



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 21 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. Audition - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription – VIMIZIM 1 mg/ml (élosulfase alfa) (CT-20160)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va reprendre et on commence par l'audition de VIMIZIM. Je vous laisserai à 15 heures 30.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

(Valéria Marcos, Yannick Fontes, Nathalie Guffon-Fouilhoux, Geneviève Baujat rejoignent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs dames de BioMarin. On va revoir le dossier VIMIZIM qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes pour votre présentation précisément, ensuite dix minutes d'échanges avec la CT, tout aussi précisément.

Un chef de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'audition du laboratoire BioMarin pour leur spécialité VIMIZIM. C'est de l'élosulfase alpha. Pour rappel, VIMIZIM est indiqué dans le traitement de la mucopolysaccharidose de type IV A ou le syndrome de Morquio chez les patients de tout âge. L'AMM pour ce médicament avait été octroyé le 28 avril 2014 par une procédure centralisée. Ce médicament avait fait l'objet d'une primo-évaluation par la Commission de la transparence le 1^{er} octobre 2014, et avait fait l'objet d'une réévaluation le 10 mai.

Je vous présente ici les rappels des conclusions de la commission en date du 10 mai. Vous aviez octroyé un SMR important, pas d'IS et une ASMR de niveau IV, étant donné les données initialement évaluées par la commission, qui avait montré une efficacité de VIMIZIM uniquement sur le test de marche à six minutes dans des études réalisées à court terme, 48 semaines sans bénéfice démontré en termes de manifestations cliniques de la maladie et de pronostics à long terme ; des nouvelles données cliniques, avec un recul plus important à 120 semaines, mais restant néanmoins limitées étant donné l'évolution lente de cette maladie ; des limites de ces données portant uniquement sur des patients peu sévèrement atteints, car en capacité de marcher, en l'absence d'information sur l'impact de VIMIZIM, sur l'évolution de la taille, critères de jugement cliniquement pertinents dans cette maladie ; de l'analyse des données du registre qui ne permettent pas de lever les incertitudes sur l'efficacité de VIMIZIM relevées dans les études cliniques ; de l'absence d'informations sur l'impact du traitement sur un éventuel moindre recours à la chirurgie, laquelle est source de complications parfois létales ; de l'absence de résultats exploitables sur l'impact du traitement par VIMIZIM sur la qualité de vie dans cette maladie à impact notable sur celle-ci ; d'une efficacité de VIMIZIM qui apparaît globalement modeste ; de son profil de tolérance, qui apparaît globalement favorable malgré la possibilité de survenue de réactions graves à la perfusion.

Mais prenant en compte la gravité de la maladie ainsi que le besoin médical partiellement couvert, la commission avait considéré que VIMIZIM apporte une amélioration du service

médical rendu mineure, de niveau IV dans la stratégie thérapeutique actuelle, qui comprend uniquement des soins de support à visée symptomatique sans autres médicaments autorisés.

Vous aviez néanmoins considéré que VIMIZIM est le seul traitement de la maladie de Morquio A à visée substitutive disponible. Il doit être instauré en première intention et le plus précocement possible, avec une évaluation régulière de son efficacité et de sa tolérance.

Étant donné des données cliniques disponibles et du recul d'utilisation, son impact sur la morbi-mortalité de la maladie de Morquio A apparaît modeste. La pertinence de l'instauration de ce traitement chez les patients sévèrement atteints, en particulier les patients avec une capacité de marche réduite ou ayant perdu l'usage de la marche est discutable.

Vous avez également souhaité réévaluer VIMIZIM dans un délai de trois ans à compter de cet avis, sur la base des données finales du registre MARS, ainsi que toute autre donnée pertinente incluant les données des patients français inclus dans la cohorte Radico-MPS. Comme recommandation, vous aviez également recommandé que, dans la mesure du possible, ce médicament puisse être administré au domicile du patient afin de faciliter le parcours de soins, notamment pour les patients qui tolèrent bien leur perfusion.

Je laisse la parole au laboratoire pour vos présentations.

M^{me} le Dr MARCOS.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, bonjour. Nous vous remercions d'avoir accepté la tenue de cette audition portant sur le SMR de VIMIZIM dans le traitement de la maladie de Morquio A.

