



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 novembre 2024

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

Commission de Transparence

Examen - Post-AMM - Première demande - ADZYNMA (ADAMTS13r)
(CT_AP-419)
Examen - Inscription - ADZYNMA-purpura thrombotique
thrombocytopénique congénital (PTTc) (ADAMTS13r) (CT-21049)

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.

Examen - Post-AMM - Première demande - ADZYNMA (ADAMTS13r) (CT AP-419)

Examen - Inscription - ADZYNMA-purpura thrombotique thrombocytopénique congénital (PTTc) (ADAMTS13r) (CT-21049)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On passe à ADZYNMA. On fait rentrer l'expert, mais il n'y avait pas deux experts ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y avait deux experts, mais Laura Zafrani ne pas pu être présente.

(Aurélia Bertholet-Thomas rejoint la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Aurélia. Merci de te libérer pour l'évaluation du dossier ADZYNMA, qui va être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on va écouter la contribution de l'association ADAMTS13. Puis, on passera la parole. On aura le rapport écrit d'une autre experte chez l'adulte. Enfin, on aura l'évaluation méthodologique de Sylvie Chevret.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous allez examiner aujourd'hui la demande d'accès précoce post-AMM ainsi que l'inscription de la spécialité ADZYNMA de l'apadamtase alpha en poudre et solvant pour solution injectable. Il s'agit d'un traitement enzymatique substitutif chez les patients adultes et enfants atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital dû à un déficit en ADAMTS-13. ADZYNMA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

Ce médicament a obtenu son AMM le 1^{er} août 2024 sous circonstances exceptionnelles associées à un PGR avec des mesures additionnelles de réduction du risque sous condition d'une étude de sécurité post-AMM. C'est pour la demande d'inscription en droit commun.

Concernant la demande d'autorisation d'accès précoce post-AMM, le laboratoire sollicite cet AP dans le traitement enzymatique substitutif chez les enfants de moins de 12 ans atteints de purpura thrombotique thrombocytopénique congénital. Pour rappel, vous aviez octroyé un accès précoce pré-AMM en février 2024 chez les patients âgés de plus de 12 ans. Cette demande d'accès précoce avait concerné 15 patients et ce médicament fait également l'objet d'un accès compassionnel préalable depuis le 1^{er} avril 2022.

Pour le droit commun, le laboratoire revendique un SMR important, un ISP et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique. Je laisserai le Professeur Bertholet revenir peut-être plus en détail sur la maladie et sur la stratégie thérapeutique.

Concernant les données disponibles, vous aviez déjà analysé les études que l'on va vous présenter, mais il y a des données supplémentaires dans le cadre d'une analyse intermédiaire qui était non prévue au protocole, mais demandée par l'EMA dans le cadre de l'obtention de son AMM chez les enfants de moins de 12 ans.

Il y avait une étude de phase III, randomisée en ouvert, versus standard de traitement, à savoir la plasmathérapie ayant inclus deux cohortes de patients atteints de PTT sévère : la cohorte prophylaxie sans signe d'épisodes aigus à l'inclusion et traitée en *cross-over*, puis en mono-bras par ADZYNMA pendant six mois ; et une cohorte à la demande pour les patients ayant eu un épisode aigu de PTT à l'inclusion ensuite suivi pendant un mois.

Lors de l'accès précoce pré-AMM, on avait déjà analysé, mais je vais vous les représenter la première analyse intermédiaire qui était prévue au protocole et qui avait porté chez les patients âgés de plus de 12 ans. Il y avait 38 patients qui étaient concernés par les épisodes aigus de PTT dans la cohorte prophylaxie. Aucun épisode aigu n'est survenu pendant ces périodes de traitement versus un épisode pendant la période de traitement par le standard de traitement, à savoir la plasmathérapie.

Ensuite, il y avait comme critère de jugement secondaire la réponse au traitement et le délai de résolution des épisodes aigus confirmés. Il y avait un épisode aigu confirmé résolu par le standard de traitement qui avait été résolu en 14,8 jours et deux épisodes aigus confirmés résolus par ADZYNMA en 1,5 et 3 jours, respectivement.

Concernant les résultats de l'analyse intermédiaire qui était non prévue au protocole et qui a rajouté un an de suivi chez ces patients, qui portaient désormais sur 46 patients dont 8 âgés de moins de 12 ans. Comme critère de jugement principal à savoir l'incidence des épisodes aigus de PTT dans la cohorte prophylaxie, aucun nouvel épisode n'a été recensé. Concernant les critères de jugement secondaire, il n'y avait également aucun nouvel épisode aigu de PTT confirmé.

