



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 juin 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 réévaluation suite à résultats étude post-inscription : STRENSIQ 40 - 100 mg/ml (asfotase alfa) CT-18972) ALEXION PHARMA FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à STRENSIQ.

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et dans le cadre de l'examen de cette spécialité, compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la commission a souhaité auditionner Madame Bacchetta dans le cadre de la dérogation permise par la charge de l'expertise sanitaire malgré les liens identifiés.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci de te joindre à nous. On va voir le dossier STRENSIQ qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, on va te passer la parole, puis à Jean-Christophe Mercier qui est rapporteur interne. Il y a une contribution d'une association de patients qui s'appelle Hypophosphatasie Europe. Ensuite, il y aura des échanges avec les membres de la CT.

Une chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Je vais vous présenter le dossier de réévaluation à la demande de la commission de STRENSIQ. STRENSIQ a pour DCI asfotase alfa et est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie. Les formes adultes ne sont pas concernées par cette indication. STRENSIQ a obtenu une AMM sous circonstance exceptionnelle en 2015 et le laboratoire revendique un maintien de l'avis de 2016, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR importante dans l'indication de l'AMM et pas d'ISP.

Pour rappel, dans son avis du 16 mars 2016, la commission avait émis la conclusion suivant sur la place de STRENSIQ dans la stratégie thérapeutique. Compte tenu :

- de l'efficacité démontrée uniquement en termes de normalisation d'un score radiologique RQC ;
- des incertitudes quant à l'évolutivité de l'hypophosphatasie qui peut être fluctuante, particulièrement dans les formes juvéniles ;
- du faible nombre de patients atteints d'hypophosphatasie de forme juvénile ayant été inclus dans les études cliniques ;
- des incertitudes sur le développement d'anticorps à long terme et leurs conséquences sur l'efficacité du traitement, ainsi que sur le risque potentiel de classification extra-squelettique ;

L'utilisation de STRENSIQ doit être réservée aux hypophosphatasies diagnostiquées par un centre de référence des maladies rares du métabolisme du calcium, du phosphore et des

maladies osseuses constitutionnelles, uniquement aux formes périnatales, infantiles et juvéniles symptomatiques et présentant des critères d'évolutivité.

Le traitement est prévu pour être maintenu jusqu'à la fin de la croissance. La poursuite de ce traitement au-delà de l'âge osseux adulte devra être discutée sur la base de données à recueillir. À noter que les conditions d'arrêt, notamment en cas d'inefficacité, ne sont pas connues.

Elle a aussi recommandé la mise en place d'une prescription initiale annuelle de STRENSIQ par les seuls centres de référence traitant des maladies rares du métabolisme du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles. Les renouvellements de prescription au cours d'une année pourront être réalisés par les centres de référence et de compétences. Elle a souhaité obtenir des données sur l'ensemble des patients atteints d'hypophosphatasie traités et non traités en France. L'objectif est d'obtenir des données de mortalité, morbidité, assistance respiratoire chez le nourrisson, assistance ambulatoire chez l'enfant et l'adolescent, et la qualité de vie.

La commission a souhaité réévaluer ce produit dans trois ans, notamment sur la base de ces données, ce qui fait l'objet de la réévaluation de ce jour. À l'appui de cette réévaluation, nous avons reçu les analyses finales de trois études, dont une étude de suivi dans les formes périnatales et infantiles qui avaient déjà été examinées par la CT en 2016. Dans les formes infantiles et juvéniles, le laboratoire a soumis les analyses finales de deux études, dont une étude de suivi déjà examinée par la Commission en 2016, ainsi que les résultats finaux d'une étude sur toutes les formes cliniques d'hypophosphatasie.

Les experts sollicités sur le dossier sont le Professeur Bacchetta, pédiatre à Lyon, qui sera auditionnée, et le Professeur Mercier. Le Professeur Bacchetta va d'abord détailler la pathologie ainsi que la prise en charge, le Professeur Mercier présentera en détail les données fournies par le laboratoire. Je laisse la parole au professeur Bacchetta.

M^{me} BACCHETTA.- Merci beaucoup pour cette introduction. Avant de commencer, je tiens à préciser que je suis très peu de patients avec hypophosphatasie et qu'aucun n'est pour l'instant traité. Ce sera peut-être discuté ultérieurement. L'hypophosphatasie est une maladie génétique exceptionnelle liée à une des mutations perte de fonction sur le gène ALPL qui va encoder la phosphatase alcaline. Pour la prévalence estimée des formes sévères, on est à 1/100 000. Pour les formes modérées, l'estimation est difficile, mais ce qu'on peut retrouver dans la littérature, c'est plutôt 1/6 000 à 1/7 000. Cela dit, quand on prend le registre industriel qui nous a été proposé par ALEXION pour relire les données pour aujourd'hui, on a 90 patients atteints d'HPP en France inclus dans le registre. Je pense qu'il y a assez peu de patients non inclus, vu la rareté de la maladie qui est prise en charge dans les centres de référence avec une forte implication des centres de référence dans ces études de registre sur les maladies rares. On a 22 patients traités par asfotase alfa. Les autres sont en traitement symptomatique.

