



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 31 janvier 2024

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 — Pré-AMM — Première demande - TAK-755

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous faisons entrer l'expert du dossier suivant.

(M. le Pr Elie Azoulay et Mme le Dr Aurélia Bertholet-Thomas rejoignent la séance.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Docteur Bertholet-Thomas en situation de conflit d'intérêts. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité et à titre exceptionnel, compte tenu de sa compétence reconnue et de ses connaissances spécifiques sur l'indication faisant l'objet de l'expertise, la commission a souhaité auditionner le Professeur Azoulay.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour à tous. Désolé pour ce petit retard. Nous allons voir ensemble le dossier de TAK-755 qui va être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous aurons l'association de patients ADAMTS13 puis nous vous passerons la parole à vous deux, experts, et nous aurons ensuite l'expertise méthodologique du Professeur Chevret.

Un chef de projet, pour la HAS.- Vous allez aujourd'hui évaluer la demande d'accès précoce pré-AMM de la spécialité TAK-755 à base d'apadamtase alfa, qui est un traitement enzymatique substitutif en poudre et solvant pour solution injectable.

Ce produit a reçu un rapport bénéfice/risque positif de la part de l'ANSM dans l'indication suivante. TAK-755 est indiqué dans le traitement enzymatique substitutif chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital dû à un déficit en ADAMTS13. Cette pathologie sera détaillée par les experts, mais pour la bonne compréhension de la présentation, il s'agit d'une maladie rare, grave, qui peut être spontanément mortelle si les patients ne sont pas traités, et en lien avec un déficit congénital en ADAMTS13, qui est l'enzyme intervenant dans la régulation de la taille des multimères plasmatiques du facteur de Willebrand.

Ce produit est en cours d'évaluation auprès de l'EMA pour l'AMM, sans restriction d'âge, et a obtenu une AMM aux États-Unis en novembre 2023 sans restriction d'âge également. Il faut savoir qu'il est disponible en accès compassionnel depuis 2022. Aujourd'hui, 5 patients en France sont traités.

Sur la stratégie thérapeutique, le traitement de référence est la plasmathérapie au long cours. Cela passe par des perfusions de plasma toutes les deux voire trois semaines et le traitement des poussées passe également par ces injections de perfusion de plasma. Aujourd'hui, le seul médicament disponible utilisé dans le traitement de cette pathologie est l'OCTAPLASLG, qui est un plasma frais congelé inactivé par traitement solvant détergent. Les autres traitements non médicamenteux sont également les autres plasmas qui sont considérés comme réglementairement comme des produits sanguins labiles.

Pour ce dossier, le laboratoire nous a notamment versé deux études et l'analyse intermédiaire de ces deux études.

Il s'agissait d'une étude pivot de phase 3 et d'une étude de continuation de phase 3b. Nous allons commencer par l'étude pivot de phase 3, qui était une étude randomisée, en ouvert, comparative versus le standard de traitement à savoir la plasmathérapie, et qui a inclus deux cohortes de patients atteints de PTTc sévère :

- la cohorte prophylaxie, chez des patients sans signe d'épisode aigu à l'inclusion, et traités en cross-over pendant deux périodes de 6 mois puis en monobras par TAK-755 6 mois supplémentaires ;
- la deuxième cohorte, la cohorte à la demande, ayant inclus des patients ayant présenté des épisodes aigus de PTT à l'inclusion et qui ont été suivis pendant 1 mois au maximum.

Au niveau de la méthodologie de l'étude, je vais laisser le Professeur Chevret présenter son rapport d'expertise et je vais uniquement me concentrer sur les résultats. L'ensemble des résultats n'étaient que descriptifs et l'analyse des résultats était menée uniquement chez les patients adultes et adolescents de plus de 12 ans et non chez tous les patients qui ont été inclus à la date de l'analyse intermédiaire.

Concernant le critère de jugement principal, qui était l'incidence des épisodes aigus de PTT dans la cohorte prophylaxie, aucun épisode aigu de PTT n'est survenu pendant la période de traitement de TAK-755 et 1 épisode aigu de PTT est survenu chez 1 patient adulte traité par le standard de traitement. Concernant les critères de jugement secondaires évaluant l'efficacité du traitement en tant que traitement aigu des épisodes de PTT, un épisode aigu résolu par le standard de traitement a été résolu en 14,8 jours et 2 épisodes aigus résolus par TAK-755 en 1,5 et 3 jours. Il y avait également des critères de jugement mesurant la qualité de vie, mais ils n'étaient qu'exploratoires.

La seconde étude était une étude de continuation de phase 2b non comparative conçue afin de poursuivre la collecte des données d'efficacité et de tolérance chez les patients qui sont issus de l'étude pivot. Cette étude a également inclus des patients naïfs de traitement de TAK-755, ou alors des patients qui n'étaient pas issus de l'étude pivot, mais qui étaient traités par exemple dans le cadre du plan early access dans les différents pays. Les deux mêmes cohortes étaient prévues pour être incluses dans cette étude, mais seuls les patients traités en prophylaxie ont été finalement inclus à la date d'analyse intermédiaire et ils ont été traités par TAK-755. Ils sont au nombre de 36.

Le critère de jugement principal était la tolérance. Pour les critères de jugement secondaires d'efficacité, c'est uniquement descriptif, et cela a confirmé les résultats de l'étude pivot, c'est-à-dire qu'aucun épisode aigu de PTT n'a été observé chez les patients qui ont été traités par TAK-755.