Comme autre résultat exploratoire d'intérêt clinique, on peut noter qu'il y avait moins d'épisodes subaigus et de manifestations cliniques isolées du PTT avec le traitement. La qualité de vie était exploratoire.

Il y avait également l'étude d'extension qui était une étude non comparative conçue afin de poursuivre la collecte de données d'efficacité et de tolérance chez les patients issus de l'étude précédemment présentée, ainsi que chez les patients naïfs de traitement par ADZYNMA ou n'étant pas issus de l'étude 281102. Les deux cohortes étaient les mêmes que celles précédemment décrites, à savoir une cohorte prophylaxie et une cohorte à la demande. Le critère de jugement principal était la tolérance.

Concernant les résultats sur la première analyse intermédiaire chez les patients âgés de plus de 12 ans, il n'y avait aucun épisode aigu de PTT. Pour l'analyse intermédiaire non prévue, qui rajoutait 10 mois de suivi et qui portaient la population à 65 patients, il y avait un épisode aigu chez un patient de 6 ans qui n'était pas issu de la phase III et qui était traité par ADZYNMA. Cet épisode aigu a été résolu en deux jours.

Concernant la réponse au traitement et le délai de résolution des épisodes aigus, lors de la première analyse intermédiaire, il y avait seulement un épisode recensé chez une patiente de

22 ans non issue de la phase III avant l'administration de la première dose d'ADZYNMA en prophylaxie et résolu en six jours.

Concernant les résultats de la seconde analyse intermédiaire, en plus de l'épisode aigu de PTT chez le patient de 6 ans, il y a eu un épisode chez une patiente de 7 ans de la cohorte à la demande lors de son inclusion et traité par ADZYNMA, résolu en quatre jours.

Concernant le profil de tolérance, les patients avaient été exposés en moyenne pendant 1,7 an au traitement. Il y avait moins d'événements indésirables avec l'apadamtase alpha qu'avec le traitement standard. Il y avait également moins d'événements indésirables liés au traitement et pas d'arrêt de traitement en raison d'un événement indésirable. Il y avait également moins d'événements indésirables graves, qui étaient notamment des thrombopénies, des céphalées, des épisodes aigus de PTT, une tachycardie, hyperthyroïdie, douleur abdominale, des cas de COVID-19, de gastroentérite à *Campylobacter*, des cas de gastroentérite à *Clostridium*, des kystes pilonidaux, une pneumonie, une torsion ovarienne et un kyste ovarien. Il n'y avait aucun décès recensé dans les études.

Le profil de tolérance et d'événements indésirables les plus fréquents issus du RCP : on peut noter les céphalées, les diarrhées, les sensations vertigineuses, les infections des voies aériennes supérieures, des nausées et des migraines.

Concernant le PUT, peut-être qu'on vous en reparlera tout à l'heure, parce que cela va concerner plutôt l'accès précoce. Il n'y avait pas grand-chose de précis à dire sur le PUT. Je laisse la parole.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien, merci. Peut-être à l'association ADAMTS13, d'abord, je ne sais pas qui la présente. Fatiha, vas-tu ?

M^{me} BARKA, membre de la CT. - C'est l'association ADAMTS13, agréée au niveau national, qui recense 72 adhérents. Concernant le fardeau de la maladie, l'association mentionne les asthénies majeures en cas de crise, des pertes d'équilibre après les transfusions de plasma, des douleurs, des fatigues physiques, des difficultés à la concentration, un impact psychologique, des déplacements à l'hôpital contraignants qui impactent la vie familiale, sociale, affective et professionnelle pour les adultes.

Concernant les traitements actuels, avant ADZYNMA, les traitements étaient les transfusions de plasma frais congelé réalisées en milieu hospitalier, des transfusions régulières variant entre 15 et 21 jours en fonction des patients, des hospitalisations dans un CHU qui peut être éloigné du domicile. Pour certains patients, les poses de DVI en voie centrale pour assurer les perfusions de PFC et pour garantir un patrimoine veineux avec changement sous anesthésie générale tous les trois ans. Pour les autres, le réseau veineux est affaibli, des allergies possibles qui nécessitent un ajout d'antihistaminique, un temps d'injection long et de grandes fatigues post-traitement.