Il faut garder en tête qu'on a un énorme spectre phénotypique. On a des formes létales néonatales ou sévères. En général, on considère que ce sont plutôt des mutations bialléliques, donc les formes plutôt récessives de la maladie. Vous avez une démonstration en haut à droite

de la diapositive qui vient du papier initial de traitement sur ces formes sévères néonatales. Vous voyez que les enfants naissent quasiment sans os. Pour ceux qui ne sont pas forcément très habitués à ces radios nouveau-nés, vous voyez éventuellement un petit peu la colonne vertébrale, pas les côtes. Vous imaginez sans peine qu'ils puissent avoir une détresse respiratoire et un patient extrêmement sévère quand vous avez ce genre de radiographie du squelette. Vous voyez le traitement sur ces formes néonatales sévères par asfotase alfa. Avant traitement, quasiment pas d'ossification et de minéralisation au bout de la radio de la main. Après 24 semaines de traitement, l'apparition d'un squelette qui paraît beaucoup plus normal. On est dans la forme la plus sévère de la maladie.

Ensuite, vous avez les formes infantiles, les formes plus modérées qui peuvent être soit récessives, soit dominantes. Vous avez des formes plus modérées qui sont les formes mono-alléliques dominantes, parmi lesquelles l'odonto-hypophosphatasie, les formes modérées qui vont se révéler plus tard au cours de la vie, parfois même chez l'adulte. Quand on reprend l'interrogatoire, on peut déjà avoir des petits signes chez l'enfant, notamment des pertes précoces des dents de lait, des déformations osseuses, des douleurs osseuses et un phénotype osseux parfois mal caractérisé et mal caractérisable sur ces formes plus modérées.

Un grand spectre phénotypique au niveau génétique, une maladie qui va de la forme biallélique à la forme mono-allélique, donc une gravité très variable.

Le diagnostic va être clinique et surtout biologique avec une diminution de la phosphatase alcaline totale circulante qui doit être interprétée uniquement quand les patients sont retraités en vitamine D. On peut utiliser le phosphate de pyridoxal et le phosphoéthanolamine urinaire pour orienter le diagnostic. Évidemment, si on a de fortes suspicions, on part sur la génétique.

95 % des mutations sont détectées en séquençage classique.

La forme infantile est une forme sévère qui engage possiblement le pronostic vital. Dans les cohortes historiques, on a un taux de mortalité de 50 à 75 % sur ces formes les plus précoces et les plus sévères, essentiellement par mortalité respiratoire du fait de l'insuffisance respiratoire et/ou des complications infectieuses. Dans l'étude qui nous a été présentée sur ces formes très précoces, on a 13 % de décès à 5 ans, donc une amélioration importante de la mortalité.

L'évaluation me semble beaucoup plus difficile pour les formes modérées puisque l'impact est sur la qualité de vie et les douleurs. Les essais cliniques ont parfois du mal à évaluer ces aspects, surtout sur des maladies rares. Vous avez ce papier qui avait repris le *burden of disease* de ces patients avec hypophosphatasie. Il peut y avoir des anomalies dentaires, des craniosténoses, des anomalies sur le développement de la marche, des fractures, des douleurs. Les symptômes respiratoires sont plutôt sur les formes précoces. On peut aussi avoir des complications rénales avec des néphrocalcinose. Et sur les formes les plus sévères, vous pouvez avoir une épilepsie B6 dépendante. Le papier 31023354 reprend 265 patients avec HPP et plus d'un an de suivi. 54 % ont des problèmes dentaires avec une perte prématurée des dents, 36 % des fractures, 34 % des douleurs et 31 % des difficultés de motricité globale et d'ambulation.

La stratégie thérapeutique avant l'avènement de l'asfotase alfa qui est cette thérapeutique ciblée, la prise en charge était uniquement symptomatique. En une diapositive, c'est difficile de faire le résumé de la prise en charge des formes néonatales sévères et de la forme maladie osseuse constitutionnelle des enfants et des adultes plus âgés. La prise en charge est globalement multidisciplinaire et idéalement au sein d'un centre de référence ou de compétences des maladies rares du calcium et du phosphore ou des maladies osseuses constitutionnelles. Chez l'adulte, la parathormone recombinante a été proposée, teriparatide. Vu le mode mutation des bisphosphonates, on considère que les bisphosphonates sont plutôt contre-indiqués dans l'HPP. Quelques cas sur les formes néonatales sévères de transplantation moelle osseuse, vieux papier de l'équipe américaine de référence. Ils ne sont pas proposés à tous les patients.