Je suis Directrice médicale de BioMann en France. Je suis accompagnée aujourd'hui de Messieurs Yannick Fontes, Directeur BioMann France et des experts, le Docteur Nathalie Guffon et le Docteur Geneviève Baujat. Voici les liens d'intérêt des experts.

Dans le inaudible 0.06.18 du 10 mai 2023, la commission a octroyé à VIMIZIM un SMR important et une ASMR de niveau IV. Nous souhaitons aujourd'hui apporter un éclairage complémentaire à la commission concernant les bénéfices de VIMIZIM et son impact dans la vie des patients atteints de la maladie de Morquio A, et nous sollicitons de maintenir une ASMR III.

Je donne la parole aux experts.

M^{me} le Dr GUFFON-FOUILHOX.- Bonjour, je suis responsable du Centre de référence des maladies héréditaires du métabolisme à Lyon, où je prends en charge 27 patients, enfants et adultes, vous en avez quelques-uns en photo ici, atteints de maladies de Morquio de type A ou mucopolysaccharidose de type IV. J'ai également été investigateur principal en France de l'étude d'histoire naturelle MOR004, de l'essai clinique de phase III et je suis impliquée dans le registre MARS.

Cette première diapositive pourra vous rappeler que la maladie de Morquio A, de type A ou mucopolysaccharidose de type IV A est une maladie rare due au déficit en acétylgalactosamine -6-sulfatase, responsable de l'accumulation de chondroïtine -6-sulfate et de kératane sulfate. Par rapport au mucopolysaccharidose que vous connaissez, les patients

n'ont pas d'atteinte psycho-intellectuelle et exercent une activité professionnelle et font des études supérieures. Trois quarts d'entre eux présentent la forme classique, avec une croissance staturale inférieure au troisième percentile dans l'enfance et une taille définitive à l'âge adulte inférieure à 120 centimètres. Comme vous le voyez sur la diapositive, ils présentent un certain nombre de déformations squelettiques, une hyperlaxité, en particulier des extrémités, avec une perte de force, des luxations articulaires, contrastant avec une limitation des mouvements d'élévation, en particulier des épaules.

Dans la forme non classique, la taille est supérieure à 120 centimètres, avec une atteinte ostéo-articulaire moins importante. Dans toutes les formes, il existe une perte de mobilité pouvant conduire à l'utilisation du fauteuil roulant partiellement ou en totalité liée à l'atteinte osseuse, mais aussi et surtout aux compressions de la moelle épinière qui peut se faire différents étages, en particulier à l'étage cervical. Le pronostic vital est lié à l'atteinte respiratoire.

Dans la forme classique, l'atteinte osseuse est une dysplasie spondyloépiphysaire particulièrement sévère dès le moment du diagnostic, et parfois présente en anténatal. Dans cette atteinte, il y a une hypoplasie de l'apophyse odontoïde qui entraîne une instabilité du rachis cervical nécessitant, comme vous le voyez sur la diapositive, une fixation du rachis et pouvant avoir entraîné la perte de la marche. Il existe par ailleurs des compressions modulaires à différents étages, qui vont nécessiter des interventions neurochirurgicales répétées.

Dans la forme non classique, l'atteinte est moins sévère, évolutive également. Néanmoins, comme vous le voyez au milieu, le patient très déformé était un enfant de 12 ans. Au moment du diagnostic, il était dans cet état. Grâce aux chirurgies orthopédiques avec des prothèses de hanche, une arthrode, il a retrouvé la marche, et sa sœur aînée a en plus eu une prothèse d'épaule à un âge adulte très jeune.

L'étude de phase III a comporté deux phases MOR 004, c'est le double aveugle versus placebo et versus l'administration du traitement, toutes les semaines, ou tous les 15 jours. La phase d'extension jusqu'à 120 semaines, c'est MOR 005. Cette phase est d'analyse un peu compliquée parce que lorsqu'il y a eu les résultats revus par le comité indépendant des résultats à 24 semaines, il a été décidé qu'il y avait une perte de chance de rester aux perfusions tous les 15 jours. Les patients ont donc switché à une perfusion toutes les semaines à un moment variable en fonction de leur inclusion dans l'étude.

