



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 19 juillet 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.

Seul l'avis d

atoire

1. POMBILITI 105 mg* (Cipaglucosidase alfa) AMICUS THERAPEUTICS S.A.S. (CT-20407) - Examen - Inscription (CT)

POMBILITI 105mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion (patients adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe) (CT AP-228) AMICUS THERAPEUTICS S.A.S. - Examen - Post-AMM - Première demande

OPFOLDA 65 mg* (CT-20406) AMICUS THERAPEUTICS S.A.S. - Examen - Inscription (CT)

OPFOLDA 65mg, gélule (CT AP-229) AMICUS THERAPEUTICS S.A.S. - Examen - Post-AMM (avec AMM obtenu après dépôt)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va commencer par POMBILITI OPFOLDA, et on va faire rentrer l'expert, Françoise Bouhour.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Cintas en situation de conflit d'intérêts. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité et à titre exceptionnel, la Commission a souhaité auditionner le Docteur Bouhour dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire, malgré les liens identifiés.

(Françoise Bouhour rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Françoise. On va examiner POMBILITI OPFOLDA. Il va nous être d'abord présenté par notre chef de projet. Ensuite on aura la contribution d'AFM Téléthon. Ensuite, il y aura ton rapport, Françoise, et le rapport que tu as fait en commun, je crois, avec Pascal Cintas. Ce sera un peu en votre nom à tous les deux. Et comme rapporteur interne sur le plan méthodologique, on écoutera Corinne Alberti.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez la demande d'accès précoce post-AMM ainsi que la demande d'inscription de droit commun pour deux médicaments, POMBILITI, la cipaglucosidase alfa, 105 milligrammes poudre pour solution à diluer pour perfusion et la spécialité OPFOLDA, à base de miglustat 65 milligrammes en gélule.

La cipaglucosidase alfa est conçue pour remplacer l'enzyme endogène absente ou altérée. Le miglustat est un stabilisateur enzymatique. Le miglustat est par ailleurs connu dans la spécialité ZAVESKA, indiquée dans la maladie de Gaucher et dans la maladie de Niemann-Pick.

L'indication AMM de l'association de POMBILITI avec OPFOLDA est le traitement des adultes atteints de la forme tardive de la maladie de Pompe, c'est-à-dire le déficit en alpha-glucosidase acide. Le périmètre revendiqué pour l'accès précoce est plus restreint, puisqu'il se situe en cas d'échec à un traitement enzymatique substitutif. Ces deux médicaments ont eu une AMM récente : POMBILITI en mars 2023, OPFOLDA en juin par AMM centralisée. Il y

a des accès compassionnels depuis mai 2022, et selon le laboratoire, il y aurait trois patients traités dans ce cadre.

Les revendications du laboratoire, d'une part pour le droit commun, avec une inscription en ville et à l'hôpital, c'est une demande d'inscription dans l'indication de l'AMM, la forme tardive de la maladie de Pompe, avec une revendication de SMR important, une amélioration du service médical rendu de niveau V chez les patients naïfs de traitement enzymatique, et une ASMR de niveau IV chez les patients préalablement traités par un traitement enzymatique. Ils ne revendiquent pas d'intérêt de santé publique. Ils positionnent ce médicament comme une nouvelle alternative thérapeutique. Il y a par ailleurs une demande d'accès précoce post-AMM en cas d'échec à un traitement enzymatique subsécutif.

Le laboratoire considère que les quatre critères de l'accès précoce sont remplis, le critère maladie grave invalidante, l'absence de traitement approprié, le fait que la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée et qu'il s'agit d'une association de médicaments présumés innovants.

Madame Bouhour va vous détailler plus en détail la stratégie thérapeutique des formes tardives de la maladie de Pompe. Je vous précise juste que vous avez revu assez récemment MYOZYME, le premier médicament qui avait été autorisé en 2006, alglucosidase alpha. Vous l'avez réévalué en novembre 2021 sur la base de données à plus long terme, et vous aviez estimé que le SMR était faible et l'ASMR de niveau IV dans les formes tardives.

Par ailleurs, il y a un médicament NEXVIADYME, avalglucosidase alpha, que vous avez vu plus récemment en novembre 2022 en droit commun et en accès précoce. NEXVIADYME est un traitement de première intention au même titre que MYOZYME, avec un SMR faible, pas d'ASMR et un accès précoce positionné en cas d'échec à MYOZYME.

Pour NEXVIADYME, il y avait une étude de non-infériorité versus MYOZYME qui avait démontré la non-infériorité sur un critère respiratoire chez des patients qui étaient tous naïfs de traitement enzymatique.

Les données dont on dispose dans le dossier, c'est une étude de phase III PROPEL, une étude contrôlée, randomisée, en double aveugle, versus MYOZYME associé au placebo, qui était une étude de supériorité. Elle a inclus 123 patients qui étaient majoritairement préalablement traités par un traitement enzymatique, 77 % des patients.

Le critère de jugement principal était un critère de fonction motrice, le test de marche de 6 minutes évalué à 52 semaines. Il n'y a pas eu de supériorité démontrée de l'association POMBILITI OPFOLDA versus MYOZYME. Les critères de jugement secondaire ne sont pas interprétables, de même que la qualité de qualité de vie qui était prévue dans les critères.