Concernant le profil de tolérance, la durée médiane d'exposition par le produit était de 13,22 mois dans l'étude pivot et d'environ 5 mois dans l'étude de continuation. Il est à noter que chez les patients qui étaient traités par TAK-755, il y a eu moins d'événements indésirables par rapport au standard de traitement, moins d'événements indésirables liés au traitement et moins d'événements indésirables graves. Aucun décès n'a été rapporté.

Pour les effets indésirables les plus fréquents avec TAK-755, on note les céphalées, les rhinopharyngites, les migraines, la léthargie, les nausées, les douleurs abdominales, les diarrhées et des vertiges. Il y avait également des effets indésirables plus fréquents avec le standard de traitement, à savoir la plasmathérapie, tels que la fatigue, la réduction de la numération plaquettaire, les urticaires, des douleurs oropharyngées.

Très rapidement, je reviens sur le plan de développement et le PUT-RD. Les seules études en cours dans l'indication évaluée sont celles présentées dans le dossier, à savoir l'étude pivot et l'étude de continuation. Le rapport final pour l'étude pivot est prévu pour l'été 2024, et pour l'étude de continuation au début de l'année 2027. Pour le PUT-RD, la collecte des données est adossée au registre national du CNR-MAT, déployé depuis plus de 20 ans avec un réseau de soins au niveau national afin de maximiser l'exhaustivité des données et leurs modalités de collecte.

Pour les critères d'éligibilité et de contre-indication, ils sont conformes à l'indication qui a été retenue. Pour les variables d'efficacité collectées, elles sont d'ores et déjà recueillies actuellement dans le cadre du registre et dans la partie courante, donc il n'y a rien à signaler ce côté.

Sur ce dossier, nous avons fait appel à trois experts, deux experts externes, le Professeur Elie Azoulay, médecin réanimateur à l'Hôpital Saint-Louis, et la Docteur Aurélia Bertholet-Thomas, néphrologue pédiatre au CHU de Lyon, ainsi que le Professeur Sylvie Chevret pour la partie méthodologique. Il y a également une contribution d'association de patients, celle de l'ADAMTS13.

Mme BARKA, membre de la CT.- Je vais commencer avec la présentation de la contribution.

C'est une association agréée au niveau national qui recense environ 60 adhérents. Les plus grandes difficultés vécues avec la maladie sont le temps et la fréquence des soins qui impactent la qualité de vie, la vie sociale, familiale, la vie scolaire et professionnelle. La fréquence des transfusions régulières varie entre 15 et 21 jours en fonction des patients. Ils évoquent également un temps de soin assez long, qui dure en moyenne la totalité de la journée. Les soins sont disponibles uniquement à l'hôpital avec, pour certains patients, un suivi psychologique.

Concernant le médicament évalué, ils évoquent un gain de temps considérable passé à l'hôpital qui est divisé par trois et espèrent bientôt une prise en charge à domicile qui éviterait les contraintes et la fatigue du transport vers l'hôpital.

Voilà concernant cette contribution.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Pour les experts, ce serait bien que vous puissiez être relativement synthétiques pour que nous puissions garder du temps pour la discussion. Je propose que nous commencions par les adultes. Je passe la parole à Monsieur Azoulay.

M. le Pr AZOULAY.- Je vais être rapide puisque dans mes diapositives, il y avait des éléments qui ont déjà été cités. Je suis réanimateur adultes à l'hôpital Saint-Louis et je suis constitutif

du Centre national de référence des microangiopathies thrombotiques. En termes d'expertise clinique, je corresponds plutôt au deuxième pic d'incidence du PTT chronique puisque c'est une maladie qui survient soit dans la période néo-natale — on va dire la première année de vie — soit à l'occasion de la grossesse, puisqu'au cours de la grossesse, un PTT sur trois ou sur quatre est en fait une révélation relativement tardive à l'âge adulte de ce que l'on appelle le syndrome d'Upshaw-Schulman ou de PTT chronique. Les données de contexte ont déjà été mentionnées donc je passe dessus.

Je vais insister sur trois choses dans mon propos. La première est sur le fardeau de la maladie. En fait, le grand chapeau du PTT chronique, c'est le syndrome des microangiopathies thrombotiques. La grande majorité de ces malades-là sont des PTT acquis autoimmuns de l'adulte, et parfois, devant l'absence d'anticorps et le caractère un peu particulier autour de la grossesse ou chez les sujets jeunes, on va évoquer un PTT chronique et aller vers le génotypage et une prise en charge spécialisée. Ce n'est donc pas plus que 5 % à 10 % de l'ensemble des PTT.

Néanmoins, c'est une maladie qui évolue par poussées. Elle évolue par poussées graves. Ces poussées graves sont un peu moins fréquentes avec le traitement prophylactique proposé aujourd'hui et un peu moins fréquentes parce que ce traitement prophylactique, aujourd'hui, est inefficace chez deux tiers des patients qui le reçoivent, d'abord parce qu'il n'est pas standardisé et ensuite parce que le schéma de prise en charge de référence est empirique. C'est-à-dire qu'il ne repose sur aucune donnée évaluée.

Néanmoins, ces poussées de PTT chronique sont à chaque fois une épreuve pour les patients puisque 1 patient sur 4 à 1 patient sur 3 a déjà fait un AVC ischémique ou un accident ischémique transitoire. Ce sont des patients qui dans un peu plus de 10 % des cas ont besoin de dialyse à cause des lésions répétées rénales. Je ne détaille pas là-dessus parce que je sais qu'il y a une néphropédiatre qui connaît cela bien mieux que moi et qui va en parler. Par ailleurs, 25 % des patients ont une insuffisance rénale chronique et le risque de décès est accru aujourd'hui dans la population des PTT chroniques.