C'est l'illustration d'un papier qui a été rajouté, l'étude à sept ans de la phase II chez les enfants les plus petits traités. Vous voyez l'évolution radiologique. Pas besoin d'être un expert en radiologie du squelette de l'enfant pour voir qu'au fur et à mesure quand on parle de la gauche vers la droite, on a une amélioration majeure de la trame osseuse. De manière intéressante, ce que vous pouvez voir en bas à gauche, c'est que vous avez un certain rattrapage sur le retard de croissance pondérale. Au niveau du retard de croissance staturale, on parle de patients qui sont à -4 DS, qui sont très, très petits. On arrive à gagner un peu, mais on n'est pas complètement sur une croissance normale. En bas à droite, sur les formes les plus sévères, à quatre ans, ils sont tous sevrés d'une ventilation mécanique et aucun n'a eu besoin d'une mise en place de supports respiratoires.

La diapositive suivante sera ma dernière avant que Monsieur Mercier vous présente spécifiquement les données des différents essais qui ont été présentés.

Ce qui me paraît important en tant que non-experte pour la HAS, mais experte des maladies du calcium et du phosphore, c'est qu'il y a eu une réaction anaphylactoïde relativement sévère chez un patient recevant du STRENSIQ. Cela peut être intéressant de réaliser la première injection de STRENSIQ en milieu hospitalier. Il y a des effets secondaires notés, comme des hépatites chroniques sans plus de précisions dans plusieurs papiers, considérées comme modérées, certains semblant en lien avec des co-traitements, notamment des traitements de l'asthme.

Ayant traité des tout-petits, ils n'ont pas fini leur croissance, il faudra 18 ans pour finir la croissance de ces formes les plus précoces, il va peut-être falloir demander des études de plus long terme d'efficacité. Dans plusieurs papiers, il y a une proportion non négligeable de patients qui développent des anticorps anti-asfotase alfa, 90 % des patients, voire dans certains cas, des anticorps neutralisants dans 24 ou 67 % des publications.

A mon sens, il faut maintenir la prescription par les centres de référence et les centres de compétences vu la rareté de la maladie et son hétérogénéité clinique. Ce qui nous a été proposé, ce n'était pas un changement de population par rapport à la précédente évaluation, c'est-à-dire des patients atteints d'HPP dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans. Il n'empêche, je ne crois pas que ce soit l'objet de cette commission, qu'il y a des papiers de patients adultes traités qui peuvent être prometteurs. La question qui va se poser, c'est l'arrêt du traitement en fin de croissance pour les formes sévères avec des données qui

semblent montrer que sur ces formes très sévères avec une phosphatémie pas du tout efficaces. Quand on arrête chez les tout-petits, le risque est le décès. On aura besoin d'un recul beaucoup plus important que ce que l'on a actuellement et il faudra discuter à terme la stratégie thérapeutique en fin de croissance.

Pour moi, sur les formes les plus sévères, l'intérêt est majeur. Pour les formes de début pédiatrique avec une atteinte osseuse, des douleurs et une altération de la qualité de vie, je trouve que les études industrielles permettent difficilement de conclure. Il y a certains cas cliniques - avec le bas niveau d'évidence d'un cas clinique, on est bien d'accord – qui montrent des adolescents qui étaient en fauteuil non marchant et qui deviennent marchant après traitement. Je pense que pour une population ciblée sur le traitement, on peut avoir un intérêt. Si on regarde dans les centres de référence, on fait la part des choses entre les formes modérées et les formes qui peuvent bénéficier du traitement puisqu'il n'y a que 22 patients sur 90 dans les registres français qui sont traités.

Je laisse la parole à Monsieur Mercier.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT. - Merci Justine. Contrairement à Justine que je salue, je suis expert à l'HAS, mais je ne suis pas un expert de la maladie, donc vous me pardonnerez peut-être quelques insuffisances.

Comme elle l'a dit très judicieusement, en réalité, c'est une maladie extrêmement hétérogène. Il est compliqué de savoir quelle est la valeur ajoutée dans toutes les manifestations ou dans tous les cas, sachant que dans ce que l'on nous a fourni, on a plutôt des cohortes dans lesquelles il est difficile de trancher sur la valeur ajoutée. Sur cette première diapositive, il a été publié récemment dans l'*European Journal of Human Genetics* par Mornay qui travaille à Versailles, qu'il y a une cohorte de 424 patients dont 166 de France, et qu'il y a une extraordinaire hétérogénéité génétique et phénotype, ce qui ne rend pas facile l'évaluation de cette maladie.

C'était le premier papier qui a été publié dans *The New England Journal of Medicine* de 2012 et sur lequel la commission s'était prononcée en 2016. Il y a 11 patients. Lorsqu'on fait une thérapie de remplacement d'enzymes, ils vont tous mieux. Ce sont des patients qui ont été sélectionnés.