Je laisserai Madame Bouhour vous commenter plus en détail les résultats et la tolérance de l'association. Dans le dossier de droit commun, il y a également une comparaison indirecte qui a été expertisée par Corinne Alberti.

Un mot sur le plan de développement. Il y a des études essentiellement de pharmacovigilance qui évaluent la tolérance à long terme. Il y a une étude prévue sur le registre de la maladie de

Pompe et également une étude pédiatrique. Comme vous l'a dit Pierre, les experts sont : Françoise Bouhour, Pascal Cintas comme experts externes, Corinne Alberti et la contribution de l'AFM Téléthon. Je laisse la parole à l'AFM Téléthon.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Je ne sais pas qui présente la contribution de l'AFM Téléthon.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- C'est moi. L'AFM Téléthon, on connaît bien. C'est une association agréée au niveau national. Sur le fardeau de la maladie, ils commencent par rappeler que c'est une maladie chronique évolutive, avec un fort impact pour les patients et les aidants. Elle est très rare et multisystémique, avec des atteintes très hétérogènes. Ils citent l'errance diagnostique de plusieurs années. Surtout, les effets de la maladie peuvent commencer à se manifester à tout âge, quelle que soit sa forme, son évolution vers des incapacités importantes en l'absence de traitement. Plus la maladie se déclare tôt, plus le pronostic est sévère, mais ce n'est pas toujours le cas. Les atteintes musculaires et surtout respiratoires sont majeures, avec une évolution vers le recours au fauteuil roulant électrique et à la trachéotomie, qui peuvent concerner les malades de tous âges. La douleur est très présente et la fatigabilité.

Ils citent un registre français qui compte aujourd'hui 197 patients, dont 158 traités.

Sur les traitements, la kinésithérapie pour tous. Ils citent le MYOZYME depuis 2006, et en accès précoce depuis 2022, NEXVIADYME. Ils citent également le développement encore d'une thérapie génique.

Sur le médicament évalué, ils citent l'étude *princeps*. Ils disent que même lorsque les effets positifs sont temporaires, ils ne sont pas moins réels. Ce qui est important, c'est le retard au recours à l'utilisation d'un fauteuil de plusieurs mois ou années se traduit en autonomie, en liberté de gagner, pouvoir continuer à s'habiller, à se laver, à manger seul pendant plus longtemps, que ce que la maladie avait programmé. C'est autant de liberté préservée.

Les attentes de malades sont aussi d'avoir un traitement dont les modalités d'administration soient simples, peu contraignantes.

Ils critiquent le test de marche à 6 minutes et même la mesure de la fonction respiratoire, parce qu'il traduit mal la préservation des gestes dans la vie quotidienne qui compte le plus pour les patients, et ces études sont rarement réalisées. Les critères de jugement sont insuffisants pour juger correctement de l'impact sur la qualité de vie d'un traitement.

Ils reviennent sur l'étude *princeps* et pour eux, l'efficacité se traduit par l'amélioration du test de marche. La capacité vitale forcée est stable, alors qu'elle baisse avec MYOZYME, même si ce résultat demande à être confirmé par des mesures ultérieures. Ils soulignent que les différences sont encore plus fortes lorsque l'on considère seulement les patients qui avaient reçu MYOZYME avant inclusion dans l'essai, analysés et prévus en amont au protocole pour des patients traités en moyenne depuis sept ans. C'est une situation qui rapproche de l'indication demandée dans l'accès précoce.

Ils rajoutent que la plupart des critères secondaires sont un facteur de POMBILITI, surtout les critères de fonction respiratoire, de force musculaire et les PRO qui ont été analysés dans cette étude. Pas de remarques particulières sur le profil de tolérance. Il n'y a pas de différence.

Ils citent trois accès compassionnels qui ont été accordés, un après échec de MYOZYME, deux après échec de NEXVIADYME, et les patients sont en attente de solutions alternatives.

Sur les craintes, il y a le problème des rendez-vous ensemble de référence qui ne sont pas faciles, s'il faut consacrer une journée entière tous les 15 jours pour se rendre à l'hôpital. Ils regrettent qu'en France, les possibilités de perfusion à domicile soient rares et qu'elles ne puissent pas être généralisées.

En conclusion, ils reviennent sur la réalité du phénomène d'échappement à MYOZYME au bout de quelques années, deux à trois ans, même si certains patients gardent un bénéfice plus important. Pour eux, ce médicament est une alternative potentielle de traitement pour les personnes atteintes de la maladie de Pompe à début tardif.

Je crois que je n'ai rien oublié.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci Jean-Pierre, Françoise, c'est à toi.

Mme BOUHOUR. - D'accord. On ne va discuter que de la forme tardive de maladie de Pompe qui représente plus de 80 %, 85 % des patients atteints de la maladie de Pompe. C'est une maladie grave, dont le taux de mortalité dans la cohorte hollandaise était estimé à 35 % chez les patients non traités versus 9 % chez les patients sous alglucosidase alpha.

Dans le registre français, l'extraction faite en 2002 montre un taux de mortalité de 16,7 %, avec un âge moyen des patients qui décèdent de 66 ans. C'étaient des patients qui étaient pour 71 % des cas sous ventilation, 55 % des cas en fauteuil roulant et dans 84 % des cas traités par alglucosidase alpha. La cause du décès, dans la grande majorité des cas, une décompensation de leur insuffisance respiratoire chronique. C'est une maladie rare, avec une incidence de 17,76 pour 100 000 habitants et par an, avec un nombre de nouveaux diagnostics en France par an qui est de l'ordre de 10 à 12.