Je vous ai parlé des deux pics d'incidence, mais il faut savoir qu'il y a une mortalité prématurée, de 10 % de risque accru, probablement attribuable directement aux PTT, en tout cas concernant la mortalité avant l'âge de 20 ans, et on sait que la qualité de vie est aussi extrêmement impactée comme souvent au cours des maladies chroniques, mais je dirais spécifiquement au cours des maladies chroniques pour lesquelles le schéma de prise en charge n'a pas une assise très forte au niveau de l'évidence.

Aujourd'hui, le PTT est une maladie très souvent mortelle, dans 90 % des cas, sans traitement. Le PTT chronique sans prophylaxie, on sait que ce sont des patients qui vont développer des lésions à long terme, de l'ischémie d'organe chronique. Avec les traitements en prophylaxie qui sont utilisés aujourd'hui — comme cela a été dit, essentiellement la plasmathérapie — la survenue d'épisodes est moindre. Néanmoins, on reste devant une population qui a une mortalité de l'ordre de 20 % et une espérance de vie qui est réduite de 20 ans comparée à la population générale.

Quel est le comparateur ? On a entendu il y a quelques secondes que c'est le plasma, donc soit le plasma humain, soit les produits sanguins labiles à base de plasma frais congelé.

Aujourd'hui, le schéma de prise en charge est un schéma dérivé du schéma PTT acquis autoimmun. C'est un schéma qui est empirique. Certains patients en ont toutes les semaines, toutes les deux semaines ou toutes les trois semaines. Néanmoins, ce n'est efficace que pour un tiers des patients et il n'y a pas de traitement spécifique dans le sens où la compréhension physiopathologique depuis la fin des années 1990 a permis de très bien comprendre quelle était la protéine manquante.

Cette protéine, on sait très bien comment la substituer à travers un pool de plasma humain ou de produits sanguins labiles comprenant du plasma. Néanmoins, aujourd'hui, il n'y a pas de traitement standardisé qui se propose de donner un traitement spécifique.

J'ai listé ici, et c'est probablement la diapositive la plus importante de mon propos, les dix éléments qui posent problème aujourd'hui dans la prise en charge du PTT congénital. La première est l'immunogénicité. C'est-à-dire que donner du plasma toutes les deux à trois semaines finit par générer des chocs allergiques, de l'allergie grave ou pas grave, de l'hypervolémie. Ce sont des patients qui ont vraiment une qualité de vie extrêmement altérée parce qu'ils sont tout le temps un peu en surcharge. Il y a le capital veineux surtout chez les enfants, les infections de cathéter quand on a mis une voie centrale pour apporter du plasma régulièrement, avec des douleurs au niveau du site d'injection et des démangeaisons.

Le plasma contient beaucoup d'ADAMTS13, mais c'est quand même une quantité limitée. C'est probablement pour cela que deux tiers des patients échappent à cette prophylaxie. Il apporte aussi, malheureusement, d'autres facteurs de l'hémostase qui sont eux-mêmes thrombogènes, donc dans une maladie où on a une thrombose microvasculaire, cela reste un problème.

Il y a une altération de la qualité de vie, l'impossibilité de faire des études compte tenu de ces hôpitaux de jour qui sont réguliers. L'anxiété et des symptômes dépressifs ont été décrits. L'observance est très faible chez les plus jeunes, qui finalement ne vont pas à leur rendez-vous. Il y a un impact socioéconomique direct et indirect, et il y a une très grosse hétérogénéité de l'accessibilité au plasma à l'échelle du territoire français, et de plus en plus à l'échelle de l'Europe, surtout de notre côté.

Je rappelle qu'il y a deux schémas d'administration du plasma dans le PTT congénital. L'un est à la demande, c'est-à-dire quand les patients ont une poussée. L'autre est en prophylaxie, mais avec encore une fois une efficacité uniquement chez un tiers des patients qui le reçoivent.

La quatrième question du canevas qui m'avait été fourni est sur la présomption d'innovation. On est devant un schéma assez simple puisque c'est la première protéine humaine recombinante de l'ADAMTS13 qui permet de substituer pour atteindre une activité proche des 100 % et c'est là qu'on peut espérer avoir – et c'est le cadre des deux études qui ont été citées – une efficacité beaucoup plus importante d'une part sur le nombre de gens qui vont répondre au traitement, mais aussi chez un sujet donné pour avoir non pas des lésions qui se développent à bas grade, mais des lésions d'ischémie chronique qui ne se développent pas.

Que ce soit dans le cadre de l'étude 281102 ou de sa continuation sur une durée d'un peu plus de 1 an (1,4 année), donc l'étude 3002, ces deux études ont permis d'apporter une réponse

point pour point aux 10 items qui ont été mentionnés dans la diapositive précédente comme étant le fardeau majeur du PTT chronique.