L'AMM européenne a été donnée sous circonstances exceptionnelles sur deux études non comparatives. C'est difficile parce que les cycles ne permettent pas toujours de s'y retrouver : ENB-002-08/ENB-003-08, suivi d'une étude d'extension qui s'appelle ENB-010-10, une étude comparative ouverte versus des témoins historiques, une étude comparative ouverte et à l'époque, la valorisation de la CP était un SMR important, une ASMR II et sans ISP dans les formes apparues avant l'âge de 18 ans. Certaines formes qui apparaissent ensuite n'ont peut-être pas la même gravité que les formes infantiles.

Dans le *Journal of Clinical Medicine* de 2016, cette cohorte a été publiée, qui reprend ENB-002-08/ENB-003-08 et ENB-010-10. Elle permet de voir qu'il y a une cohorte traitée par asfotase alfa et une cohorte historique, mais n'est pas du tout la même chose. A droite, vous avez les contrôles et on voit qu'un certain nombre de ces enfants décèdent, alors que ceux

qui ont été traités par asfotase et qui étaient sous ventilation mécanique, petit à petit, au fur et à mesure du temps, on va jusqu'à cinq, six ans, ces malades sont sevrés du support ventilatoire, alors que les malades traités par asfotase et qui n'étaient pas sous soutien ventilatoire restent sans nécessité de soutien ventilatoire sur des toutes petites cohortes.

Le fameux papier de ENB-002-08/ENB-003-08, c'est une évolution à sept ans, cela a été montré par Justine. On voit qu'il y a assez rapidement une amélioration du score radiologique et que le score de ce qu'on appelle rachitisme s'améliore. Les colonnes rouges, ce sont les enfants ventilés. Certains sont ventilés pendant trois ans et demi en dépit du fait qu'ils sont traités. Il y a un décès précoce lié à un sepsis non relié et les autres sont supportés non pas par une ventilation mécanique, mais par d'autres systèmes respiratoires (ventilation non invasive, CPAP, l'oxygénothérapie). Petit à petit, ils sont sevrés de ce support respiratoire.

On nous avait ajouté deux types d'études très compliquées à mettre en diapositive. Vous allez voir, à la lecture du rapport, qu'il est assez compliqué de s'y retrouver. L'étude ENB-010-10 est une étude contrôlée en ouvert menée chez 60 jeunes enfants âgés d'un jour à 72 mois atteints de la forme périnatale infantile de l'HPP. L'âge moyen de l'apparition des signes symptômes est de 1,5 mois. À l'inclusion, les enfants étaient âgés en moyenne de 28 mois. On se demande pourquoi, alors qu'ils avaient des formes relativement précoces, ils ont été rentrés dans le traitement plus tard. Seulement 18 % avaient une ventilation mécanique.

À la semaine 48 :

- 72,5 % de ces enfants ont une amélioration des scores radiologiques et sont définis comme répondeurs, mais il y a quand même un certain nombre de patients, 25 %, non-répondants.
- Sur le plan de la taille du poids du périmètre crânien, 35 % en rattrapage statural, 46 % en rattrapage pondéral et 46 % n'ont pas présenté du tout de rattrapage.
- Sur le plan respiratoire :
 - 58 % des enfants nécessitaient une assistance respiratoire à l'inclusion et une réduction ou un sevrage définitif de l'assistance respiratoire, cela confirme ce que l'on vous a montré précédemment.
 - 46 % des enfants qui étaient ventilés mécaniquement ont eu une réduction ou un sevrage définitif de leur assistance mécanique.
 - 60 % des enfants qui recevaient une ventilation non invasive à l'inclusion, qui était probablement moins sévère, ont pu être sevrés définitivement de la BNI, et 83 % des enfants qui recevaient un apport d'oxygène probablement encore moins sévère à l'inclusion ont pu être sevrés de l'oxygénothérapie.

- 11 % des enfants sans assistance respiratoire au début de l'étude ont eu besoin d'une assistance respiratoire ultérieurement, dont trois patients ont été définitivement sevrés et deux autres ont nécessité une assistance respiratoire avant leur décès.

Globalement, 13 % des enfants sont décédés en cours d'étude. Le taux de survie globale est de 87 % à la semaine 192, ce qui correspond à 3,7 ans ou 4 ans et 80 % à la semaine 288, ce qui correspond à 5,5 ans.

Pour rappel, les enfants avant asfotase avaient des mortalités plus élevées.

On nous a demandé d'évaluer le registre international. Je rappelle que la commission en 2016 avait demandé spécifiquement qu'il y ait un registre en français. Dans le registre international, il y a 410 patients, dont 86 en France qui est la population d'analyse. 74 % d'entre eux n'ont jamais été traités. 22 patients, soit 26 %, ont reçu un traitement par asfotase alfa. Seulement 20 % ou un quart des patients ont été traités par asfotase. 37 % étaient sous ventilation mécanique à l'inclusion. 51 % ont pu être sevrés. Cela confirme l'idée que petit à petit, les choses s'améliorent. En France, il y a 1 patient seulement sur 12, soit 9 % des patients inclus dans ce registre avant l'âge de 18 ans maximum étaient ventilés mécaniquement. On pense que ce registre inclut des patients qui étaient moins sévères.