C'est une maladie qui est invalidante, avec un handicap ambulatorio qui constitue le mode d'entrée dans la maladie chez 50 % des patients parfois associés dans 18 % des cas à une atteinte respiratoire. L'âge de début de ce handicap ambulatorio est d'environ 38 ans, mais on retrouve souvent des symptômes précessifs dans l'adolescence. Actuellement, sur la base de données, il y a 258 patients adultes atteints d'une forme tardive de la maladie de Pompe dans le registre français. Parmi ces 258 patients, 47,7 % nécessitent une aide à la marche et 21,7 % sont en fauteuil roulant.

L'insuffisance respiratoire constitue un mode d'entrée plus rare, moins de 10 % des patients, mais dans la population des 258 patients adultes, là, dans le registre, 54,7 % sont sous ventilation, le plus souvent une ventilation non invasive. Il n'y a pas de corrélation entre la gravité de l'atteinte ambulatorio et de l'atteinte respiratoire.

L'évolutivité de l'atteinte myopathique est difficile à apprécier, mais on a pu l'apprécier lors de l'étude LOTS, la première étude de l'alglucosidase versus placebo, où dans le groupe

placebo, les patients naïfs de tout traitement ont vu leurs 6 minutes de marche s'aggraver, avec une perte de trois mètres sur 18 mois et un déclin de leur CVF de 2,2 % sur les 18 mois.

A noter que certains patients peuvent présenter un accident vasculaire, hémorragique ou ischémique sur une malformation vasculaire, notamment du tronc basilaire.

Il existe effectivement des traitements appropriés. Le traitement de première intention, c'est l'αglucosidase alpha ou MYOZYME qui est administré actuellement à tous les patients symptomatiques ayant une forme tardive de la maladie de Pompe. On a les données de l'étude LOTS publiées en 2010, mais il y a deux études notamment qui évaluent le bénéfice à long terme de cette enzymothérapie, avec un tassement du bénéfice de cette enzymothérapie.

L'étude observationnelle publiée par Schoser sur une durée de 48 mois, comportant l'analyse de 438 patients, montre une CVF qui s'améliore au début de l'enzymothérapie de 1,4 %, puis se stabilise aux antibiothérapies. De même, le 6 minutes de marche, qui gagne 50 mètres sur les 20 premiers mois d'enzymothérapie, puis se stabilise.

L'étude de suivi réalisée à partir du registre français publié en extrait en 2019, portant sur 158 patients, montre une évolution bimodale de 6 minutes de marche sous αglucosidase alpha, avec une amélioration de 1,4 % sur les deux premières années, puis un déclin de 2,3 % par an sur les dix années suivantes sous enzymothérapie. La CVF se dégrade, mais beaucoup plus lentement que dans l'histoire naturelle, avec un déclin de 0,8 % par an sur 12 ans. Cela a été confirmé sur les données extraites du registre en 2022.

La deuxième alternative thérapeutique à αglucosidase, c'est avalglucosidase alpha, NEXVIADYME, qui est en accès précoce depuis fin 2022, administré sur les données de non-infériorité issues de l'essai COMET qui est administré chez les patients en échec du traitement par MYOZYME, surtout lorsqu'il y a un déclin du handicap ambulateur plus marqué que ne le voudrait l'évolution sous MYOZYME, plus important que les 2,3 % de déclin par an montrés dans le registre, ou lorsqu'il y a des réactions à la perfusion de grade 3 avec une nécessité d'arrêt de l'αglucosidase alpha. Ces *switchs* sont décidés après réunion en RCP Pompe. Actuellement, 30 patients sont sous NEXVIADYME en France.

Il existe bien deux traitements appropriés : l'αglucosidase alpha en première intention, l'avalglucosidase en deuxième intention.

Ensuite, concernant l'étude PROPEL, la population étudiée dans l'étude PROPEL est bien le reflet de la population de nos patients atteints de la maladie de Pompe, puisque l'âge moyen d'entrée dans l'étude correspond à l'âge moyen du registre français. Les paramètres étudiés, le 6 minutes de marche et le CVF correspondaient aux valeurs que l'on a dans le registre français.

La population étudiée est une population européenne dans plus de 51 % des cas et surtout, les patients inclus dans l'étude PROPEL pour 85 % des cas étaient des patients *switchés*, c'est-à-dire des patients qui avaient reçu une enzymothérapie par αglucosidase alpha pendant 7,4 ans en moyenne. Cela place bien cette association cipaglucosidase alfa miglustat, dans le cadre d'une population ne répondant pas à une enzymothérapie première intention. Ces

patients étaient un peu plus sévères, avec un handicap ambulatoire un peu plus marqué que les patients naïfs, surtout sur le plan ambulatoire, ils étaient un peu plus sévères.

Le choix du comparateur était adapté puisque le MYOZYME est le traitement de première intention. Les paramètres étudiés : le critère principal était le 6 minutes de marche à un an, avec une période d'évaluation un peu courte. Le critère secondaire, c'était le paramètre respiratoire, essentiellement la CVF en position assise. D'autres paramètres, dont diaphragmatiques, ont été étudiés, des échelles fonctionnelles. On peut juste regretter que la MFM, qui permet une évaluation un peu plus globale du patient sur le plan moteur, n'ait pas été incluse dans les paramètres à étudier.