Le critère d'évaluation principale était le test de marche de six minutes. Je ne suis pas sûre qu'aujourd'hui, on en prenne un autre parce que finalement, c'est le seul test standardisé qu'on a, qui nous permet d'évaluer globalement l'endurance, les capacités de marche et les capacités respiratoires des patients.

Les critères secondaires étaient le test de montée d'escalier des trois minutes, qui évalue globalement la même chose, mais qui est de réalisation plus difficile dans cette population, et le marqueur biochimique qui est l'excrétion urinaire du kérotane sulfate.

Concernant le critère principal, le test de marche de six minutes, dans la première phase de 24 semaines, il y avait une amélioration significative par rapport au placebo et au traitement tous les 15 jours du groupe recevant le traitement. Je vous ai dit que l'analyse est un peu compliquée avec tous les bras dans la phase d'extension. Néanmoins, ce qu'il faut en retenir, c'est que ceux qui sont restés toutes les semaines ont maintenu leurs gains, et ceux qui ont switché ont eu une amélioration de leur capacité d'endurance.

Ce qui est intéressant, c'est de comparer à l'histoire naturelle de la maladie sur deux ans qui était MOR 004. En vert clair, vous avez la population de MOR 004 qui correspond aux mêmes critères d'inclusion que les patients de l'essai clinique, donc un groupe comparable. Il faut les comparer avec le bleu clair qui correspond à l'ensemble des patients *poolés* qui ont reçu le VIMIZIM à 120 semaines. Le rose correspond à ceux qui ont été traités d'emblée toutes les semaines. On voit en tous les cas que dans l'histoire naturelle, il y a une dégradation du test de marche en deux ans, et sous VIMIZIM, on a une amélioration de ce même test de marche.

Concernant le test de montée d'escalier de trois minutes, globalement, ce sont les mêmes résultats. C'est plus difficile pour un Morquio parce qu'avec leur faiblesse musculaire, c'est plus compliqué. Ils ne peuvent pas s'aider de la rampe. C'est un test qui est plus difficile pour eux que pour d'autres maladies de surcharge lysosomale. Globalement, c'est la même chose : détérioration dans MOR 004, amélioration dans le groupe recevant le VIMIZIM dans le même temps.

Concernant l'excrétion urinaire du kérate sulfate, on voit que la réduction est rapide, aussi bien quand on reçoit le traitement tous les 15 jours que toutes les semaines. Néanmoins, il est plus rapide et plus important chez ceux qui ont reçu le traitement toutes les semaines.

Dans cet essai clinique, on évalua aussi l'état de santé des patients par des questionnaires. Quand on a un score négatif, ça veut dire qu'on s'est amélioré dans ce type de questionnaire et on évaluait la mobilité, la capacité de prendre soin de soi-même et la nécessité de l'assistance d'une tierce personne.

Globalement, malgré la lourdeur de cet essai clinique, j'avais des patients qui voyageaient de Bretagne, des patients qui voyageaient de Belgique toutes les semaines. Malgré la lourdeur de cet essai clinique, la tendance de cette évaluation est une amélioration dans les trois domaines dans le patient traité, par rapport au non-traité.

Concernant le registre MARS, on est maintenant à 6 ans de suivi moyen des patients qui sont entrés dans le registre. On constate, concernant le test de marche de six minutes, qu'il n'y a pas eu de détérioration. Chez les plus jeunes, il y a une stabilisation, et chez les plus âgés un certain gain, avec un recul de 6 ans. Cela va dans le même sens que les résultats de l'essai clinique.

Je laisse la parole au Docteur Baujat.

M^{me} le Dr BAUJAT. - Merci. Je suis pédiatre généticien, je travaille à Necker dans le centre de référence, maladie osseuse constitutionnelle depuis 2005. Sur notre site, nous avons aussi une cohorte principale pédiatrique de 22 patients, dont 12 actuellement traités. On rappelle que

c'est une pathologie qui est souvent révélée de par l'atteinte osseuse et cartilagineuse, d'où notre recrutement particulier. Ce sont des patients qui sont suivis par une équipe multidisciplinaire également sur notre site.