Il est compliqué et difficile de se faire une opinion sur la valeur ajoutée de l'asfotase alfa. Indéniablement, dans les formes périnatales, c'est clair et net dans les formes infantiles démarrées très précocement, mais après, ça devient plus flou puisqu'on a des enfants qui sont réintubés, reventilés. Je n'ai pas la même expérience que Justine et je serais heureux d'avoir ces commentaires.

Il y a quand même des petits points sur la tolérance de STRENSIQ. Il y a des réactions au site d'injection, ce n'est pas grave. 57 % développent des anticorps neutralisants. On voudrait savoir ce que deviennent ces patients. Il y a des craniosynostoses, des calcifications ectopiques. Le problème est de définir la place de STRENSIQ dans une pathologie extrêmement hétérogène, tant sur le plan phénotypique que sur le plan génotypique. Les relations phénotypiques ne sont pas aisées pour moi, qui ne suis pas un grand spécialiste de cette maladie, à définir. La faible prévalence de cette maladie rend les choses compliquées.

J'avais envie de vous proposer dans la forme infantile, un SMR important. Dans la forme juvénile, un SMR peut-être à discuter. En tout cas, on ne traite pas de la forme adulte. Quant à la SMR, il est difficile à valoriser. Il n'y a pas de comparateur actif. Il a été donné une ASMR dans la forme infantile. Est-ce qu'il faut le dégrader ? Je ne suis pas sûr. Par contre, dans la forme juvénile, cela me paraît moins évident d'avoir une ASMR II de la valorisation de 2016.

Je laisse à votre sagacité le problème de réfléchir à comment on peut évaluer, de la façon la plus objective, ce médicament.

M. le P^r COCHAT, Président. - Je reviendrai sur ces points, mais auparavant, il y a l'association de patients.

M. le D^r THIERRY, membre de la CT.- Hypophosphatasie Europe est une association qui a été créée en 2004, non agréée, qui a 80 adhérents à peu près, entre les familles, les patients et les supports. Elle est impliquée au niveau international puisque le vice-président était notamment expert auprès de l'EMA à Londres en 2010. C'est une contribution très dense, donc je vais être obligé de sélectionner quelques points.

Sur l'impact de la maladie, ils listent l'ensemble des organes affectées par le déficit, que ce soit neurologique, cardiologique, métabolique, squelettique et rhumatologique, dentaire musculaire, pulmonaire, rénaux et autres. C'est une forme de présentation variée et hétérogène. Ce qui ressort, ce sont les fractures à répétition puisqu'ils parleront pas mal des adultes, et la douleur.

Sur la prise en charge, on l'a vu dans pas mal de maladies de ce type, il y a une errance de diagnostic au départ, une sidération et un impact évidemment considérable par la suite. Et surtout, il y a une prise en charge extrêmement lourde qui va impacter le patient et sa famille avec de la kinésithérapie, de la balnéothérapie, de l'orthophonie, de la psychomotricité, de l'ergothérapie, le psychologue, ainsi que l'ensemble des médecines complémentaires (acupuncture, relaxation, sophrologie pour la douleur).

Ils sont satisfaits des prises en charge, notamment des centres de compétences, mais ils soulignent la lourdeur du suivi et la coordination très aléatoire, voire inexistante, de la part des professionnels de santé qui suivent le patient, avec des difficultés en ville et dans les campagnes. Un manque de synergie entre les différents professionnels de santé, des difficultés à obtenir la pérennité des soins en cas de départ à la retraite d'un praticien, etc. Ils reviennent sur ces problèmes de prise en charge coordonnée.

Sur l'expérience avec le médicament évalué, comme ils ont une expérience internationale, ils ne disent pas exactement combien ils ont eu de retours de patients, mais ils élaborent un questionnaire avec les centres de compétences pour améliorer le retour. Ils ont des retours positifs par rapport aux maladies adultes, notamment en ce qui concerne l'augmentation de leur masse osseuse, avec l'amélioration des cartilages de croissance, la quasi-disparition des douleurs musculaires et osseuses, l'augmentation de la capacité musculaire et un meilleur tonus. Chez les enfants atteints d'une forme très sévère, le bilan semble plus mitigé, mais nous n'avons que peu de retours.

Sur l'usage et l'observance, ils soulignent la lourdeur du nombre d'injections avec une réaction des enfants et des familles, l'absence d'efficacité sur les dents, peu ou pas de visibilité de l'efficacité sur les dents définitives, persistance de la néphrocalcinose, etc.