La quantité d'effets observés sur l'ensemble de la population était extrêmement modeste puisque non significatif sur le test de 6 minutes de marche, avec un gain de 3 mètres entre les deux médicaments et une différence de 3 % sur la CVF.

Ce qui était beaucoup plus intéressant, c'est l'étude du sous-groupe de patients *switchés*, qui montrait pour les patients *switchés*, un gain sur le 6 minutes de marche qui était un peu meilleur que sur la population globale, 13 mètres versus 16 mètres, mais qui ne restait pas significatif.

Par contre, sur la CVF, pour les patients qui étaient déjà sous alglucosidase alpha, le fait de les laisser sous alglucosidase alpha entraînait un déclin de leur CVF qui se poursuivait, avec une perte de quatre points, alors que lorsqu'on les passait sous l'association cipaglucosidase alfa miglustat, on avait une amélioration puis une stabilisation de leur CVF, et qui était cette fois significative, ce qui est moins le cas dans la population naïve. Mais je vous le rappelle, que l'étude ne comportait que 28 patients contre 90 pour la population *switchée*.

La tolérance de cette association thérapeutique était identique dans les deux groupes, donc aussi bonne tolérance dans le groupe cipaglucosidase alfa miglustat que dans le groupe alglucosidase alpha avec 25 % d'effets indésirables dans les deux groupes, trois arrêts de traitement sur l'association cipaglucosidase alfa miglustat, avec une seule réaction à la perfusion de grade 3 ayant nécessité l'arrêt. Il n'y a pas de corrélation entre la positivité des anticorps anti-cipaglucosidase alfa sur l'incidence et la gravité des effets indésirables. Tout ce qu'on peut regretter, c'est que la durée du suivi de cette étude est un peu courte, un an, et qu'actuellement, la phase d'extension est inférieure à deux ans. Or on sait par expérience sur l'alglucosidase alpha que quand il y a un échappement à l'enzymothérapie, cela survient souvent après deux ans, ce qui limite un peu l'étude du bénéfice à long terme de cette association thérapeutique.

On peut considérer que l'association cipaglucosidase alfa miglustat répond au caractère d'un médicament présumé innovant

Essentiellement sur l'efficacité, sur les pentes évolutives des patients qui sont en échec d'une première enzymothérapie, en échec de l'alglucosidase alpha, cela a été démontré sur deux études observationnelles, l'une portant sur le registre français et registre néerlandais, avec une évaluation à 10 ans d'enzymothérapie par avalglucosidase alpha avec une perte de 22 pourcentages points sur le périmètre de marche, et 11 pourcentages points sur la CVF. Sur le registre français, comme on le montrait tout à l'heure, un déclin progressif après deux ans

de 2,3 % par an du 6 minutes de marche et de 0,8 % par an de la CVF. Il faut savoir que dans ce groupe de patients traités par alglucosidase alpha, on a 20 % d'arrêts de traitement, soit pour inefficacité, soit pour effets indésirables, et 16 % de décès.

L'échec d'avalglucosidase alpha, c'est un peu plus difficile à évaluer puisque le groupe de patients sous ce traitement est beaucoup plus restreint, mais Schoser a évalué à 6 ans du début le 6 minutes de marche et la CVF montre une globale stabilité clinique de ces patients mais essentiellement chez les patients qui sont jeunes. Vous voyez sur ce diagramme qu'après 45 ans, on a tout de même une aggravation franche des paramètres ambulatoires chez les patients sous avalglucosidase alpha.

La mise en œuvre du traitement ne peut être différée, car on sait qu'un arrêt de traitement prolongé d'une enzymothérapie, quelle que soit la cause de cet arrêt prolongé, est préjudiciable au patient. Parce que l'on a montré que dans la population *switchée*, il y avait une efficacité, notamment sur les paramètres respiratoires de l'association cipaglucosidase alfa miglustat. Cette efficacité se maintient à deux ans, avec persistance d'un décalage entre chez les patients *switchés*, entre les patients qui ont reçu d'abord de l'alglucosidase alpha et ceux qui ont reçu l'association d'emblée cipaglucosidase alfa miglustat, ce qui est un argument en faveur d'une instauration précoce de l'association cipaglucosidase alfa miglustat.

Concernant le PUT, j'avais juste quelques remarques à vous préciser, c'est que dans tous les cas, les décisions de *switch* d'enzymothérapie sont discutées lors de la RCP maladie de Pompe, qui est une RCP dépendant de la filière FILNEMUS, qui est une RCP annuelle. Tous les *switchs* d'alglucosidase vers l'avalglucosidase ou la cipaglucosidase sont décidés et validés par cette RCP. Dans les données à recueillir, il serait intéressant de rajouter la MFM, notamment évaluée tous les ans. Les autres paramètres, les 6 minutes de marche, les EFR, notamment assise, couchée, pour bien évaluer la dysfonction diaphragmatique, doivent être étudiés tous les 6 mois. Il est, je pense, intéressant de faire valider le PUT si besoin par la commission essais thérapeutiques de FILNEMUS.