Si l'on poursuit l'analyse de l'évolution des objectifs secondaires, comme l'a dit le Docteur Guffon, la fonction respiratoire est cruciale, et que ce soit dans MOR 005, mais également dans MARS, on a une amélioration significative de la fonction respiratoire des patients traités. Comme vous le voyez sur cette première DIA dans MOR 005, vous avez la comparaison de l'évolution dans l'histoire naturelle en vert foncé, et des patients traités en vert clair pour ce FEV, la FVC et le MVV, qui sont des critères importants. On ne va pas les retraduire, mais on pourra en rediscuter après.

Dans l'étude MARS, on voit qu'il y a une persistance de cette amélioration de ces paramètres respiratoires, volume expiratoire forcé et capacité vitale forcée, à 5 et 6 ans.

Comme cliniciens, nous souhaitons insister sur l'importance de cette amélioration de la fonction respiratoire, d'abord parce qu'elle représente finalement leur atteinte multifactorielle. Ce sont des enfants qui ont un petit thorax, un trouble de croissance, qui ont des déformations, qui faisaient beaucoup de surinfection, qui ont cette atteinte ORL avec la forme trachéale. Cette atteinte cardiaque qui, même si elle est tardive, existe et contribue, l'atteinte neuromusculaire qui n'est pas bien décrite, mais qui est indéniable dans cette pathologie.

L'atteinte respiratoire est un objectif majeur, même si ce n'est pas le plus lisible. Elle va être corrélée à la qualité de vie, à leur endurance. Elle requiert une prise en charge thérapeutique lourde avec les relaxateurs de pression, avec la ventilation invasive, les nébulisations. On a vu nos patients petit à petit diminuer la nécessité de ces thérapies. Elle permet une capacité chirurgicale meilleure, avec moins de complications, moins de surinfections. Comme l'a dit Madame Guffon, c'est la première cause de décès, d'où encore une fois l'importance de ce critère.

L'autre critère que nous voulions souligner, ce sont les chirurgies. Dans MARS, il est démontré qu'il y a une diminution des événements chirurgicaux des patients traités versus ceux qui sont non traités. C'est principalement lié à la diminution des prises en charge en ORL, montrant l'amélioration de cette partie également de leur atteinte.

Dans notre expérience de clinicien, c'est aussi un objectif à double facette, car chez les enfants traités, il y a une augmentation des chirurgies, notamment orthopédiques et neurochirurgicales. D'abord parce qu'il y a une meilleure récupération postopératoire, cela a été montré dans la littérature, il y a moins de complications de périopératoires, une meilleure endurance. Il y a des ostéotomies de réaxation, il y a des prothèses de hanche. C'est également un critère à prendre avec ces deux aspects, moins d'ORL et plus d'orthopédie.

Dans notre première conclusion, on redit que c'est une pathologie pour laquelle les évaluations ne sont pas simples. On est dans une pathologie complexe avec des symptômes intriqués, une pathologie ultra rare qui fait que jusqu'à 2014, le suivi était dispersé, pas forcément très cohérent. On a de moins en moins de patients non traités puisque jusque-là,

ils sont mis sous traitement systématiquement. Ces dernières années, grâce au centre de référence, grâce au RCP, grâce au PNDS également qui a été réalisé, on a un suivi de plus en plus homogène. Il va y avoir à analyser l'influence du passage en hospitalisation à domicile pour les perfusions hebdomadaires, dans la majorité des centres et l'amélioration de la transition vers les structures adultes.

Vous le savez, grâce à vous, on a tous ces objectifs d'amélioration du parcours de soins, également de dire qu'on traite de plus en plus tôt, parce que le diagnostic est fait de plus en plus tôt. Par exemple grâce aux études pangénomiques qui peuvent être faites rapidement devant une dysplasie spondyloépiphysaire et qui ont permis, grâce aussi au deuxième enfant d'une même famille.

On est dans une médecine lente, mais indéniablement, pour nous le RT permet une stabilisation versus ce qu'on a connu auparavant : la dégradation.

Le paramètre d'évaluation du *Six-Minute Walk Test*, pour nous, est pertinent et doit être utilisé et de mieux en mieux diffusé grâce au PNDS.

Les résultats, on a tout de même pas mal de données dans les deux registres, registre Radico, registre MARS. Il faut continuer. L'impact indéniable de ce traitement sur la qualité de vie de ces patients, par la stabilisation, par le maintien d'une certaine indépendance, on a besoin effectivement de temps avec ces traitements, avec ces évaluations de plus en plus homogènes pour permettre de meilleures conclusions.