Le STRENSIQ n'est pour le moment prescrit qu'aux malades atteints d'une forme sévère de la maladie. Ils posent les questions suivantes : Que deviennent les jeunes malades atteints de forme modérée qui ont également des problèmes lourds, même s'ils sont plus ponctuels ? La difficulté de mesurer clairement les effets du traitement sur tout le corps du malade, notamment les organes cités. Quelle est son incidence sur le long terme ?

L'industriel n'a aucune obligation de suivi vis-à-vis des autorités de régulation à ce niveau-là. De notre point de vue, ce n'est pas satisfaisant en l'état. Ils ont des craintes quant aux

anticorps neutralisants qui pourraient apparaître. Dans les informations supplémentaires, ils posent 23 questions dont certaines sont intéressantes. Par exemple : Est-ce que le STRENSIQ joue un rôle préventif sur le développement d'arthrose et d'artérites ?

En synthèse :

- STRENSIQ semble avoir un impact positif sur les malades atteints de forme très sévère. Il permet aux malades de survivre, mais force est de constater que de graves et nombreuses difficultés subsistent et que leur prise en charge n'est pas aisée.
- Ils reviennent sur les obligations réglementaires de suivi par l'industrie qui se limitent trop aux problématiques osseuses. Il reste une longue liste de problèmes physiques sans réponse.
- Pour les adultes traités, la situation semble relativement positive. Leur qualité de vie a très significativement progressé grâce à l'arrêt quasi total des douleurs. En menant une vie calme, ils arrivent à surmonter les autres difficultés.
- Les grands oubliés de l'hypophosphatasie sont tous les malades atteints d'une forme modérée. Même si elle est moins importante en termes de gravité, elle se traduit néanmoins dans sa prise en charge par des parcours médicaux lourds. Ils citent plus d'une vingtaine de fractures : main, pied, bras, coude, fémur, côte, craniosynostose.

Ils demandent encore une fois des études approfondies pour cette population et posent la question d'avoir ponctuellement accès au STRENSIQ si la balance bénéfice-risque est intéressante et s'il n'oblitére pas de futures possibilités de prise au long cours du traitement.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci Jean-Pierre. Avant de démarrer sur les questions, je vous rappelle l'indication parce que cela répond en partie à certains des questionnements que tu as énoncés. STRENSIQ est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif, on n'est pas dans le curatif, au long cours chez les patients atteints d'hypophosphatasie dont les premiers signes sont apparus avant l'âge de 18 ans pour traiter les manifestations osseuses de la maladie. C'est bien indiqué dans le libellé.

J'avais deux questions aux experts. Un commentaire sur la suggestion de Jean-Christophe qui proposait de segmenter les ASMR. Au niveau du bureau, on en avait discuté mais il est difficile de segmenter compte tenu des effectifs de patients dans chacun des groupes d'âge. Même si le concept peut être envisageable, cela nous semblait difficile de l'argumenter sérieusement.

Justine, est-ce que tu as des idées sur le moment, les modalités et les possibilités d'arrêt du traitement ?

Dernier sujet entre les deux experts, parce que je crois que vous n'avez pas dit la même chose sur la mise en route d'assistance respiratoire secondaire. J'avais compris, d'après Justine, qu'il n'y en avait pas sous traitement. De Jean-Christophe, j'ai compris l'inverse. Si vous pouvez

clarifier.

M. le D^r THIERRY, membre de la CT. - C'est ce que j'ai lu dans les papiers. Ce n'est pas mon expérience.

M^{me} BACCHETTA. - Je pense que ce sont des supports ventilatoires transitoires quand ils font des infections qu'il faut les remettre, mais ils ne sont pas pérennisés au long cours, ou ce n'était peut-être pas clair dans le papier.

La première question, Pierre, c'était par rapport à l'arrêt. Un case report a été publié, que l'industriel n'a pas mis dans sa liste et que je suis allée chercher. Je l'ai mis dans le tableau résumé, c'est le PMID31201422 qui a été écrit par l'un des coauteurs du papier du JCEM sur la phase II chez l'enfant. C'étaient des formes sévères néonatales ou infantiles précoces. Elle a publié le décès d'un de ses patients qui était dans l'étude. Après la fin de l'étude, il est retourné dans son pays d'origine, lequel pays d'origine ne disposait pas du remboursement de l'asfotase alfa. Il y a eu un arrêt de traitement pour non-disposition du médicament pour l'enfant. Il a redéveloppé une hypercalcémie sévère à 4,25 mmol/l et il est décédé.