Concernant le traitement évalué, depuis la mise en place d'ADZYNMA, l'association indique que les patients bénéficient d'un gain de temps passé à l'hôpital divisé par trois avec un temps

Commission de Transparence

Examen - Inscription - ADZYNMA-purpura thrombotique
thrombocytopénique congénital (PTTc) (ADAMTS13r) (CT-21049)

Examen - Inscription - ADZYNMA-purpura thrombotique
thrombocytopénique congénital (PTTc) (ADAMTS13r) (CT-21049)

d'administration en seulement deux à cinq minutes. Les veines sont préservées, car il n'y a plus de poses de cathéter, l'aiguille est beaucoup plus fine et permet une fréquence plus rapprochée des soins. Elle note également l'absence d'effets secondaires, pas de fatigue et de sauts d'humeur, avec des possibilités d'une prise en charge à domicile. C'est donc un traitement compatible avec une vie scolaire, une vie professionnelle et sociale.

En conclusion, l'association indique que ADZYNMA fait désormais partie de la bonne prise en charge du patient atteint de PTT congénital et doit pouvoir être prise en charge par l'assurance maladie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Aurélia, c'est à toi.

M^{me} BERTHOLET-THOMAS.- Merci. Je suis néphropédiatre à Lyon. Le PTT, comme ce qui vient d'être dit, est une maladie grave, rare et invalidante qui remplit les trois critères. C'est une microangiopathie thrombotique liée à un déficit constitutionnel en ADAMTS13, une pathologie autosomique dominante qui correspond à une minorité des PTT qui sont plutôt secondaires, puisque le PTTc correspond à 5 %.

L'incidence annuelle est extrêmement faible, 1 pour 1 million, avec une population estimée de patients atteints par le centre de référence des MAT autour de 80 patients, dont un peu moins de la moitié sont des enfants. Il faut savoir que les deux tiers des patients présentent un début à l'âge pédiatrique et qu'ils ont un phénotype plus sévère. Classiquement, c'est avant l'âge de 10 ans et pour la moitié, ce sont des les premiers jours de vie. Ces patients peuvent présenter des poussées aiguës et subaiguës plus sévères.

Il existe une errance diagnostique qui peut être longue avec, dans la moitié des cas, un début avant l'âge de 10 ans et un âge de diagnostic pourtant à 16-20 ans. Au moment des poussées aiguës qui représentent 0 à 1 épisode par patient et par an, il y a une mortalité importante de 0,2 %. 10 % des patients présenteront des complications à l'issue de ces poussées aiguës.

Il existe une forte morbi-mortalité avec 15 % de décès, dont la moitié avant l'âge de 20 ans. Un tiers des patients présente des complications chroniques. Entre 10 et 20 % présentent une maladie rénale chronique, dont un peu plus de 10 % seront en hémodialyse ou bénéficieront d'une transplantation rénale. 25 % des patients qui présentent des complications ont des AVC précoces autour de l'âge de 20-30 ans.

Comme ce qui vient d'être dit, c'est une maladie qui impacte très fortement la qualité de vie des patients en temps passé à l'hôpital et à gérer ces complications, en particulier toutes les complications neurologiques.

Avant le traitement dont on discute, il n'y avait pas de traitement spécifique. Le schéma thérapeutique reposait sur la plasmathérapie avec l'utilisation majoritairement en France de plasma frais congelé. Le protocole en cas de poussée aiguë/subaiguë, c'est des injections quotidiennes pendant à peu près pendant une semaine jusqu'à la résolution des signes de microangiopathie thrombotique, avec une notion vraiment d'urgence thérapeutique.

À côté de cela, des plasmathérapies prophylactiques toutes les unes à deux semaines en fonction de l'évolutivité et de l'activité de la maladie, avec une mauvaise adhésion à ce traitement qui était retrouvée chez à peu près la moitié des patients et une dose non adaptée qui est normalement de 10 millilitres par kilo toutes les unes à deux semaines, retrouvée chez 80 % des patients. Le traitement de plasmathérapie prophylactique n'était pas suffisant pour assurer une prévention des poussées aiguës et des complications chroniques et jusqu'à récemment, on n'avait aucune alternative thérapeutique.

On m'a interrogée sur l'existence de comparateurs cliniques pertinents. Le laboratoire a utilisé les poussées aiguës et subaiguës par patient et par an ainsi que la qualité de vie. Il pouvait à mon sens y en avoir un peu d'autres utilisés. La notion de l'évaluation qualitative des complications chroniques pouvait être difficilement utilisée dans un essai clinique en raison de leur délai important de survenue, mais ce sera important à monitorer par la suite. Le besoin médical, comme ce que je vous ai précisé, n'était que très partiellement couvert par la plasmathérapie.

Concernant les points critiques des données disponibles sur la représentativité de la population étudiée, je vous ai dit qu'en France, il y avait à peu près 80 patients recensés, dont un peu moins de la moitié d'enfants. Globalement, dans l'ensemble des études, ils ont étudié 74 patients dont 25 % qui étaient des patients pédiatriques et 16 patients avaient moins de 12 ans. C'est une population importante vu la rareté de la pathologie.