M^{me} le Dr MARCOS.- Merci aux experts. En conclusion, il s'agit d'une pathologie rare. On mesure 1 sur 300 000 naissances selon le PNDS. Il est difficile d'obtenir les mesures adaptées. Cependant, le *Six-Minute Walk Test*, et les tests respiratoires restent important pour le suivi des patients. Nous avons présenté ici les résultats obtenus des études en extension de la phase III, sur deux ans et sur six ans dans le registre MARS. Ces résultats ont sans aucun doute un impact positif sur la vie quotidienne des patients atteints de la maladie de Morquio A. Pour ces raisons, nous vous demandons de maintenir une ASMR III pour VIMIZIM, et nous vous remercions pour cette écoute.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. Vous avez été parfaitement dans le temps. Maintenant, on va passer aux échanges. Y a-t-il des questions ou des commentaires de la part de la CT ? Oui, Francis.

M. Le Pr BONNET, membre de la CT.- J'ai compris qu'il y avait une amélioration initiale et qu'ensuite il y avait au moins un maintien. Je voulais savoir si cette amélioration se poursuivait sur le même rythme, ou au contraire, on stabilisait les lésions, comme vous l'avez dit au bout de deux ans, mettons, et qu'ensuite ça ne bougeait pas tellement c'était juste stabilisé ? C'est juste pour comprendre ce phénomène.

M^{me} le Dr GUFFON-FOUILHOX.- Globalement oui, il y a une amélioration. Après, l'objectif, honnêtement, vous avez vu les lésions osseuses, on ne va pas fabriquer de l'os. On peut donner tout ce qu'on veut, on ne sait pas faire. On ne va pas les faire grandir de façon

significative, et on ne va pas impacter leur squelette autrement qu'en pouvant les opérer dans de bonnes conditions.

Après, ce sont des gens actifs, ce sont des gens qui travaillent, ce sont des gens qui vont à la fac, ce sont des gens qui conduisent une voiture, ce sont des gens qui veulent garder un minimum d'autonomie. L'important, c'est qu'ils puissent se déplacer à l'intérieur, qu'ils puissent monter dans leur voiture et qu'ils puissent se déplacer au boulot. Ils ne vont pas faire une randonnée, on est d'accord, ça va être compliqué.

Mais l'objectif, c'est qu'on a une amélioration initiale, et on voudrait, on veut les stabiliser. C'est vrai qu'il y en a encore qui vont perdre la marche parce qu'ils vont faire la compression médullaire en tombant sur les fesses, c'est que malheureusement on l'opère en neurochirurgie et on ne récupère pas. C'est vrai. Néanmoins, on a tout de même une nette amélioration.

Après, on gagne et effectivement on stabilise. Mais on est content d'avoir stabilisé. Honnêtement, le monsieur que je vous ai montré dans la forme classique, qui a les cheveux gris, il n'était pas traité. Il était encore chef d'entreprise capable de se déplacer avec son fauteuil, de conduire sa voiture et de marcher un peu. Il avait la compression médullaire à bas bruit. Il n'est pas traité, mais il était tétraplégique. Aujourd'hui, il est sous ventilation, mais il n'en est pas mort.

L'objectif, c'est d'éviter cela, de leur donner un minimum de fonctions. Ce sont des gens, à la limite, leur problème, ce n'est pas d'être en fauteuil roulant. Ils ont un fauteuil roulant électrique. La petite dame que j'avais en bas qui passe le métro, elle voyage, elle va à Tenerife en vacances. Elle a une vie avec son fauteuil roulant électrique et sa petite taille. Les enfants, il faut qu'ils en fassent le deuil, mais une fois qu'ils sont adultes, ce qu'il faut préserver, c'est leur fonction respiratoire, moins de douleur, moins de fatigue, capacité de continuer leur vie sociale et de préserver au moins les transferts et les déplacements à l'intérieur, c'est primordial. Vraiment, on voit le changement entre maintenant et avant et il y a dix ans.