Je ne vais pas rentrer dans le détail de ces deux études-là, mais pour ce qui est de la dose recommandée, puisque c'est le cinquième point, pour ce qui est du bénéfice direct chez les sujets qui ont été traités dans le cadre de l'étude pivot, donc de la phase 3, ou bien de la phase 3b d'extension pour les patients qui avaient été exposés au cours de la première étude de phase 3, les données sont relativement extrêmement convaincantes sur le bénéfice substantiel. Je ne vais pas entrer dans le détail puisque c'est vraiment l'ensemble des cinq points qui avaient été mentionnés dans la diapositive au-dessus, c'est-à-dire un bénéfice point par point pour ce qui manque aujourd'hui dans la prise en charge du PTT chronique

En termes de sécurité, le profil de tolérance est très bon. Il n'y a pas d'événement indésirable sévère lié à l'administration de la molécule. Il n'y a pas d'événement grave non plus. Il n'y a pas d'événement ayant conduit à l'interruption du traitement, à l'arrêt de l'étude ou au décès.

Sur le plan du suivi, je trouve que la partie PUT est vraiment très bonne puisque le suivi va être assuré par le CNR-MAT et j'ai trouvé que le cadre de ce suivi, surtout sur la partie safety, était très bon, que ce soit sur les éléments cliniques, les éléments physiques ou les éléments de tolérance cardiaque. Il n'y a pas d'anticorps neutralisant anti-ADAMTS13 recombinant, mais l'extrapolation de cette indication dans une autre maladie qui est le PTT acquis autoimmun est plutôt intéressante.

J'arrive à ma conclusion pour dire que ce sont des données de haute qualité dans une maladie ultra-rare dans laquelle le traitement de référence est empirique, inefficace pour deux tiers des sujets, et associé à une morbidité qui est aujourd'hui, du coup, avec les deux études dont nous disposons, considérée comme évitable.

Le traitement est innovant, il contrebalance point pour point les problèmes de la prise en charge standardisée actuelle et, a priori, il n'y a pas de sous-groupe, c'est l'ensemble des patients PTT congénitaux, que ce soient des adultes ou des plus jeunes, qui devraient pouvoir en bénéficier.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci beaucoup.

Mme le Dr BERTHOLET-THOMAS. - J'avais repris le masque qui m'avait été proposé, tout d'abord pour noter le caractère grave, rare et invalidant de la pathologie, en insistant peut-être plus sur les spécificités pédiatriques avec cette pathologie qui débute chez l'enfant dans 60 % des cas. 44 % de la cohorte actuelle française sont des patients pédiatriques.

Il y en a plus de la moitié qui vont décéder avant l'âge de 20 ans - ça, c'est la cohorte internationale qui rapporte plus de 200 cas -, avec un tiers de patients qui vont avoir des complications graves, comme cela vous a été exposé, et en particulier des complications de type AVC, l'insuffisance rénale chronique qui est rapportée avec 25 % des patients qui sont en hémodialyse ou greffés, avec un risque de récurrence de la pathologie sur la greffe et des complications cardiovasculaires, en particulier des infarctus du myocarde.

C'est une pathologie ultra-rare, avec une incidence annuelle estimée à 1 sur 1 million, et actuellement, dans le CNR-MAT, il y a 80 patients qui sont recensés, dont 35 cas pédiatriques.

Cette pathologie a un caractère invalidant, comme cela vous a été indiqué, avec une errance diagnostique majeure, autour de 14 ans en moyenne actuellement, des poussées aiguës qui sont grevées d'une mortalité pour chaque poussée de 2,5 % environ et de 10 % de complications pour chaque poussée, et avec des complications chroniques, en particulier des complications neuropsychiatriques en plus des AVC, comme cela vous a été très bien exposé par l'association de patients. Il y a un impact majeur sur la qualité de vie des patients qui va intervenir dans la mauvaise adhésion des patients. À l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement spécifique, donc on peut conclure que c'est une maladie grave, rare et invalidante.

Concernant la stratégie thérapeutique et les recommandations, mon collègue vous en a parlé, il n'y a pas de traitement spécifique, mais un traitement de référence quel que soit l'âge, avec la plasmathérapie. 85 % des patients actuellement bénéficient de perfusions de plasma frais congelé en milieu hospitalier au cours d'une hospitalisation en hôpital de jour avec un traitement qui va être fait en urgence lors des poussées aiguës ou subaiguës, avec des perfusions qui vont être quotidiennes jusqu'à la résolution des signes de MAT et qui sont efficaces à peu près en une semaine.

Il y a également toute la plasmathérapie prophylactique, avec des injections optimales quand on les fait toutes les semaines à toutes les deux semaines suivant les signes clinicobiologiques de MAT pour les patients et là, clairement, il y a une mauvaise adhésion thérapeutique, avec actuellement 50 % des patients qui bénéficient de cette plasmathérapie prophylactique avec une dose annualisée de plasma dans les grandes cohortes qui n'est pas adaptée pour 80 % des patients. Cette plasmathérapie prophylactique insuffisante expose les patients à une survenue de poussées aiguës et de complications chroniques bien plus importante. Il n'y a pas d'autre alternative thérapeutique à l'heure actuelle, donc on peut clairement dire qu'il n'existe pas de traitement approprié à l'heure actuelle pour cette pathologie.

Concernant le caractère présumé innovant de la spécialité, sur la représentativité de la population étudiée, c'est une étude multicentrique incluant 36 centres, avec des pays européens, et le laboratoire a quand même fait l'effort d'avoir trois groupes pédiatriques où ils ont inclus des enfants de moins de 6 ans, de 6 à 12 ans et de 12 à 18 ans. À l'heure actuelle, sur les premiers rapports que nous avons, cela représente 12 patients, ce qui est une cohorte pédiatrique importante. Je vous rappelle qu'il y a actuellement 35 patients pédiatriques en France, le reste des patients étant adultes.