Pour le choix du comparateur dans les essais cliniques, ils se sont basés sur les poussées aiguës avec la fréquence de survenue dans le temps de l'étude, ainsi que les poussées subaiguës et les manifestations de PTT, dans le temps de l'étude, avec un temps total de 1,7 an, comme cela vous a été dit.

Pour la pertinence clinique des critères de jugement, pour le jugement principal, c'était la survenue de ces poussées aiguës qui était, à mon sens, le seul pertinent avec une définition très stricte dans le protocole, mais qui était nécessaire. Au total, les cliniciens ont retenu sept poussées suspectées et parmi ces sept poussées, il n'y en a que trois qui ont été retenues dans le protocole. Les autres ont basculé en poussées subaiguës.

Pour les critères intermédiaires, il va y avoir besoin d'un suivi à long terme pour étudier l'effet sur les complications chroniques, mais c'était plus la mission du suivi des cohortes que de l'essai clinique.

Concernant la quantité de l'effet observé, c'était on/off, survenue ou non de l'évènement, avec un effectif qui pouvait être difficilement plus important. Au total, il y avait 74 patients, avec une puissance de l'étude qui est celle qu'elle est, mais on pouvait difficilement faire plus avec un suivi relativement long pour cette pathologie. C'est une maladie ultra rare, avec des effectifs inclus voisins de la population des patients en France, avec une efficacité en faveur du TAK-755, avec une baisse du taux annuel des poussées aiguës, des manifestations de PTT et des poussées subaiguës.

Concernant la tolérance, ils l'ont rapportée sur 74 patients, sans différencier la population pédiatrique de la population adulte, où on a clairement une meilleure tolérance du TAK versus la plasmathérapie. Il y avait 19 évènements indésirables liés au traitement pour 100 patients-années pour le TAK, contre 134 évènements pour 100 patients-années pour la plasmathérapie. La durée d'exposition est de 1,7 an pour le TAK versus 210 jours pour la plasmathérapie, ce qui est vraiment long pour ce type de pathologie.

On a en plus, dans leur rapport, des données additionnelles sur le traitement compassionnel qui concernent neuf patients, dont quatre enfants, avec un nouveau-né traité à 36 heures de vie, deux patients de 10 ans et un de 13 ans. De façon assez remarquable, deux patientes ont été traitées durant la grossesse, dont une femme qui avait des antécédents d'AVC multiples durant une grossesse précédente. Il n'y a pas eu de rechute et les enfants nés sont sains. On a également des données longitudinales sur le patient traité à 36 heures de vie jusqu'à trois ans, où il n'y a pas eu d'anomalie du développement ni de développement d'anticorps anti-ADAMTS13.

En conclusion, concernant l'apport thérapeutique du médicament, il y a un clair impact sur la morbi-mortalité lors des poussées aiguës, c'est peut-être un peu plus à étudier, avec un registre adossé pour les complications chroniques. Il y a clairement une meilleure tolérance, avec un fort impact sur l'organisation des soins, comme l'a rapporté l'association de patients. On constate une simplification du parcours patient, une réduction des hospitalisations. Pour moi, il y a nécessité de mettre en place un parcours patient-ville-hôpital. Ce sont des patients fragiles qui étaient vus toutes les semaines à tous les quinze jours en consultation en HDJ, avec peut-être un dépistage plus précoce des poussées subaiguës. Il va falloir qu'une coordination s'installe pour éviter de passer à côté d'épisodes subaigus qui ne seraient pas suffisamment traités.

L'association a pu décrire de façon très claire l'impact sur la qualité de vie et sur l'adhésion qui, on l'espère, va augmenter.

Pour la population cible, on a maintenant suffisamment de données pour dire que cela doit intéresser les patients de tous les âges. La population pédiatrique est plus à risque, avec des phénotypes plus sévères. Parmi les recommandations, il conviendrait actuellement d'adapter le PNDS, d'impliquer le centre de référence MAT dans le suivi et le recueil des données, via les RCP nationales qui existent déjà.

Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup Aurélia. Peut-être que le chef de projet peut nous lire les conclusions de Madame Zafrani avant que Sylvie prenne la parole, parce que je pense que tout le monde a vu le rapport.