M^{me} le Dr BAIJAT. Il y a dix ans, pour compléter, c'étaient des personnes qui faisaient 80 centimètres, qui étaient de toute façon au fauteuil, qui étaient à la maison, qui avaient la VNI plus ou moins en permanence, qui n'avaient aucune activité, que ce soit formation professionnelle ou activité professionnelle. En plus, avec un suivi totalement dispersé et qui mourait à 30 ans. C'est complètement différent de ce que nous avons connu avant.

M. Le Pr COCHAT, Président. - OK. Jean-Christophe Mercier.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT. - Je voulais prolonger la question posée par Francis Bonnet. Par exemple, dans votre cohorte, avez-vous des sujets qui ont été traités très précocement dans l'enfance et qui par conséquent, ont une évolution qui n'est pas l'évolution que vous avez montrée, c'est-à-dire une amélioration, mais avec tous les problèmes qui fait qu'on ne change pas l'os, etc. Si on démarre tôt, c'est enzymothérapie substitutive, le *time course*, l'évolution de la maladie est significativement améliorée en termes de morbi-mortalité ?

M^{me} le Dr GUFFON-FOUILHOX.- Ça, on l'a dans les fratries. Dans quelques fratries, on diagnostique un aîné et le petit est encore petit et atteint, et où on traite très tôt. Là, il y a clairement une différence, en tous les cas entre les membres d'une même fratrie. Celui qui est traité plus tôt va considérablement mieux, et est considérablement plus actif que celui qui est traité plus tard.

Après, on ne peut pas le généraliser complètement parce que si je prends mon plus tôt traité, je ne pourrai pas dire ça, mais en même temps, c'était une forme anténatale, une découverte anténatale sur signe échographique anténatal avec une famille qui a refusé l'interruption de grossesse. Il n'y avait pas le VIMIZIM à l'époque, il a été traité tôt, mais pas à la période néonatale.

Effectivement, mais c'est une forme effroyable. La consigne était de ne pas le réanimer s'il faisait quelque chose à la naissance. Il est en vie, il respire sans machine, il se déplace peu sur ses jambes. Maintenant, il a 10 ans, il se déplace peu sur ses jambes.

Dans le traitement tôt, il faut aussi voir qu'effectivement, on traite une forme classique tôt, on voit vraiment une forme sévère classique. Vous l'appellez sévère, moi je l'appelle classique. Mais une force sévère classique, on la traite tôt. Par exemple, j'ai une famille où j'en ai traité une à 1 an et l'aîné à 4 ans quand on a diagnostiqué la maladie. La petite va remarquablement bien. Elle n'est pas encore adulte, c'est toujours pareil, mais il y a une nette différence entre les deux.

M^{me} le Dr BAUJAT.- Je confirme. Le meilleur exemple, c'est ça. C'est le deuxième enfant d'un même couple qui va indéniablement mieux parce qu'il est traité très tôt.

M^{me} le Dr GUFFON-FOUILHOX.- Inaudible 026.29 articulaire et musculaire, même sur ce plan, quand on les a traités tôt. Le problème, c'est qu'il faudrait qu'on les traite presque à la naissance ou tout de suite.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Merci pour votre explication. Les plus jeunes sont privilégiés, finalement.

M. Le Pr COCHET, Président.- Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation. Il est bien clair que l'on a parfaitement compris que cette enzymothérapie apportait un bénéfice. La difficulté que nous avons, vu les éléments du dossier, c'est de quantifier ce bénéfice d'une part, et d'autre part, de se poser la question si ce bénéfice est valable pour l'ensemble des patients. Puisque dans l'évaluation que nous avons faite, l'un des experts nous avait précisé qu'il y avait peut-être certains patients qui pourraient mieux bénéficier que d'autres. Ce sera ma première question.

Ma deuxième question, vous avez parlé de cette personne qui effectivement a eu une compression médullaire, mais je ne vois pas comment vous auriez pu, à un moment donné, avec l'enzymothérapie, éviter la compression médullaire quand les lésions sont en train de se développer là-dessus et qu'on sait qu'il y a d'autres facteurs, en particulier des mécanismes dégénératifs qui font que toute enzymothérapie fera tout de même que la compression

médullaire va arriver. C'est la difficulté que nous avons dans l'évaluation de ce dossier et qui nous fait hésiter sur l'intensité du bénéfice.

