible.

M. COCHAT, Président.- Notamment du fait de cette immunisation HSE qui s'exprime ou qui s'exprime pas d'ailleurs, mais qui est bien là pourtant. Sylvie.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Je n'ai pas compris pourquoi, alors qu'on leur demandait des informations supplémentaires, ils ont refusé d'intégrer leurs données dans la cohorte RaDiCo. On n'a pas les moyens de... MARS, c'est une cohorte internationale du laboratoire, et RaDiCo, c'est une base purement française ?

M. COCHAT, Président.- Le fait qu'ils ne veulent pas rentrer dans la base française, c'est tout de même moyen aussi, je trouve.

M. CLANET, Vice-Président.- C'est la propriété des données. Ils veulent garder la propriété des données.

M. COCHAT, Président.- Oui, c'est ça.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- J'ai compris qu'en définitive, ils nous ont donné moins de données qu'il en existe, même en France.

M. COCHAT, Président.- C'est ça, c'est ce que j'ai compris aussi.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Ils ne veulent pas payer. Je peux me permettre, parce que je connais bien RaDiCo. L'INSERM Transfert réclame des sommes astronomiques pour récupérer les données de RaDiCo et qu'ils n'ont pas donné suite parce que les exigences étaient trop importantes.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est vrai qu'on a essayé de regarder un peu au début de la semaine. De ce qu'on a compris RaDiCo, la cohorte est plus récente que le registre laboratoire MARS. En effet, l'idéal aurait été que les prescripteurs saisissent dans RaDiCo et que ces données RaDiCo puissent ensuite être versées au registre de l'industriel pour éviter le doublement, qu'ils n'aient pas à ressaisir ensuite dans le registre MARS. La commission est tout à fait en droit de demander si elle réévalue le produit, également, le pouvoir être destinataires des données des patients français inclus dans RaDiCo, charge ensuite à l'industriel de récupérer ces données de la façon dont il souhaite. Mais vous pouvez demander à avoir non seulement la suite des données MARS, et en plus toute donnée existante sur d'autres patients qui ne seraient pas dans la cohorte.

M. COCHAT, Président.- Oui, c'est ce que j'avais proposé. Il faut noter ce que le chef de projet vient de dire. Il faut noter aussi cette notion de passage à domicile pour ceux chez lesquels c'est éligible. Parce que les enzymothérapies sont toutes un peu difficiles. Il y a des problèmes de tolérance parfois, mais on arrive à savoir ceux qui sont traitables à domicile ou pas.

M. NIAUDET, membre de la CT.- Cela peut être en HAD.

M. COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. Je propose que l'on passe au vote. Je suis de l'avis de Michel pour ne pas impacter le SMR. C'est une question de quantité d'effet. On serait tenté de réduire le SMR, mais là, je pense que ce n'est vraiment pas un service à rendre. Notre suggestion serait plutôt un SMR important et de passer à IV pour l'ASMR, mais je vous laisse juger.

M. KOUZAN, membre de la CT.- Si l'on dit modéré cela change-t-il quelque chose dans la disponibilité du médicament ?

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- On ne va pas en tenir compte dans l'évaluation scientifique. Mais en effet, sous le contrôle de la DGOS, c'est un produit hospitalier. Je laisse peut-être la DGOS compléter, mais a priori oui.

M. HARTMANN, DGOS.- Comme c'est une administration exclusivement au cours d'une hospitalisation, parmi les critères de liste en sus, le niveau de SMR qui doit être important.

M. COCHAT, Président.- C'est important.

M. BLONDON, membre de la CT.- Maintient-on la demande de dépistage néonatal, au vu de ce que nous a dit l'expert ?

M. COCHAT, Président.- Non, peut-être pas.

Un chef de projet pour la HAS.- C'est vrai, je l'avais mis dans la diapositive. Je peux peut-être l'enlever effectivement.

M. COCHAT, Président.- Absolument.

Un chef de projet pour la HAS.- En fait, j'ai eu le SESPEV au téléphone qui s'occupe des dépistages et ils sont en train de mettre en place des études de faisabilité sur toutes les mucopolysaccharidoses. Mais c'est vrai qu'au vu des propos de l'experte, on pourra éventuellement en rediscuter avec eux. Elle avait l'air de dire que ce serait plus utile pour d'autres mucopolysaccharidoses que pour celle-là. On peut peut-être effectivement supprimer cette notion qui était dans l'avis de 2014 et ne pas la reprendre.

M. COCHAT, Président.- En parallèle, pour vous rassurer, avec ma collègue, je fais partie du groupe qui travaille sur toute l'évolution du dépistage néonatal. On a un programme annuel qui est basé effectivement, d'une part, sur la faisabilité, d'autre part, l'intérêt compte tenu des thérapeutiques innovantes. Le groupe des MPS n'est pas placé dans les priorités, pour l'année ou les deux ans à venir, justement parce que les thérapeutiques ne sont pas au rendez-vous pour considérer que le bénéfice apporté serait justifié. C'est suivi en temps réel.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Elle insistait beaucoup sur le fait de restreindre cette molécule aux formes atténuées, du moins de conserver la marche.

M. COCHAT, Président.- (Inaudible écho 2:32:50)

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Si elle a dit : ceux qui marchent au-delà de 30 mètres.

M. COCHAT, Président.- Oui, mais c'est impossible tout de même, les résultats n'étaient pas aussi clairs que cela en fonction des... enfin que c'était difficile de stratifier, en d'autres termes.

M^{me} CHEVRET, membre de la CT.- Comme la population de l'essai, c'était tout de même des enfants qui marchaient, je pense.

M. COCHAT, Président.- Mais ne crois-tu pas que les RCP des centres de référence ne seront pas suffisamment filtrantes ? On va peut-être en rester là pour l'instant, et voir si on a des informations qui permettraient d'arriver à ça à travers RaDiCo si on arrivait à avoir les données. Demande-t-on une réévaluation à nouveau ? Ce serait peut-être pas mal.

Un chef de projet pour la HAS.- Effectivement, c'est ce que le chef de projet proposait. Là, vous avez un registre final, des données finales qui sont attendues pour 2025. Il faudra préciser que vous voulez réévaluer sur la base de ces données qui sont attendues pour 2025, ça ferait sûrement une réévaluation en 2026. S'ils peuvent donner les données des patients de RaDiCo, en même temps.

M. COCHAT, Président.- D'accord. OK. Je propose qu'on vote là-dessus. On est en retard, Stéphanie, on peut démarrer.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

SMR important : 18

SMR modéré : 1

Abstention : 1

ASMR IV : 19

Abstention : 1

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants pour le niveau de SMS, 18 voix pour SMR important, 1 voix pour modéré, 1 abstention. Pour le niveau d'ASMR, 19 voix pour niveau IV et 1 abstention.

M. COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

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 :

d'un an.....12

filtrantes.....16

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