Je trouvais que c'était intéressant. Il y a ce que dit l'association, de peut-être traiter transitoirement des adultes sur des signes cliniques pour aider sur les fractures à passer un cap. Cela peut être intéressant, même si on n'est pas censé en discuter aujourd'hui. En revanche, pour les tout-petits avec des formes très sévères et une phosphatase qui ne fonctionne pas, en fin de croissance, si on arrête brutalement le traitement, on risque de les faire décompenser sur un mode très sévère, jusqu'à de toute manière, comme vous l'avez bien dit, c'est un traitement substitutif. C'est une enzymothérapie substitutive. Pour l'instant, on n'a que cela comme data. On a un cas clinique sur une forme très précoce qui a arrêté pour non-disposition du médicament et qui est décédé en quelques semaines, 12 semaines exactement.

Il y a un autre cas clinique chez un adolescent traité pour une forme plus modérée de l'adolescent qui a arrêté pour défaut d'observance. C'est le PMID29046930 suivi du 29967930. Il a eu une grosse amélioration de sa symptomatologie puisqu'il a été capable de remarcher sans béquilles et sans support après six mois de traitement, ce qui ne lui était pas arrivé depuis longtemps. Il a arrêté son traitement, perdu de suivi et retour à l'état basal.

Je ne sais pas si je réponds à la question. J'ai bien conscience que ce ne sont que des *case report* avec un niveau d'évidence faible, mais on est dans la maladie ultra-rare. Pour vous donner un exemple, si l'on compare à une autre pathologie que vous avez vue, l'hypophosphatémie liée à l'X, le XLH, qui est une maladie rare, à Lyon, entre les enfants et les adultes, on en a plus de quarante. Les HPP génétiquement confirmés, à ma connaissance, on en a 5. On est vraiment dans la maladie très, très rare.

M. le P^r COCHAT, Président. - Je pense que tu as répondu pour l'arrêt. Pour l'instant, on ne peut pas se prononcer. On n'a pas envie d'arrêter le traitement.

Jean-Christophe.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT. - J'ai une question à Justine. J'ai été frappé par le fait que

Commission de Transparence

Examen réévaluation suite à résultats étude post-inscription :
STRENSIQ 40 - 100 mg/ml (asfotase alfa) CT-18972) ALEXION PHARMA
FRANCE

tu disais qu'il y avait des formes juvéniles qui sont apparues longtemps après l'âge de l'enfance. Ils étaient handicapés et grâce à l'asfotase alfa, ils se sont remis à marcher. Est-ce que tu confirmes ? Vu l'énorme hétérogénéité phénotypique et génotypique, est-ce que cette forme n'était pas une forme juvénile qui a été ratée ou diagnostiquée tardivement ? En d'autres termes, est-ce que véritablement, il n'y a pas deux contingents de patients, les juvéniles et les infantiles ?

M^{me} BACCHETTA.- C'est une très bonne question. Je pensais que j'avais donné un début de réponse en disant que chez des adultes diagnostiqués tardivement, c'étaient possiblement des formes qui n'avaient pas été diagnostiquées pendant l'enfance du fait de l'amélioration des connaissances progressives. On ne peut pas complètement l'éliminer. Je vous ai aussi dit en préambule que je n'ai pas d'expérience de traitement par asfotase alfa. J'ai des patients HPP qui ne sont pas traités. Mes collègues de l'hématologie adulte de Lyon ont traité deux adultes avec des formes sévères qui avaient commencé dans l'enfance, mais qui de toute manière n'avaient pas accès au traitement puisque c'était il y a fort 20 ans. Ils étaient très handicapés en fauteuil et avec une assistance respiratoire. Le traitement par asfotase alfa les a considérablement améliorés. Mais là, encore une fois, on est dans le *case report*. Je crois que c'est le problème de cette maladie. Elle est rare, extrêmement hétérogène, qu'il y a encore un sous-diagnostic probable et des retards diagnostiques importants. Faire la part des choses entre une vraie juvénile ou une infantile qui n'aurait pas été diagnostiquée et qui est diagnostiquée à l'âge juvénile, c'est compliqué.

M. le P^r COCHAT, Président.- Serge Kouzan.

M. le D^r KOUZAN, membre de la CT.- J'avais deux questions. Par-delà l'absence de corrélation génotype phénotype, est-ce qu'il y a des marqueurs biologiques de sévérité soit en cours ou soit pouvant être prédictifs ? C'est ma première question.

La deuxième question, j'ai noté qu'il y avait des anticorps neutralisants avec une fréquence non nulle. J'ai aussi noté, sur une des diapositives présentées par Jean-Christophe, qu'il était marqué *dose increase*. Je voulais savoir si les anticorps neutralisants avaient une traduction clinique et s'il y avait des stratégies d'augmentation de doses qui pouvaient y surseoir, neutraliser les neutralisants.