Je suis prête à répondre à vos questions.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup pour toutes ces précisions. Avant les questions, on va passer la parole à notre expert interne, Corinne Alberti.

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT. - Bonjour, j'avais en charge de regarder les comparaisons indirectes. La méthode qui a été utilisée était assez complexe et sophistiquée, notamment pour rechercher toutes les études existantes et les exploiter. Je vais essayer de vous donner les points saillants.

La méthode envisagée était une méta-analyse en réseau. La revue de la littérature a été extensive, même si selon les standards, il n'a pas été précisé si cela avait été fait à deux pour être sûr de retrouver toutes les études. Mais il y a les mots-clés, il y a tout ce qui a été réalisé, y compris dans les registres d'abstract, de congrès.

Initialement, neuf études ont été retrouvées pour cette méta-analyse, trois ont été retirées, notamment l'étude LOTS qui a été présentée. Six études sont restées dans le set : eux étaient des essais randomisés, les deux essais qui ont été présentés, COMET et PROPEL ; quatre

étaient des études monobras, dont deux étaient les suivis de bras dans justement les deux essais présentés.

Sur les variables choisies, les caractéristiques, qui sont usuellement regardées comme étant potentiellement modificatrice de l'effet, comprenaient l'âge, le sexe, la durée initiale du traitement enzymatique substitutif plus les caractéristiques cliniques qui ont été montrées, tels le test de 6 minutes de marche et la CVF. Quand on regarde ces études, les caractéristiques entre les études sélectionnées étaient un peu hétérogènes.

Deux analyses ont été produites. Le réseau permettait de comparer directement cipaglucosidase versus alpha-glucosidase et avalglucosidase versus cipaglucosidase, mais il n'y avait pas de comparaison directe entre la cipaglucosidase et l'avalglucosidase.

C'est pourquoi une méthode spécifique a été employée, permettant d'ajuster sur les variables modificatives, de prendre en compte à la fois les données individuelles de l'essai PROPEL qui définissait la population cible et les données agrégées, et dans les analyses de sensibilité, de faire varier les temps sous traitement substitutif.

Le cadre d'analyse s'est fait en bayésien pour prendre en compte le fait qu'il y avait peu d'études et peu de patients c'est une analyse publiée récemment par Phillippo en 2020, qui a utilisé une méta-régression.

Les critères de jugement étaient les tests de 6 minutes et la CVF, mesurés à 52 semaines, qui sont des critères pertinents.

Deux analyses ont été produites, une seulement sur les deux essais randomisés et une comprenant les deux essais randomisés et les quatre études simples bras, des différences significatives en faveur du bras cipaglucosidase ont été observées pour les deux critères de jugement. Dans l'analyse comprenant uniquement les essais randomisés, cette différence était démontrée seulement versus l'alpha-glucosidase. Quand on ajoute les études observationnelles, les différences pour les deux critères de jugement sont démontrées versus l'avalglucosidase et l'alpha-glucosidase, et particulièrement plus importantes vers les populations ayant déjà reçu des traitements substitutifs.

Bien sûr, il y a des limites qui ne permettent pas de classer cette analyse parmi le plus haut niveau de preuve, selon l'*evidence based medicine*, on est sur des petits effectifs, un nombre limité d'études. On ne peut éliminer de la confusion résiduelle, notamment si toutes les variables modificatrices n'ont pas été étudiées, puisque juste un minimum a été collecté ou si la méta-régression n'a pas permis d'ajuster sur la confusion.

Il y a quelques imprécisions dans le rapport, toutefois l'analyse est élégante. Elle a essayé de maximiser tout ce qu'elle pouvait, toutes les études dans le cadre de cette maladie rare. Elle a tenté d'exploiter au maximum le potentiel. On ne peut bien sûr pas dire qu'on peut rester sur des difficultés liées à l'ajustement dans ce type d'études. Toutefois, c'est assez cohérent. Toutes les analyses sont assez cohérentes sur les deux critères de jugement et vers les populations les plus graves, c'est-à-dire qui ont déjà reçu des traitements enzymatiques.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien merci. On note bien l'effort que tu mets en avant sur la méthodologie.

J'avais une question pour Françoise, finalement, en mélangeant la pratique et les données dont tu viens de nous parler, quelle est la place de POMBILITI OPFOLDA chez les patients naïfs ?

Mme BOUHOUR.- Pour l'instant, cela ne s'est jamais discuté. On l'a toujours placé en seconde intention, comme le NEXVIADYME, chez des patients qui échappaient à l'alglucosidase alpha, puisque même l'étude PROPEL sur les patients naïfs n'était pas probante. Le maximum d'efficacité était noté sur les patients qui étaient en échec d'alglucosidase alpha, et notamment sur les paramètres respiratoires. Actuellement, quand on discute des *switchs*, c'est dans ce cadre.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord, c'est important. Merci Etienne Lengliné.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup pour votre rapport. J'avais une question pour les patients qui sont dans l'étude, qui sont *switchés*. Je n'ai pas très bien compris s'ils étaient inclus avec des critères d'échec au MYOZYME, ou s'ils pouvaient finalement être inclus dans l'étude sous MYOZYME sans avoir forcément des critères d'échec. Parce que la demande est pour les patients qui sont en échec de MYOZYME, et je n'arrive pas trop à comprendre si cela correspond à la population des patients *switchés* dans l'étude.