Un chef de projet pour la HAS.- Concernant son rapport, le Docteur Zafrani va dans le même sens que le Docteur Berthollet concernant l'impact de l'arrivée potentielle de ce produit sur le parcours du patient et sur la qualité de vie des patients. Pour elle, TAK-755 apporte un vrai

bénéfice clinique thérapeutique dans le PTT congénital, où le traitement standard est insuffisamment efficace et avec des effets secondaires importants. Les données préliminaires suggèrent un vrai bénéfice en termes d'efficacité dans tous les PTT congénitaux, avec des données plus importantes chez l'adolescent et l'adulte. Il me semble qu'il n'y a que huit patients dans l'étude pivot qui étaient inférieurs à 12 ans et six dans l'étude de continuation. Les données intermédiaires des études, combinées à celles rapportées dans la littérature, suggèrent un bénéfice similaire à la fois chez les patients de plus de 12 ans et chez les patients de moins de 12 ans. Il n'y a pas vraiment de grosses différences par rapport à la présentation du Docteur Berthollet-Thomas.

Voilà pour les conclusions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Sylvie, c'est à toi.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- J'ai essayé de représenter cela sur une diapositive, mais c'est difficile pour plusieurs raisons. Premièrement, je vais vous féliciter, car on dit souvent que les gens ne font pas d'essais randomisés dans les maladies rares. Or, ici, non seulement c'est rare, ça touche des enfants et on a un essai randomisé.

C'est un essai randomisé particulier qu'on ne voit pratiquement jamais : c'est un essai croisé. Vous voyez sur le schéma que ce qui est randomisé, ce ne sont pas les traitements l'un contre l'autre, mais la séquence d'administration de ces deux traitements. Une de mes critiques de ce dossier concerne le fait qu'il y a des hypothèses de dernière main dont le laboratoire ne parle pas, et je n'ai pas l'impression qu'elles aient été évaluées, qu'on puisse s'appuyer dessus.

Il y a plus de quinze amendements à ce protocole qui concernent des modifications de population avec une population analysée. On verra qu'il y a une population d'ITT modifiée, parfois d'ITT. Lors d'un amendement, on a augmenté la taille de l'échantillon. On va voir pourtant qu'il n'y a aucune hypothèse faite dans cet essai sur la taille de l'effet attendu sur le critère principal qui se veut uniquement, nous dit-on, descriptif. Ils ont aussi rajouté des analyses intermédiaires. Enfin, la dernière chose qui m'a semblé importante dans les amendements, c'est que seul le premier événement aigu était analysé dans le critère de jugement.

Sur la population, je voulais dire qu'essentiellement, on a des données en prophylaxie. La randomisation ne concerne que les malades en prophylaxie. On a très peu de malades sur la cohorte qui est à la demande. On a aussi très peu d'enfants de moins de 12 ans. Sur la première analyse intermédiaire, il n'y en a aucun. Sur les données complémentaires qui nous ont été apportées récemment, il y a huit enfants, dont quatre de moins de 6 ans et quatre de 6 à 18 ans.

Le critère de jugement principal est un critère composite qui intègre des épisodes aigus, tous évalués en ouvert dans un essai qui est en ouvert. Je me suis interrogée sur le possible biais d'information lié à cet essai en ouvert. J'ai déjà dit qu'il n'y avait pas d'hypothèses et j'ai déjà parlé des analyses.

Ensuite, le schéma en *cross-over* c'est une des complications du dossier. On nous présente des comparaisons des groupes 28 versus 22 à la randomisation. Ce sont les groupes initiaux lors de l'étape 1, mais l'analyse de l'efficacité regroupe ensuite les malades des traitements versus les deux périodes SoC, sans nous assurer qu'au début de la deuxième période, les malades retrouvent leur état initial. Il y a un *wash-out* de 14 jours, donc peut-être ce *wash-out* suffit à nous assurer de l'absence d'effets périodes et de l'absence de recouvrement et d'interactions, et du fait que les patients sont revenus à leur état initial, ce qui est possible dans cette pathologie, mais ce n'est jamais évalué.

De plus, le troisième défaut de risque de ces schémas complexes, c'est qu'il y a souvent des biais d'attrition. C'est le cas ici. J'ai essayé de mettre les effectifs à chaque début de période d'évaluation et c'est très compliqué à retrouver. Vous voyez qu'il y a une déperdition de malades au fur et à mesure qu'on avance dans le temps, ce qui est problématique. Cela veut dire qu'on compare des groupes dans lesquels certains malades sont sortis en faisant l'hypothèse qu'ils se comporteraient sur les critères de jugement comme ceux qui sont restés, sans qu'on ait vraiment toujours les détails de ce pour quoi ils sont partis.