M^{me} le Dr GUFFON-FOUILHOUX.- Pour la compression médullaire, elle n'est pas dégénérative. Il n'y a pas de dégénérescence de la moelle. Ce n'est pas une SLA, ce n'est pas une SEP.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je sais très bien, mais vous admettez avec moi que quand il y a des éléments de détérioration, à un moment donné, l'évolution mécanique, et je suis neurologue, donc je connais la musique, l'évolution mécanique au niveau de la colonne vertébrale fait qu'à un moment donné, les manifestations dégénératives au niveau de la colonne vertébrale vont se surajouter, et que l'on va avoir une compression médullaire. Je ne parlais pas de dégénérescence de la moelle.

M^{me} le Dr GUFFON-FOUILHOUX.- On est d'accord, mais quand ils sont sous enzymothérapie, on peut les anesthésier et on les opère plus. C'est sur cette action que l'anesthésie est moins compliquée, l'intubation est moins compliquée. La récupération ventilatoire, lui était déjà sous machine, sous ventilation, la récupération derrière. Ce que vous disiez Madame Baujat tout à l'heure, on opère plus paradoxalement. On opère moins sur le plan ORL, mais on opère plus sur le plan neurochirurgical et on opère plus sur le plan orthopédique, parce que justement, ils sont dans un meilleur état, donc on peut mieux les opérer.

Après, je traite des patients qui ont perdu la marche, si c'est ça votre question, parce que j'estime que si on est en fauteuil roulant électrique, et qu'on est capable de bosser, on a le droit de respirer aussi. Je ne vois pas pourquoi je ne donnerai pas d'enzymothérapie pour améliorer l'état respiratoire et permettre la prise en charge orthopédique, diminuer la fatigue et diminuer les douleurs d'une personne sous prétexte qu'elle est en fauteuil roulant électrique.

Effectivement, sur mes 27 patients, je dois en avoir 4 non traités : un qui vit en Tunisie, qui a une forme classique, dont la maman est radiologue, que je suis et qui ne peut pas avoir l'enzymothérapie parce qu'il est là-bas. Il prépare un bac scientifique français et il espère arriver en France pour être traité dans le cadre de PARCOURSUP. Ce gamin, sur ma cohorte d'enfants diagnostiqués avec le même type de forme, au même âge, va nettement moins bien que les autres. On fait des pieds et des mains pour essayer de le faire respirer. Il a la tête en arrière pour respirer. Il a la VNI. On lui a fait du laser pour essayer de l'aider parce qu'il était obligé d'être en hyper extension pour respirer. Sur tous les patients avec cette forme classique que j'ai diagnostiquée en même temps, les autres ont été traités, c'est celui qui va le plus mal sur le plan respiratoire. Ce gamin s'étouffe, il a la tête en arrière pour respirer toute la journée. Il vient en France, on lui colle une VNI. En ORL, on essaye de lui faire du laser, on essaye de faire ce qu'on peut pour l'aider au niveau de sa trachée. Ce gamin, même s'il perdait la marche, pourquoi ne le traiterait-on pas pour améliorer cette partie ?

On n'est pas obligé de vouloir à tout prix que les gens marchent. L'idéal, c'est au moins de leur conserver une certaine mobilité dans les transferts. Si j'ai ça, s'ils sont mobiles dans les transferts, s'ils sont capables de se débrouiller, de conduire leur voiture, d'avoir une vie sociale et d'avoir une vie professionnelle, on a déjà gagné quelque chose. J'espère qu'on aura mieux,

que les générations suivantes auront quelque chose de mieux, mais on a déjà gagné quelque chose.

M^{me} le Dr BAUJAT.- En tout cas, notre population change. C'est vrai que pour MOR 004 et MOR 005, les critères d'inclusion devaient comporter une marche possible, pour faire le test de marche. On est parti avec des patients marchant, c'était l'histoire. Puis quand il y a eu ensuite la mise en place, l'autorisation de mise sur le marché selon les centres, on a discuté. Et c'est vrai que dans les centres pédiatriques, aujourd'hui, on traite des enfants lors du diagnostic. La population traitée aujourd'hui a changé par rapport à l'époque où on fait des essais cliniques, et où on avait aussi des patients adultes. Nous avons commencé le traitement assez tard versus aujourd'hui où nous commençons beaucoup plus tôt.