Dans le rapport, quand on regarde, on a déjà des données de pharmacocinétique pédiatriques où sur les 65 patients du rapport qui ont pu avoir les analyses de la première pharmacocinétique à l'inclusion à la période 1, il est clairement noté qu'il n'y a pas d'ajustement posologique à faire pour les patients pédiatriques, quel que soit le groupe d'âge.

Le comparateur est évidemment adapté puisqu'on n'a qu'une seule stratégie thérapeutique à proposer, qui est la plasmathérapie en aigu ou en chronique. Concernant les critères de jugement principaux dans les différentes études, l'efficacité est jugée sur la survenue de poussées aiguës. C'est là que notre collègue va peut-être discuter du design, mais moi cela me semble adapté pour une pathologie ultra-rare, avec le crossover et sur la durée de chaque

période de 6 mois. On pouvait difficilement faire plus étant donné que sinon, on exposait à une variation du comparateur entre les patients.

Concernant la deuxième étude basée sur la sécurité et l'efficacité, la période était de 6 mois mais elle a été étendue à plus de 1 an donc nous avons des données solides. Sur le traitement des poussées aiguës, on peut juste dire qu'il y en a tout de même 4 qui ont été reclassées au niveau central puisqu'il y avait 7 poussées qui avaient été classées en poussées aiguës par les cliniciens et finalement, en centralisé, ils n'en ont retenu que 3 et nous aurions aimé avoir un peu plus de renseignements cliniques concernant les 4 autres poussées.

Les critères secondaires sont à mon sens les critères les plus importants puisqu'on va se concentrer sur les poussées subaiguës et sur le contrôle des signes de MAT et là, clairement, c'est en faveur du TAK-755 puisqu'il y a moins de poussées aiguës, moins de doses supplémentaires nécessaires et un meilleur contrôle des signes de MAT et de la thrombopénie chez les patients.

Je rappelle qu'on a ces données de pharmacocinétique/pharmacodynamie dans tous les sous-groupes d'âge, et c'est un point important. Sur la qualité de l'effet observé, c'est sûr qu'il y a une incidence annuelle des poussées aiguës qui est relativement faible, mais c'est le seul critère pertinent cliniquement, d'où l'intérêt de regarder ce qu'il s'est passé sur les poussées subaiguës.

Concernant les complications chroniques, ce sera de toute façon l'objectif à long terme du suivi des cohortes avec le centre de référence MAT. La tolérance a déjà été vue, il n'y a pas d'événement indésirable d'intérêt, pas de signe négatif de sécurité, avec une bonne tolérance.

À mon sens, c'est une nouvelle modalité de prise en charge des patients avec un traitement substitutif qui est spécifique. On pourra peut-être discuter de la problématique de la population pédiatrique parce que là, le laboratoire se base sur une population âgée de plus de 12 ans, et cela me questionne, avec pratiquement la moitié des patients qui sont des enfants qui ont des phénotypes plus sévères. Pourquoi les exclure alors que le laboratoire a fait l'effort d'avoir des sous-groupes d'âge et des patients de moins de 6 ans ?

C'est un changement substantiel dans la prise en charge des patients, l'association de patients l'a bien dit, avec des injections qui vont pouvoir se faire de façon chronique à domicile, un impact majeur sur l'adhésion thérapeutique et sur la qualité de vie de ces patients. Je ne reviendrai pas sur tous les problèmes de voie d'abord, qui sont d'autant plus importants chez l'enfant.

Le plan de développement me semble adapté, mais ce sera à rediscuter évidemment ensuite.

Il comble un besoin médical insuffisamment couvert, donc le TAK-755 est à mon sens présumé innovant.

Concernant la mise en œuvre du traitement, cela a été très bien dit par le Docteur Azoulay, on ne peut pas la différer sous peine d'une perte de chance pour le patient, en particulier dans les épisodes aigus en raison du taux important de morbidité, en particulier dans la population pédiatrique, et de façon chronique. Il a déjà insisté sur le fait que la dose

annualisée de plasma était non adaptée pour 80 % des patients donc avec la nécessité de trouver une autre prise en charge pour eux. En aigu, de toute façon, la mise en œuvre ne peut être différée.

Concernant le PUT-RD, on peut peut-être revoir les critères d'éligibilité et de non-éligibilité avec le CNR-MAT parce qu'il y a parfois des redites et on a l'impression qu'il y a parfois des critères un peu redondants. On pourrait discuter de valider l'indication du traitement après une RCP avec le CNR-MAT parce qu'ils ont des RCP nationales qui fonctionnent extrêmement bien, que le recueil de données puisse être coordonné par le centre de référence avec un arc dédié qui pourrait assurer une meilleure qualité de recueil des données, et peut-être avoir le développement d'un formulaire d'information pour les patients mineurs parce qu'à mon sens, je n'en ai pas vu. Je l'ai vu pour les parents, mais pas pour les enfants donc il serait bien de le rajouter. Merci.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est un peu difficile de passer après ces gens enthousiastes sur les résultats et sur le schéma. Je vais être un peu moins enthousiaste, non pas sur le choix du design puisque comme cela a été dit de toute façon c'est un traitement substitutif donc l'évaluation se fait sur un schéma croisé, c'est-à-dire un cross-over, qui pour vous est un terme consacré en anglais.