Enfin, ce qui me semble aussi très rare en termes de déviations protocolaires dans les échantillons analysés, c'est qu'il y a des malades qui ont changé de cohorte ou de bras, il y a des *switchs*, des doublons, des malades qui sont sortis puis réinclus, certains pouvant être inclus plusieurs fois. On a aussi une hypothèse d'indépendance des observations qui me semble parfois un peu mise en défaut, même si effectivement cela porte sur très peu de sujets.

Tout cela n'est pas sans conséquence, parce que quand je regarde des analyses descriptives, notamment des deux groupes initiaux, les 26 versus 22 ou les 21 versus 27, c'est difficile de comprendre pourquoi les effectifs changent selon les tableaux. Ils n'ont pas du tout le même âge, et cela m'a interpellée à l'inclusion, il y a 34 ans versus 29, et à l'âge au diagnostic, la médiane passe de 20 à 4 ans, ce que je trouve étonnant pour un essai randomisé, mais vous me direz que ce sont des fluctuations d'échantillonnage.

Vous avez parlé de faible puissance. Pour moi, pour parler de puissance, il faudrait qu'on ait une idée de l'effet que l'on veut mesurer, et il n'y en avait pas. Le contrôle des risques d'erreur, à la fois de type 1 et de type 2, n'est pas du tout effectué dans cet essai.

La deuxième diapositive était pour revenir sur les autres données qu'on nous donne. Je n'aurais pas vraiment qualifié l'étude d'étude d'extension, puisque cela concerne à la fois l'extension de l'étude que je viens de vous montrer, en disant qu'on appelle ça les patients *rollovers*, et d'autres malades qui arrivent et qui peuvent avoir été ou ne pas avoir été exposés au traitement. Tout cela me donne un sentiment de population assez hétérogène, avec deux analyses intermédiaires qui sont présentées, même si la deuxième, comme on nous l'a dit, n'était pas prévue. Là encore, uniquement un tout petit échantillon en pédiatrie sur les enfants.

On a aussi une analyse *poolée* sur le seul groupe des malades en prophylaxie, mais là encore avec une actualisation. Étant donné les limites des études mono-bras et d'extension, et du fait

qu'on disposait d'une étude de meilleure qualité, je pense qu'on peut se passer de leurs conclusions.

Je voulais tout de même remettre en avant ce que j'appelle ma pyramide de BM revisitée, où on aimerait bien disposer de comparaisons externes dans les études qui sont uniquement mono-bras.

J'en ai fini sur ce que je voulais dire sur cette étude qui me semble extrêmement compliquée à lire du fait de ces variations d'effectifs. Quand on réunit des périodes sur un essai croisé comme celui-ci, il est important de s'assurer tout de même d'une comparaison des groupes en début de période 2 avant de pouvoir *pooler* tout le monde dans l'analyse de l'efficacité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous deux. Avant de passer la parole à Michel, j'ai une petite question pour Aurélia. Peux-tu nous dire ce que tu penses des critères de l'accès précoce ? Parce qu'il y a le dossier de droit commun et le dossier d'accès précoce avec les quatre critères précis que tu dois avoir. Peux-tu nous donner ton point de vue là-dessus ?

M^{me} BERTHOLET-THOMAS.- Concernant la maladie grave, rare ou invalidante, c'est oui bien sûr, c'est ce qu'on a déjà dit.

Absence de traitement approprié : oui, la plasmathérapie en particulier pour les moins de 12 ans n'est pas un traitement approprié et ne permet pas actuellement de prévenir les complications chroniques.

La mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée, que ce soit pour l'adulte ou pour l'enfant, avec une morbi-mortalité importante lors des poussées aiguës.

Le médicament est présumé innovant, oui comme chez l'adulte avec une nouvelle modalité de prise en charge, ce qui va simplifier le parcours de soins du patient ; le mécanisme d'action du médicament est beaucoup plus ciblé pour la maladie qui est liée à un déficit congénital en ADAMTS13 ; et le plan de développement. Je partage tout ce qui a été dit sur le plan méthodologique. Je ne le suis pas et le rapport est en effet difficile à lire. On a du mal à retrouver exactement les patients, mais tout de même, c'est une maladie ultra rare.