Question annexe : est-ce que, pour vous, ce serait des patients qui seraient éligibles à NEXVIADYME dans ce cadre ? Quand on avait évalué NEXVIADYME, on avait considéré que cela pouvait être éventuellement un traitement approprié pour les patients en échec de MYOZYME, il me semble. Je voulais avoir votre avis là-dessus.

Mme BOUHOUR.- Il n'y a pas de consensus, que ce soit en France ou en Europe, sur les critères d'échec à une enzymothérapie substitutive. Il n'y a pas de critères qui définissent un échec de traitement, par alglucosidase alpha notamment. Nous avons plutôt tendance à nous baser sur les données du registre et à évaluer sur ces pentes évolutives. Quand la pente est plus marquée que ce qui est attendu sous alglucosidase alpha, que ce soit sur la CVF ou les paramètres ambulatoriaux, on considère que le patient est en échec d'alglucosidase alpha.

L'autre situation, c'est lorsqu'il fait des réactions à la perfusion de grade 3 qui imposent un arrêt de l'enzymothérapie. On sait que l'arrêt de l'enzymothérapie est le plus souvent délétère pour les patients.

Pour l'étude PROPEL, les patients n'avaient pas de critère d'échec à l'enzymothérapie parce qu'il n'y en a pas de critère d'échec à l'enzymothérapie. Mais on peut supposer que pour les patients, par exemple, que j'ai recruté pour l'étude PROPEL, c'étaient des patients qui se dégradaient probablement un peu plus sous alglucosidase que des patients naïfs. D'abord, il y avait une durée d'évolution de la maladie qui était différente parce que c'étaient des patients qui avaient déjà eu sept ans d'enzymothérapie, alors que les patients naïfs étaient beaucoup plus précoces dans la maladie.

Il n'y a pas de critère de non-réponse à l'α-glucosidase, mais on se base un peu sur les pentes évolutives des patients qui sont rentrés dans le registre. C'est vrai que quand on discute des dossiers lors de la RCP, on a toutes les pentes évolutives des patients, que ce soit la CVF, tous les paramètres sont rentrés dans le registre, et on décide. Si la pente est plutôt une dégradation ambulatoire, on pourrait privilégier NEXVIADYME, si c'est plutôt respiratoire on pourrait privilégier la cipaglucosidase, s'il y a des réactions à la perfusion après, on oriente vers NEXVIADYME ou cipaglucosidase. Mais il n'y a pas de critères bien définis, que ce soit en France ou en Europe.

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

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Bonjour. J'avais deux ou trois questions. La première : quel est le mécanisme qui explique, au niveau biologique, biochimique, la résistance au traitement ? La deuxième question, c'est quand je lis votre rapport et quand on voit les mécanismes physiopathologiques d'amélioration, c'est-à-dire qu'il y a un chaperonnage, il y a aussi des modifications des paramètres, avec le manoz, il y a une concentration intra lysosomiale bien plus importante. Je voulais savoir ce qui explique que finalement, on ne voit pas de « sauts quantiques » dans l'effet thérapeutique ? Est-ce parce que les critères utilisés sont la CVF et tout ça, qui sont beaucoup trop grossiers ? Ce sont mes deux questions.

Mme BOUHOUR.- On ne sait pas bien pourquoi il n'y a pas de réponse à une enzymothérapie. Là, il y a une étude qui va débuter, où l'on va faire des biopsies musculaires aux patients sous enzymothérapie, en comparant ceux qui répondent, ceux qui ne répondent pas, ceux qui ne sont pas traités, ceux qui sont traités pour essayer de comprendre. On ne sait pas bien pourquoi il n'y a pas de réponse, probablement parce qu'on arrive un peu trop tard sur des cellules musculaires qui sont déjà évoluées, chargées de glucogène, et que le mécanisme *princeps* est celui d'une augmentation de l'autophagie et une mort cellulaire sur lesquels l'enzymothérapie est peu efficace.

Concernant les critères, il est vrai que la CVF, ce n'est pas ce qui bouge le mieux, ce n'est pas ce qui représente le mieux la dysfonction diaphragmatique qui est prévalente chez ces patients. C'est plutôt la comparaison de la CVF couchée et la CVF assise et les paramètres de dysfonction diaphragmatique qui bougent plus souvent et de façon plus marquée que la CVF. Le 6 minutes de marche, c'est vrai que, comme le disait le rapport de l'AFM, c'est assez grossier, notamment chez les patients qui sont en fauteuil roulant, ce qui représente tout de même un quart de nos patients. Il est probable qu'il faille aussi tenir compte des échelles fonctionnelles dans l'évaluation de ces produits. Mais c'est vrai pour les trois études et sur les trois enzymothérapies.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci, toute dernière question de Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Je voulais savoir si, en théorie, la molécule chaperon pouvait être utilisée également avec l'α, la α-glucosidase. Je voulais savoir si, en théorie, la molécule Chaperon pouvait être utilisée également avec l'α α-glucosidase.

Mme BOUHOUR.- C'est une question que l'on se pose. On s'est demandé si l'on ne pouvait pas l'utiliser avec soit le MYOZYME, NEXVIADYME. Pour l'instant, on ne l'a pas fait, mais pourquoi pas ? Cela n'a jamais été évoqué, mais c'est vrai que nous, en RCP, c'est une question que l'on se pose régulièrement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup Françoise, pour ton propos et pour tes réponses à nos questions. Merci et bonne journée.