Ce qui est randomisé, ce ne sont pas les deux traitements l'un contre l'autre, c'est la séquence. C'est-à-dire que cela permet à tout le monde de bénéficier du traitement, donc souvent c'est mieux accepté. Cela permet à chaque sujet d'être son propre témoin donc on gagne aussi un bénéfice en nombre d'inclus, puisque même si on a randomisé les deux séquences, eh bien sous certaines conditions qu'on va revoir après, on va analyser les deux traitements. C'est-à-dire qu'on va cumuler d'un côté les malades qui ont reçu le traitement en première période ou en deuxième période.

Ces deux périodes étaient d'une durée de 6 mois et comme vient de le dire l'expert, et c'était ma première question, puisqu'on va mélanger ensuite les traitements indépendamment de l'ordre dans lequel ils ont été reçus, il faut vérifier d'une part qu'au départ, avant la période 1 et la période 2, les malades étaient dans un état comparable, et le fait que le traitement fourni durant la première période n'a pas modifié l'effet de celui qu'on observe en deuxième période.

Ce qui m'a gênée dans cette étude, c'est que ces deux hypothèses ne sont pas du tout évoquées et il n'y a aucune tentative pour essayer de nous convaincre qu'elles sont respectées. Il y a un wash out de deux semaines qui sépare les deux périodes, pour éviter je pense l'effet de recouvrement du produit.

D'après ce que vient de dire l'expert, j'ai compris que sur une période de 6 mois, on pouvait s'attendre à ce que les malades soient dans un état comparable, donc on va s'en satisfaire.

La deuxième chose qui m'a gênée sur ce schéma d'étude, c'est qu'il est très mal rapporté également en termes de décision de randomisation et de qui l'on analyse, puisque cela ne vous a pas été dit, mais à côté des malades qui ont été randomisés dans cet essai prophylactique, il y avait une cohorte de malades qui recevaient le traitement à la demande

qui a bénéficié d'une randomisation en deux groupes parallèles, et les malades pouvaient demander à intégrer cet essai prophylactique.

En fait, j'ai vu apparaître des malades qui sont venus s'ajouter à ceux qui ont été randomisés spécifiquement dans l'essai de cohorte prophylactique, ce qui fait qu'on ne maîtrise plus très bien le contrôle de la comparabilité des groupes puisque tout le monde n'a pas été issu d'un même tirage au sort. Je voulais quand même revenir là-dessus. Par ailleurs, il y a eu des problèmes d'approvisionnement ou de rupture du TAK en 2017, ce qui fait que certains malades n'ont pas été analysés complètement sur les deux périodes, puisque ceux qui avaient été randomisés traitement puis SOC ont été exclus, et pour ceux qui ont été randomisés dans SOC puis TAK, seule leur première période a été utilisée.

Vous voyez qu'en définitive, le bénéfice complet de ce type de schéma, qui est d'ailleurs une des limites, c'est de s'assurer que tout le monde bénéficie complètement des deux périodes. Sinon, il peut y avoir ce qu'on appelle un biais d'attrition, puisqu'on va sélectionner une sous-population.

Quand on regarde les effectifs au fur et à mesure de l'essai, il y a un appauvrissement en effectifs. Là, on en est un peu épargné, puisque la sélection des malades qui ont été analysés pour cette analyse intermédiaire a reposé sur tous ceux qui avaient atteint la période 2, donc effectivement, c'est un effectif complet. Simplement, c'est un sous-échantillon des malades qui ont été randomisés au départ. Pourtant cela a été analysé il y a un an donc on devrait avoir les résultats dans les 6 mois sur l'ensemble de l'étude.

La deuxième chose qui m'a gênée, c'est la population incluse. Je ne sais pas si les experts veulent revenir dessus, mais il n'y avait qu'un malade sur six qui avait des antécédents d'événement aigu alors qu'il s'agit du critère de jugement principal qu'on veut prévenir. Je me suis demandé si le critère de jugement principal était vraiment pertinent dans cette population d'autant plus que c'est un taux qu'on appelle annualisé d'incidence d'épisodes aigus alors que, vous l'avez constaté, sur chaque période thérapeutique on a un suivi uniquement de 6 mois. On fait donc de l'extrapolation sans le dire puisqu'on le rapporte à une année.

Enfin, de manière assez paradoxale pour un essai dit de phase 3, l'objectif était décrit comme descriptif, sans calcul d'effectif, sans calcul de puissance, et il est même écrit de façon très claire qu'aucun test statistique formel n'a été prévu dans l'étude. Cela n'a pas été prévu, mais, je vous rassure, cela a été fait, ce qui a permis de montrer que c'était différent entre les deux groupes de traitement.

Vous l'avez compris, je trouve que cela aurait pu être un peu mieux fait. La deuxième diapositive, c'est pour le suivi uniquement de 47 inclus qui en plus viennent soit de la suite de l'étude précédente soit de malades nouveaux, ce qui fait que je me suis demandé si l'hétérogénéité de cette population n'allait pas en plus être un facteur compliqué dans l'interprétation des résultats, notamment parce qu'ils ont des âges très différents, puisqu'il y a une différence de 6 ans entre ceux qui sont nouveaux et ceux qui ont déjà été inclus dans l'étude pivot. Je ne sais pas si les experts veulent commenter cela.

Par ailleurs, là encore, nous avons un suivi très limité sur ces données.

J'ai essayé de faire vite, je crois que j'ai dit ce que je voulais en majorité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. C'est vrai que les patients sont hétérogènes, mais leurs poussées, à chaque patient, sont aussi hétérogènes donc cela complique pas mal les choses.

Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Etienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais une question. Dans le traitement standard, ce sont des enfants ou des adultes qui reçoivent régulièrement du plasma. Avons-nous une idée des concentrations d'ADAMTS13 dans le plasma congelé ou dans les cryoprécipités ? Est-ce quelque chose de dosé et homogène ? En fait, le fait de faire des poussées sous prophylaxie par plasma n'est-il pas expliqué simplement par le fait qu'il y a des plasmas qui contiennent moins d'ADAMTS13 ?

M. le Pr AZOULAY.- C'est une littérature abondante des années 1990 avec la comparaison, même sur des essais randomisés en cross-over, de différentes plasmathérapies. Actuellement en France aussi il y a les PSL contenant du plasma et il y a le plasma humain direct.

On considère que dans le plasma, il y a à peu près, en termes de concentration, 30 % d'ADAMTS13. C'est-à-dire que la quantité d'ADAMTS13 dans le plasma peut varier de 20 % à 45 %, il me semble. Justement, les différents essais qui avaient cherché à comparer tous les plasmas n'étaient pas conclusifs parce que tous les plasmas apportent relativement peu d'efficacité, sauf à faire comme dans la pathologie adulte, apporter 60 millilitres par kilogramme, mais là c'est de la plasmaphérèse, ce qui n'est absolument pas faisable toutes les deux à trois semaines. Il y a des enfants qui reçoivent du plasma toutes les semaines selon leur mode de vie et compagnie.

La deuxième chose, Etienne, c'est que malheureusement, le plasma apporte aussi d'autres facteurs de la coagulation. Ce n'est pas un traitement spécifique ADAMTS13, mais cela apporte d'autres facteurs potentiellement prothrombogènes y compris à l'échelle microvasculaire, et même si cela n'a pas été démontré, je pense que cela doit contribuer, sans compter qu'il y a aussi un effet d'hypervolémie chez des malades qui ont souvent une insuffisance cardiaque chronique.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous n'avez pas répondu à ma question sur le critère de jugement principal qui se concentrait uniquement sur les crises aiguës.

M. le Pr AZOULAY.- Je pense que c'est plutôt ma collègue qui est pédiatre qui connaît cela. Je pense que quand on s'intéresse aux antécédents chez ces patients, le nombre de crises est complètement minimisé et elles ne sont pas répertoriées. Il faut vraiment les avoir en fenêtre devant nous pour mesurer ces crises, et parfois, les poussées de PTT sont des poussées d'hémolyse qui sont surtout biologiques et pas seulement cliniques.

Mme le Dr BERTHOLET-THOMAS.- Tout à fait, et c'est bien pour cela que leur critère de jugement secondaire sur les poussées subaiguës et sur les signes de contrôle de MAT est vraiment à mon sens extrêmement important. On voit bien qu'ils ont un meilleur contrôle du taux de plaquettes sous TAK-755 que sous plasma. C'est vrai qu'on attend les analyses de ces

critères de jugement secondaire. C'était probablement compliqué de les standardiser, parce qu'ils sont très hétérogènes. Pour un critère de jugement principal, la poussée aiguë telle qu'elle a été définie en centralisé était probablement le critère le plus pertinent et le plus solide.

M. le Pr COCHAT, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je voulais prolonger ce qu'avait très justement dit le Docteur Aurélia Bertholet. À partir du moment où des enfants ont été analysés, pourquoi donc la compagnie pharmaceutique limite-t-elle à au-delà de 12 mois la demande d'accès précoce alors que les AMM aux États-Unis et éventuellement européennes ne limitent pas l'âge ? Je serais pour le fait qu'on ne limite pas l'âge contrairement à ce qu'a demandé la compagnie. C'était ma remarque.

Un chef de projet, pour la HAS.- La demande initiale du laboratoire était sans limite d'âge, au départ, et c'est l'ANSM qui a demandé une restriction parce que parmi les patients inférieurs à 12 ans, au moment de l'analyse intermédiaire, aucun n'avait terminé la période de traitement. Ils étaient vraiment au début de l'étude ou dans la période 1 ou au début de la période 2. Ils n'avaient vraiment pas de données sur ces patients en dessous de 12 ans et c'est pour cela que dans le rapport d'étude, ils ont pris le parti de ne présenter que les patients au-delà à 12 ans, même si dans le protocole c'était prévu dans l'ensemble des patients.

C'est l'ANSM qui est revenue auprès du laboratoire en disant « nous voulons des données chez ces patients inférieurs à 12 ans » et le laboratoire va les fournir dans le cadre de l'évaluation de l'EMA, mais n'avait pas assez de temps pour les fournir dans le cadre de cet accès précoce et donc ils ont pris le parti de restreindre leur demande initiale uniquement aux patients supérieurs à 12 ans.

Ce qu'ils ont également répondu, c'est que quand ils auront ces données, ils feront une demande d'accès précoce pour ces patients inférieurs à 12 ans lorsqu'ils auront ces données sans attendre les résultats finaux.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je l'avais écrit sur la diapositive et j'ai oublié de le dire, mais toutes les données de l'analyse intermédiaire sont chez des patients qui avaient 12 ans au moins. Il n'y en avait pas chez les enfants.

M. le Pr COCHAT, Président.- Aurélia, tu as baissé la main ?

Mme le Dr BERTHOLET-THOMAS.- J'ai retrouvé des résultats préliminaires dans les groupes pédiatriques en cherchant un peu sur des tableaux où ils ont donné des données de thrombopénie, anémie hémolytique et insuffisance rénale. Dans le groupe des 6-12 ans, ils en ont 4 traités par TAK et 4 sous SOC et dans les moins de 6 ans, ils en ont 3 randomisés en TAK et 1 en SOC, mais ils notent « 0 » parce qu'il n'a pas fini ses périodes 1 et 2.