Au total, sur la population globale pédiatrique des moins de 12 ans, en essayant de les regrouper des différentes études, on retrouve seize patients. Pour la première, il y avait sept patients analysés, quatre qui ont été inclus, mais un qui a été sorti. Pour la deuxième, dite en effet d'extension ou non, il y a eu six patients de moins de 12 ans et pour le traitement compassionnel, trois patients. Au total, la population pédiatrique représentait 27 % de la population étudiée, avec une bonne tolérance. Il n'y a pas eu plus d'événements indésirables reliés au traitement. Je ne sais pas comment on peut qualifier cette efficacité, mais il n'y a pas eu de poussées aiguës plus que dans la plasmathérapie. Ils ont confirmé dans la phase d'extension que le taux annuel de poussée subaiguë était plus important chez les moins de 12 ans puisqu'ils le rapportent à 2,7 par patient et par an contre 1,7 chez les adolescents et les adultes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vous remercie de cet éclairage pour me permettre d'avoir des précisions complémentaires par rapport à l'évaluation de ce dossier. Vous nous avez dit que le parcours de soins des patients serait amélioré. À la lecture et à l'analyse du dossier, je constatais néanmoins que ces patients sont obligés de se rendre à l'hôpital de jour au minimum deux fois par mois, voire éventuellement une fois par semaine, puisque certains d'entre eux semblent le justifier, du moins d'après ce que l'on voit dans le dossier. Je n'avais pas le sentiment qu'il y avait une amélioration aussi marquée du parcours de soins. Vous avez également dit que le fait qu'il puisse y avoir un allègement éventuel, vous allez nous préciser les modalités, pouvait avoir un impact négatif par rapport au suivi de ces patients. Pouvez-vous nous en dire un peu plus sur ce sujet ?

M^{me} BERTHOLET-THOMAS.- Actuellement, le TAK-755 peut être injecté à domicile. C'est la différence majeure pour les patients. On passe de deux à quatre hôpitaux de jour en dehors des poussées aiguës à des injections toutes les semaines à tous les quinze jours en voie intraveineuse lente directement au domicile. Pour les patients, c'est une amélioration considérable de leur qualité de vie.

Sur le plan médical, on peut imaginer une meilleure adhésion au traitement. Je vous ai dit qu'environ 80 % des patients avaient une dose non adaptée par rapport à celle recommandée en plasmathérapie, et 50 % avaient une adhésion insuffisante à la plasmathérapie. On espère que les études à plus long terme montrent non seulement une efficacité plus importante sur la survenue des poussées aiguës et subaiguës, mais aussi plus tard une prévention des complications chroniques chez ces patients avec une baisse de la morbi-mortalité. C'est un premier élément majeur.

Le deuxième élément était plutôt une alerte. On sait qu'à partir du moment où on délègue les injections à domicile, cela nécessite une coordination comme c'est fait dans d'autres maladies rares avec des injections à domicile, des traitements immunosuppresseurs, des traitements spécifiques pour certaines maladies. Les laboratoires mettent classiquement en place un parcours patient avec des infirmières-coordinatrices pour s'assurer que le patient fait bien ses injections, qu'il va bien et pour ne pas passer à côté de poussées subaiguës. C'était juste une alerte par rapport à ce qui peut être fait dans d'autres maladies rares.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Etienne Lengliné.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Merci beaucoup pour vos rapports. Le gros bénéfice de ce médicament est lié aux inconvénients du plasma, puisque le principal problème est la possibilité d'apporter suffisamment d'ADAMTS13 avec la plasmathérapie, si j'ai bien compris. Ma question était : la quantité d'ADAMTS13 dans le plasma est-il quelque chose qui est mesuré, standardisé ou homogène, notamment pour les patients de l'étude ? Ou finalement la différence qu'on observe n'est-elle pas juste liée au fait qu'on apporte moins d'ADAMTS13 avec le plasma qu'avec le TAK ? Sait-on si les patients n'ont juste pas moins reçu d'ADAMTS13 ?

M^{me} BERTHOLET-THOMAS.- Il n'y a pas d'uniformité, il n'y a pas de dosage en routine de la quantité d'ADAMTS13 quand on fait une plasmathérapie avec 10 millilitres par kilo et par jour, contrairement au TAK où la dose délivrée en ADAMTS13 est connue et fixe. Cela peut en particulier expliquer la variabilité de l'action de la plasmathérapie sur le contrôle chronique de la maladie. Ce n'est pas quelque chose que l'on peut faire en routine du tout. L'avantage du TAK, c'est aussi de connaître de façon précise la dose délivrée et c'est une dose qui est fine.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Très bien. Aurélia, merci beaucoup pour ta présentation, tes réponses à nos questions et bonne fin de journée.

(Aurélia Bertholet-Thomas quitte la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires résiduels ? On va voter à la fois sur l'accès précoce qui est en post-AMM. On va commencer par voter le droit commun. Le bureau était favorable à l'accès précoce. Pour le droit commun, on hésitait entre un III et un IV et SMR important. Pour passer au vote, on commence par le droit commun et d'ailleurs, chacun se prononce sur le droit commun et l'AP dans la foulée.