Encore une fois, c'est avec le temps que nous pourrons voir. Les plus anciens traités, c'est 12 ans. C'est 2011, je crois. Le début c'est 2011, ça fait 12 ans, pour les quelques patients de cet essai clinique. 2014, on va être à 9 ans, avec des âges différents effectivement. L'étude par sous-groupe, selon la gravité et selon l'âge, est très importante. C'est ce que l'on essaye de faire avec les registres.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci beaucoup.

M^{me} le Dr GUFFON-FOUILHOX.- Dans MOR 004, j'avais une patiente quand on lui faisait faire le test marche inaudible 0.33.00 à quatre pattes, quand elle a été incluse. Aujourd'hui, 12 ans après, elle le fait en déambulateur. Alors elle ne marche pas grand-chose, mais elle le fait en déambulateur et elle fait ses transferts.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. On vous remercie pour vos présentations et vos réponses à nos questions. Merci beaucoup et bonne fin de journée.

(Valéria Marcos, Yannick Fontes, Nathalie Guffon-Fouilhox, Geneviève Baujat quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Y a-t-il d'autres commentaires ?

M^{me} le Pr CNEVRET, membre de la CT.- L'essai portait sur la population des malades qui marchaient au moins 30 mètres, me semble-t-il, à l'inclusion. Nous avons dévié sur la population des non marchant. Est-ce vraiment le sujet ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Cela avait été soulevé par l'experte en particulier. Cette question de savoir s'il fallait le limiter uniquement aux personnes qui marchaient avait été évoquée lors de la discussion la dernière fois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Jean-Claude.

M. Le Pr DAUBERT, membre de la CT.- Juste une précision sur le cœur du Morquio. Lors du précédent passage, l'experte avait attiré l'attention sur la fréquence et la gravité des lésions cardiaques, valvulaires en particulier, et la non-démonstration d'un effet de l'enzymothérapie sur ces lésions. Je n'ai pas d'expérience personnelle du cœur dans le Morquio, mais j'ai regardé la littérature, et il apparaît que l'atteinte cardiaque n'est finalement pas si fréquente

que ça. Elle est surtout tardive et il s'agit beaucoup plus de problèmes myocardiques, ce qui est assez logique, c'est-à-dire d'insuffisance cardiaque que de lésions valvulaires. Je voulais relativiser ce fait qui avait été signalé lors de la précédente expertise.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. On se proposait de maintenir l'avis. C'est toujours pareil, je suis toujours un peu influencé par ce genre de présentation dans les maladies rares. Dans le cas particulier des maladies rares où l'expertise des gens inaudible 0.35.26 pas mal. Finalement, on a l'impression que dans le temps, le bénéfice ne disparaît pas. Cela répond en partie à la question de Francis.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Là, c'est sur la base de trois experts.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est ce que j'allais dire. Après, il y a le côté méthodologique pour lequel on a vraiment très peu de choses.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Les données avaient tendance à plutôt s'améliorer au début, ensuite à se stabiliser, parfois l'amélioration s'arrête et commence à retomber un peu. Il n'y a pas vraiment un mieux après plusieurs années de traitement. Dans le registre MARS, la fonction pulmonaire, j'ai les diapositives que je vous avais présentées, le FEV, c'était plus 0 litre, la FVC aussi, chez les patients âgés de plus de 18 ans. Il y a tout de même une amélioration très modeste même de la fonction pulmonaire chez ces patients.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Elle nous a dit que la qualité de vie avait été améliorée, mais c'étaient les critères qui n'étaient pas retenus, non ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'était exploratoire. Ils ont des études en ouvert, on n'avait pas du tout retenu.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je propose qu'on vote, maintien, ou pas maintien.

M^{me} le Dr BASSE, membre de la CT.- On peut juste redire ce qu'ils avaient eu comme SMR, ASMR, initialement ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Important, III et on était passé à l'important IV. L'important III, c'était quand, d'ailleurs ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'était en 2014.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Versus quoi ? Versus rien ? Versus soins de support ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, il n'y avait pas de traitement. C'était la première enzymothérapie, c'était versus soins de support. Je n'étais pas là en 2014 et je ne me rappelle pas de la comparaison, mais c'était versus soins de support.

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Pour ou contre le maintien.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 15 voix pour le maintien et 5 contre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Merci.

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