Il y a tout de même certaines données, en tout cas on a les données de tolérance, on a les données de pharmacocinétique, on a ces résultats préliminaires qui sont ce qu'ils sont, mais sur 4 patients, donc c'est sûr que ce n'est pas énorme, mais si c'est encadré par le centre de

référence MAT avec une RCP qui valide l'indication, est-ce que cela ne peut pas apporter une sécurité supplémentaire ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord, surtout dans le cadre d'un accès précoce, mais je crois que réglementairement, il est difficile de descendre en dessous de 12 ans.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Parfois, le réglementaire est excessif.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord, Jean-Christophe. J'espère simplement que le laboratoire va rapidement soumettre un accès précoce chez les plus jeunes. Nous pouvons d'ailleurs peut-être le souhaiter dans notre rapport.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Je plaçais pour cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- J'avais juste une dernière petite question sur l'éventuelle immunisation. Nous n'avons aucune donnée d'un patient qui se serait immunisé, comme dans l'hémophilie.

M. le Pr AZOULAY.- Sur un suivi seulement de 1,4 an en moyenne, cela a été recherché chez tous les patients. Est-ce que c'est quelque chose qui pourrait émerger avec le temps ? Quand même, c'est une très vieille molécule, elle date de 1988. Sur les données qui sont disponibles, c'est plutôt non, mais cela soulève l'intérêt de la molécule dans le PTT acquis. Si jamais il n'y a pas d'immunogénicité, cela offre aussi une possibilité d'aider un peu à la prise en charge des PTT acquis autoimmuns, mais ce n'est pas le sujet d'aujourd'hui.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup à tous les deux pour votre expertise et vos réponses à nos questions.

(M. le Pr Elie Azoulay et Mme le Dr Aurélia Bertholet-Thomas quittent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je n'arrive pas à comprendre pourquoi ils ont dit que c'était un objectif descriptif. Je ne comprends pas le laboratoire qui fait un essai de phase 3 en disant que c'est un objectif descriptif et après, en disant qu'il ne va pas faire de test, que ce ne sont pas des tests formels. Alors je ne sais pas ce que c'est. Ce sont des tests informels ou des tests descriptifs. C'est un accès précoce, mais en droit commun, je pense que cela va me poser problème.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Surtout que je tiens à vous signaler que c'est une sorte d'engrenage, après. Quand on commence à faire des phases 3 non randomisées, c'est pareil. Quand on se met à accepter des phases 3 descriptives sans test formel, ce serait dommage que cela s'étende trop.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce sont des patients très difficiles, parce que vraiment, tu y as fait allusion, mais l'hétérogénéité de ces patients est terrible.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont fait quelque chose de propre, mais rien ne les empêchait d'avoir des hypothèses sur ce qu'ils voulaient tester, surtout qu'ils font des tests, après, donc c'est contradictoire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord. Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Est-ce que nous ne sommes pas devant les difficultés inhérentes aux extensions pédiatriques ? Il y a déjà eu une validation chez les plus de 12 ans. Il y a peu de patients, les patients sont hétérogènes. Le but principal, comme la plupart du temps en pédiatrie, c'est un peu de PK/PD, et là c'était la tolérance. S'ils avaient dit qu'ils voulaient un objectif statistique, il aurait fallu dire qu'il fallait 400 patients qu'ils n'auraient jamais atteints. Je me demande si, finalement, ce ne sont pas les contraintes.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je ne suis pas d'accord, parce que tu pars d'un médicament qui est très efficace. Il ne faut pas forcément 400 patients. C'est le discours habituel contre les essais randomisés. Là, ils ont fait un essai randomisé en cross-over et je ne suis pas du tout sûr qu'il faille 400 patients pour arriver à le démontrer. La preuve, ils en ont fait beaucoup moins et ils ont eu un résultat significatif. Tu vois bien que c'est le contraire, cela contredit ce que tu penses.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je me mets dans la peau de l'industriel qui veut faire une extension pédiatrique. On sait que les critères de qualité sont différents, qu'on veut surtout de la PK/PD et de la tolérance, et peut-être qu'ils ne voulaient pas s'enfermer dans un objectif qu'ils pensaient ne pas obtenir. Je ne sais pas, je réfléchis en essayant de me remettre dans la peau de l'industriel qui a déjà la validation adulte et qui veut faire une extension pédiatrique.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais à ce moment-là, cela veut dire pour moi qu'on se retrouve souvent à devoir traiter comme des essais confirmatoires des essais qui n'étaient pas confirmatoires, qui étaient juste des preuves de concept, comme tu viens de le dire.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Oui, tout à fait. Je pense que c'est juste une extension pédiatrique.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Là, ce n'est pas une extension pédiatrique. L'AMM est demandée pour tous les âges. C'est juste l'accès précoce qui est demandé à partir de 12 ans pour les raisons qu'on a dites, mais sinon, ce ne sont pas que des enfants qui sont traités. Il n'y a pas d'AMM chez l'adulte.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est très dommage qu'on n'ait pas les petits. Je propose que nous passions au vote. S'agissant d'un accès précoce, vous votez pour ou contre, et nous reviendrons sur chaque question si la réponse globale est négative.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sauf erreur de ma part, vous étiez 21 votants et vous avez voté à l'unanimité pour l'autorisation d'accès précoce.