La cheffe de projet veut faire un commentaire sur le PUT.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Merci Pierre. Très rapidement, nous allons faire en sorte d'avoir un PUT-RD unique qui couvre les moins de 12 ans et les plus de 12 ans. Concernant les remarques très pertinentes formulées par l'expert, on est un peu bloqué puisque ce registre est adossé au CNR MAT. Notamment concernant le questionnaire de qualité de vie, on a moins de possibilités d'adapter par rapport à l'âge. C'est pour cela qu'on reste sur ce questionnaire SF36 qui est à la limite de ne pas être adapté pour les enfants de moins de 14 ans en auto-questionnaire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un peu dommage.

Une cheffe de projet pour la HAS.- C'est vrai, mais du coup on va coller la collecte de données de ce nouvel AP s'il est octroyé chez les moins de 12 ans en termes de variables d'efficacité à ce qui était déjà fait pour les plus de 12 ans. Donc un PUT unique avec les deux indications.

M^{me} Le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On fait un seul vote indépendamment de l'âge, même si les données ne sont pas du tout du même volume.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'ai envie de te dire oui parce que c'est une pathologie tellement rare que je ne sais pas s'il y a une stratification. J'ai bien compris la raison de ta réserve. Je ne sais pas ce que vous en pensez. Je serais d'avis de ne pas séparer.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- D'autant plus qu'elle avait fait une différence par rapport au plasma frais chez l'enfant.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Parce qu'il n'était pas utilisé chez les moins de 12 ans.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, donc ça ne peut pas être la stratégie pour les moins de 12 ans. C'est pour cela que j'avais la même question que Sylvie, mais peut-être pas pour les mêmes raisons.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je fais tout de même la même réponse.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On peut voter dans la stratégie pour toutes les tranches d'âge et préciser dans la partie de l'avis sur les comparateurs pour les adultes et adolescents et pour les moins de 12 ans de manière séparée.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je voudrais revenir sur l'ISP. On est dans une situation où on a un besoin partiellement couvert puisqu'il y a le plasma. La prévalence est faible. Par conséquent, il faut un impact supplémentaire sur la morbi-mortalité et une amélioration importante dans le parcours. On en a un, mais pas l'autre. L'amélioration sur la morbi-mortalité, on nous a bien précisé qu'aujourd'hui, on ne pouvait pas la confirmer.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait. Sur l'ISP, je suis d'accord avec toi. Je ne sais pas ce qu'en pense Patrick, mais je pense aussi que chez les moins de 12 ans, même si officiellement il n'y a pas d'indication du plasma, en pratique c'est complètement fait, hors indication.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je suis d'accord avec toi.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je sais que j'en ai prescrit chez les moins de 12 ans dans cette situation.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- De ta façon, tu es obligé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on n'a rien d'autre, donc il n'y a pas de choix.

Un intervenant.- L'AP ne concerne que les moins de 12 ans, si j'ai bien suivi.

Un chef de projet pour la HAS.- L'AP post-AMM. L'AP pré-AMM a déjà été votée et autorisée chez les plus de 12 ans en février dernier, donc c'est déjà couvert. Pour le vote de l'AP, c'est pour les moins de 12 ans.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Sur cette distinction concernant les moins de 12 ans dans la demande de droit commun, il s'agit de toute tranche d'âge, donc moins de 12 ans inclus. Dans ce cas, on considère qu'on serait dans la partie pour l'ISP où il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent chez eux. N'est-ce pas là que ça ferait une différence ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Peut-être, oui.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ça change.

M^{me} le Dr BELLESOEUR, membre de la CT.- Je comprends que si on a un comparateur cliniquement pertinent, on ne remplit qu'un des deux critères. Mais quand on est dans la catégorie de besoins non couverts, c'est impact supplémentaire sur la morbi-mortalité, ça, on

ne le sait pas, donc on reste dans le même cas. Sinon, cas 2 : améliorations importantes dans le parcours de santé ou le parcours de vie sans dégradation de la morbi-mortalité. On est dans ce cas, non ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Dans ce cas, il y a un ISP pour les moins de 12 ans, c'est clair.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

M. DIATTA, pour la HAS.- Dans ce cas, on peut donner un ISP global. L'ISP est global pour le médicament. Si vous donnez un ISP, il est généralement global.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, exact. Dans ce cas, on peut le mettre global, tout à fait. Très bonne remarque.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, il y a 16 voix pour, 6 voix contre. Le SMR, 22 voix pour important. Concernant l'ASMR, 14 voix pour IV, 8 voix pour III. L'autorisation d'accès précoce, j'ai 22 voix pour.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est l'autorisation d'accès précoce, ISP, important, IV. Merci à tous. On peut adopter sur table.

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