(Françoise Bouhour quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avais une petite question résiduelle, mais c'était pour la cheffe de projet. Tu peux nous donner plus de détails sur ce qu'ils attendent dans les suites, dans le plan de développement du registre.

Une cheffe de projet pour la HAS.- L'étude sur le registre a pour but d'évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme des traitements de la maladie de Pompe chez les patients atteints de la forme tardive et également la forme infantile.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La tolérance, OK, mais l'efficacité, tu as des précisions ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je n'ai pas de détails sur les critères évalués.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien. Avez-vous d'autres questions ou commentaires ? Oui, Serge.

M. Le Dr KOUZAN, membre de la CT.- J'avais juste une petite question, je n'ai peut-être pas bien compris. Elle disait que la RCP était annuelle. Cela veut-il dire qu'ils ne se réunissent qu'une fois par an ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne peux pas dire, je ne sais pas. C'est peut-être à la demande. Je propose qu'on passe au vote. Comme c'est un post-AMM, on va voter le droit commun d'abord. La cheffe de projet va nous passer la diapositive de vote. La demande du laboratoire c'était un SMR important, ASMR V chez les naïfs et IV chez les patients déjà traités. Il faut que l'on maintienne cette dichotomie entre patients naïfs et patients déjà traités, et que l'on fasse le vote principal sur les déjà traités pour lesquels on peut discuter effectivement d'un important V. Pour les naïfs, je me demande si on ne fait pas un miroir suffisant.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pierre, qu'est-ce qui fait que vous considériez qu'il faille passer de SMR faible à important par rapport aux autres enzymes, alors qu'on n'a pas l'impression qu'il y ait une différence colossale entre celui-là et les deux autres tout de même. Les deux autres avaient eu SMR faible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord avec toi, je donne mon avis. Au niveau du bureau. On attendait vraiment l'avis des experts, on n'avait pas émis de proposition. Je trouve tout de même que l'on est sur le long terme, sur un traitement qui est un traitement de recours. Honnêtement, je n'ai pas envie de le juger comme les autres, parce qu'on n'est pas au même stade de la maladie, on n'est pas au même stade de réponse à un premier traitement. Le fait que l'on ait tout de même une différence assez significative, encore une

fois, c'est à titre personnel, mais cela ne me choquerait pas qu'on mette plus que faible, mais je vous laisserai à votre libre arbitre bien évidemment.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- A quoi fais-tu référence, quand tu dis qu'il y a une différence vraiment significative ? Tu parles de quoi ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- De la capacité respiratoire qui est tout de même bien différente comme elle nous l'a montré. Il me semble que c'est ce qu'a dit aussi Corinne.

M. le Dr BLONDON, membre de la CT.- Cela ne sort pas sur la phase III, me semble-t-il.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- L'étude est négative.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, il ne me semblait pas. Corinne peut-elle intervenir là-dessus, éventuellement ?

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- Sur les analyses indirectes, on le voit bien. C'est toujours pareil, c'est la différence, quand on utilise uniquement des essais randomisés, elle ne se fait que versus l'avalglucosidase, avec un effet plus ou moins important en fonction de la durée initiale du traitement substitutif. C'est vrai que quantitativement, c'est assez modéré puisque c'est de l'ordre de 2 % en moyenne. C'est vrai que ce n'est pas énorme. Quand on prend toutes les études, la différence se fait versus les deux, et pareil, là, on obtient 3 ou 4 % de différences versus les deux autres comparateurs.

Après, je n'ai pas analysé l'essai randomisé, mais ce qui m'a frappé tout de même dans les résultats qui ont été montrés, c'est vrai qu'on est sur des petits effectifs, et si on regarde l'intervalle de confiance, ce n'est pas si mauvais que cela. C'est vrai qu'on n'atteint pas la significativité, mais il y a aussi l'intervalle de confiance qui peut être regardé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je rejoins ton commentaire, Albert.

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- Ce n'est sûrement pas important, mais étant donné la force de la preuve.

M. Le Pr COCHAT, Président.- La question se pose pour les naïfs du SMRI. On fera un vote miroir pour les naïfs, SMRI ou faible V, selon ce que vous en pensez. Jean-Christophe.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- J'aurai des difficultés à voter un SMR important pour une étude qui, même avec ses limites, ne montre aucune supériorité. En plus de cela, j'ai tout de même entendu qu'au niveau de la CVF, il y a une diminution progressive après une amélioration sur un an. Au bout de trois ans, il y a une diminution significative. On est un peu dans le même problème que le MYOZYME, c'est-à-dire qu'il y a une amélioration transitoire, mais cela ne change pas hélas le cours de la maladie. Je ne suis pas certain qu'un SMR important se justifierait. Un SMR faible comme MYOZYME me paraîtrait plus approprié. C'est ma réaction.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ce d'autant plus que s'il n'y a pas de supériorité, cela ne veut pas dire qu'il y a une non-infériorité. Je parle sous le contrôle de ceux qui savent. Il est possible que l'on soit même inférieur à l'alpha-glucosidase.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Pour aller dans le sens d'Albert, je n'ai pas le souvenir d'avoir vu des SMR suffisant sur la base d'essais non significatifs. C'est vrai que la question se pose réellement sur le niveau de SMR sur toutes les populations.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Même pour la population des non naïfs, tu veux dire ?