M^{me} BACCHETTA.- Pour les marqueurs prédictifs, je vous ai donné les marqueurs pour diagnostiquer, phosphatase alcaline, phosphates et phosphoéthanolamine urinaire. Il n'empêche qu'il y a un papier ancien qui montre que les phosphatases alcalines sont d'autant plus basses que la forme est sévère. De là à dire que c'est un facteur prédictif complet, je n'irai pas jusque-là, mais il n'y a pas, à ma connaissance, d'autres marqueurs. Ensuite, pour les anticorps neutralisants, cela n'a absolument pas été discuté dans les papiers que j'ai pu lire d'une telle stratégie.

Est-ce que je peux rajouter quelque chose parce que c'est un peu à part ? Vous avez parlé, Jean-Christophe, des craniosténoses comme complication. Il n'empêche que la craniosténose, c'est une complication des maladies du calcium et du phosphore et des maladies osseuses constitutionnelles qu'on a avant même de mettre en place les traitements. Je serai assez mesurée. Quand le papier d'Hofmann parle de craniosténose et de pneumonie comme

complications du traitement, pour moi, c'est plutôt une complication de la maladie initiale sous-jacente et pas forcément un effet secondaire. En tout cas, cela reste à démontrer puisqu'on a des craniosténoses sans traitement.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Je voudrais juste rajouter que dans les formes périnatales, il y a l'équivalent d'un squelette thoracique qui est quasiment absent, mais il y a une hypoplasie pulmonaire phénoménale parce que le développement pulmonaire se fait in utero par les mouvements in utero de va-et-vient du liquide amniotique. Par conséquent, il y a toute une préparation. Il y a tout un continuum entre la forme anténatale et la forme périnatale qui peut être plus ou moins prise en charge par des moyens mécaniques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Justine, on te remercie pour ton topo et ta réponse. Merci à toi et bonne journée.

Est-ce qu'il y a des commentaires ou des questions complémentaires ? C'était une réévaluation. Tu as soulevé le problème de la segmentation. J'avoue que nous n'y étions pas trop favorables pour les données que j'ai indiquées parce que nous n'avons pas suffisamment de patients.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Certes, mais l'ASMR pouvait s'accrocher à un SMR. Le SMR est important indéniablement dans les formes les plus sévères. L'ASMR II, je pense que c'est quelque chose de raisonnable. D'un autre côté, pour les formes plus âgées, ce sont plus des problèmes de qualité de vie. Le dossier n'ajoute pas grand-chose. Est-ce qu'une ASMR II se justifie ? Est-ce que le SMR aurait besoin d'être plus modéré avec une ASMR IV par exemple ? Je pose cela sur la table. Je n'ai pas la réponse.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je réponds d'une façon peu précise. De toute façon, cela va être une ASMR dans la strate. Si on segmente, où on segmente ? C'est la question. En plus, elle a dit que même des patients plus âgés, moins de 18 ans, bénéficient du traitement. C'est un petit peu dommage, dans ce cas-là, de ne pas leur en faire profiter.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- C'est vrai, mais c'est plus la qualité de vie.

M. le P^r COCHAT, Président.- Pas que. Jean-Pierre.

M. le D^r THIERRY, membre de la CT.- On a déjà eu ce type de problématiques sur des indications qui sont posées dans des centres de référence, sur des situations évolutives. Si on segmente, c'est en contradiction avec ce qu'ils devraient avoir. Il faut laisser la part du professionnel de décider si cela marche ou pas, à condition d'avoir un suivi en vie réelle ou se rapprochant, un peu ce qui est demandé par l'association de patients, pour monitorer la suite. Contraindre par une segmentation la prescription dans des centres de référence, on l'a déjà vu, ce n'est pas génial.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Ce n'est pas la seule maladie rare infantile.

M. le P^r MERCIER, membre de la CT.- Mais les autres, on n'a pas segmenté.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel.

M. le P^r CLANET, Vice-Président.- Il me semblait que segmenter, cela devient extrêmement compliqué, d'autant plus qu'on a entendu ce que disait l'experte. De toute façon, ces médicaments sont prescrits dans les centres de référence vu l'extrême rareté. Je crois qu'il faut faire confiance sur ce plan-là. Après, avec juste raison, Jean-Christophe posait le problème du niveau de l'ASMR qui n'est peut-être pas le même suivant l'hétérogénéité et la forme clinique. Est-ce que mettre une ASMR III, cela peut équilibrer les choses ? Il faut dissocier l'ASMR de l'accès aux médicaments dans les centres de référence.

M. le P^r COCHAT, Président.- Il y a un autre point qui me paraît important pour la note qu'elle fera, c'est ce qu'elle a dit. On n'en avait pas parlé au niveau du bureau, c'est important. C'est la première injection en milieu hospitalier. Cela me paraît un point à noter.

Je vous propose de voter sur un maintien ou pas. Maintien, c'était un SMA important, une ASMR II sans ISP ou pas maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} KELLEY, pour la HAS.- 20 votants, 18 voix pour le maintien, 2 voix contre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

On a terminé pour cette matinée et je propose qu'on se retrouve à 14 heures.

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