Mme KELLEY, pour la HAS.- Oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas faux.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Du coup, cela pose la question de l'accès précoce, si on met faible. Parce qu'a-t-on le droit de discuter ... ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bien sûr, tu as raison.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- Ce d'autant qu'il y a une alternative.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avais tout de même le sentiment que le fait qu'on ait des résultats qui ne sont pas très significatifs sur le très long terme, et en traitement de relais chez des patients qui ont l'effet du premier traitement, qui est en train de se dégrader, c'était un argument suffisant.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Un an, ce n'est pas très long terme tout de même pour ce type de maladie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Non, mais ce sont des patients qui étaient tous en train de se dégrader.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est peut-être l'effet de la molécule chaperon.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, peut-être. Je suis d'accord.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- Un an, cela peut être très important pour ces patients, c'est ce que dit l'association.

M. Le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est clair que pour toute maladie grave, un an de gagné, c'est vrai.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Avec derrière des RCP annuels.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas. Ilhem.

Mme CHEKROUN, DSS.- C'était juste une question, parce que dans l'indication qui serait votée, ce serait en première ligne, au même titre que les autres traitements, pas en échec ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Si, je pense qu'il faut qu'on vote les deux, parce que les études qu'on a sont faites en échec, et l'experte l'a bien développé aussi.

Mme CHEKROUN, DSS.- D'accord.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- L'étude, ce n'était pas vraiment en échec. C'était soit les patients naïfs de traitement, soit c'était un *switch* qui était fait au cours de l'évolution de leur maladie, mais pas spécialement en échec. C'était le sens de la question que je lui ai posée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tu veux dire que les raisons du *switch* ne sont pas forcément l'échec ?

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'est la question que je lui ai posée. En gros, les patients pouvaient être inclus dans l'étude avec un *switch* alors qu'ils n'étaient pas forcément dans une situation d'échec.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'autant qu'il n'y a pas de critère d'échec consensuel.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est ce qu'elle a dit.

M. Le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Elle a dit aussi qu'ils étaient tous en train de se dégrader. On appelle cela échec ou pas, mais ils étaient en train de se dégrader, sous traitement.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Elle n'a pas dit « tous », elle a dit les quelques patients qu'elle a inclus. On ne sait pas sur l'ensemble.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'entends vos remarques. Je propose que l'on vote tout de même séparément les deux, si vous êtes d'accord, parce que c'est tout de même deux problématiques différentes. Il n'y a pas trop de problèmes pour les naïfs pour lesquels il n'y a pas de place, pas de démonstration. Les autres, je vous laisse voir.

Mme KELLEY, pour la HAS.- Je rappelle que l'essai est négatif.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, l'essai est négatif.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- Oui, mais sur des critères, et l'expert aussi l'a dit, qui reflètent éventuellement insuffisamment la situation clinique des patients, qui doit être mieux évaluée en RCP sur d'autres critères.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais qu'on n'a pas. Je suis d'accord, Jean-Pierre.

M. Le Dr THIERRY, membre de la CT.- Donc c'est le jugement clinique de la RCP qui ressort par rapport à la méthodologie de l'étude, peut-être.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Peut-être. On y va, Stéphanie. Je propose qu'on ne parle pas de l'ISP puisqu'il n'est pas demandé.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- On parle pour les naïfs ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Les naïfs en deuxième. Les naïfs, c'est le miroir. Les premiers, ce sont les préalablement traités.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Préalablement traités par les deux, ou on ne précise pas ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je mettrai qu'ils aient reçu une enzymothérapie. Que ce soit avec un ou deux médicaments. Ce sont les non naïfs. J'ai envie de cataloguer les non naïfs parce qu'il n'y a pas vraiment de différence dans les non naïfs et les naïfs.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Il n'y a pas de comparaison avec l'avalglucosidase. On ne peut pas trop le positionner par rapport à l'avalglucosidase.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. C'est pour cela que le fait de faire non naïfs et naïfs, cela me paraît bien. Cela ne préside pas l'enzyme utilisée. On n'a pas non plus d'éléments pour dire qu'il y a une différence d'efficacité entre les deux autres enzymes.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y avait une non-infériorité entre NEXVIADYME et MYOZYME

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y avait une non-infériorité pour NEXVIADYME et MYOZYME, mais cela ne change pas le fait que...

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il n'y en a pas une qui se démarque plus que l'autre.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Alors vous étiez 19 votants. Pour le niveau de SMR, j'ai 16 voix pour faible, 2 voix pour modéré et un 1e voix pour insuffisant. Pour le niveau d'ASMR, j'ai 15 voix pour V, 4 voix pour IV.

Et sauf erreur de ma part, pour le miroir insuffisant, j'ai 16 voix pour insuffisant, j'ai 2 voix pour faible, et pour le niveau d'ASMR miroir, j'ai 2 voix pour le niveau V.

[...]

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci à vous tous. Etes-vous d'accord pour qu'on l'adopte sur table ? S'il n'y a pas d'opposition, la cheffe de projet est partante. OK. Merci.

Index

Nous vous indiquons que nous n'avons pas pu nous assurer de l'exactitude des éléments suivants :

en extrait7

manoz 12

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