



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 2024

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.

Audition - Inscription - QALSODY 100 mg (SLA) (tofersen) (CT-20945)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Nous allons commencer avec QALSODY.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Madame Minard-Colin n'assistera ni au débat ni au vote pour le dossier QALSODY.

(Élodie Wilmet, le Dr Emilien Bernard, le Pr Philippe Couratier et Béatrice Baciotti rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Bonjour, mesdames et messieurs de Biogen. Bienvenue et merci de nous rejoindre pour la réévaluation de QALSODY qui va nous être présentée par notre cheffe de projet. Vous aurez 15 minutes précises pour votre présentation. Ensuite, nous aurons 10 minutes tout aussi précises pour un échange avec la CT.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire Biogen pour une audition concernant l'inscription de la spécialité QALSODY, qui a reçu une AMM sous circonstance exceptionnelle, qui était la suivante : QALSODY est indiqué pour le traitement des adultes atteints de sclérose latérale amyotrophique, ou SLA, associée à une mutation du gène superoxyde dismutase 1, ou SOD1.

Les données ont principalement reposé sur une étude de phase III randomisée selon un ratio deux pour un, en double aveugle, contrôlée versus placebo, multicentrique, d'une durée de 36 semaines et réalisée chez 108 patients adultes atteints de SLA-SOD1. Le critère de jugement principal était la variation du score total ALSFRS-R à la semaine 28 par rapport à l'inclusion. Dans la sous-population ITT modifiée correspondant aux progressseurs rapides, soit 60 patients, le résultat était non significatif sur le critère de jugement principal et, de ce fait, l'analyse hiérarchisée a été interrompue.

Sur la base de ces éléments, la CT a octroyé un SMR insuffisant à la spécialité avec un rapport efficacité-effet indésirable non établi, étant donnés les résultats non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal clinique et des données de tolérance limitées à court terme, avec notamment un pourcentage plus important de patients ayant rapporté des événements indésirables graves dans le groupe tofersen que dans le groupe placebo, et également des événements indésirables ayant conduit à l'arrêt du traitement.

La Commission a par ailleurs estimé que QALSODY n'a pas sa place dans la stratégie thérapeutique de traitement de la SLA-SOD1 au regard des résultats non statistiquement significatifs sur le critère de jugement principal, de l'absence de données comparatives par rapport au riluzole et malgré un besoin médical insuffisamment couvert dans cette maladie.

Voilà pour le rappel des conclusions.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. C'est à vous.

M^{me} WILMET.- Bonjour à tous. Merci de nous accorder cette audition. Je suis directrice de l'accès au marché, je suis accompagnée de Madame Baciotti, directrice médicale, et des experts cliniciens, Professeur Philippe Couratier et Docteur Émilien Bernard.

Quels sont les éléments, les événements surtout clés à retenir quand on parle de SLA-SOD1 ? Tout d'abord, c'est 29 ans d'échec des essais thérapeutiques dans la SLA. Riluzole a l'unique AMM dans le traitement de la SLA, mais sans action sur les fonctions motrices. En mai 2024 QALSODY obtient la première AMM sous circonstances exceptionnelles dans la SLA-SOD1. Cette AMM a d'ailleurs été reconnue par la communauté des professionnels de santé au travers de l'*European academy of neurology* qui a recommandé QALSODY en traitement de première intention pour ces patients atteints de SLA-SOD1.

SLA-SOD1 est une maladie ultra rare, mortelle et d'une telle hétérogénéité qu'elle nécessite une prise en compte exhaustive des données disponibles incluant l'impact sur les neurofilaments et les données en vie réelle.

Il nous semble important de nous arrêter quelques instants sur la situation côté professionnels de santé et patients. Certes les patients ne représentent qu'une quarantaine de personnes aujourd'hui en France. Cependant, vous, comme nous, avez pu observer leur besoin de faire entendre leur voix dans le débat public ces dernières semaines. Pourquoi ? Parce que ces patients font face à une maladie mortelle sans traitement financé aujourd'hui. Depuis février 2022, ils ont à disposition QALSODY en accès compassionnel qui apporte les premières preuves de ralentissement de la maladie.

En toute bonne foi, nous sommes conscients que vous vous trouvez face à un dossier complexe avec une étude clinique de phase III randomisée dont le critère principal n'est pas concluant. Néanmoins, notre intention avec les experts aujourd'hui, c'est d'éclairer sur l'exhaustivité des données pour contribuer à prendre une décision éclairée. C'est la raison pour laquelle nous souhaitons revenir sur les éléments suivants relatifs à QALSODY.

QALSODY dispose d'un plan de développement clinique adapté à la taille de cette population et qui se poursuit. QALSODY a démontré une réduction des marqueurs biologiques SOD1 et neurofilaments qui sont une preuve d'un effet sur la neurodégénérescence. QALSODY dispose de données d'extension avec une médiane de suivi de plus de 3,4 ans, soit un recul sur 95 patients, et des données d'utilisation en vie réelle. Ce qui est intéressant, c'est que ces données confirment les résultats observés dans les essais cliniques avec une stabilisation des fonctions motrices.

L'ensemble de ces éléments qui vont vous être présentés par les experts va éclairer sur le besoin de disposer d'un accès équitable et pérenne à ces patients grâce à l'inscription dans la liste en sus. C'est la raison pour laquelle Biogen sollicite un SMR important et une ASMR IV pour QALSODY dans le traitement de la SLA-SOD1.

Je passe la main à Monsieur Bernard.

M. BERNARD.- Bonjour, je suis coordinateur du centre de référence de la SLA à Lyon. Je voulais vous rappeler que la SLA est, au même titre que les autres maladies neurodégénératives, une

maladie des protéines ou protéinopathie. La SLA a pour caractéristique d'avoir une certaine hétérogénéité sur le plan anatomopathologique. Alors que l'immense majorité des SLA sont associées à des anomalies de la protéine TDP43, pour ce qui nous intéresse aujourd'hui, seuls les patients avec une mutation du gène SOD1 ont des anomalies de la protéine SOD1, mais pas du tout de la protéine TDP43.

La physiopathologie implique un gain de fonction toxique de la protéine SOD1 qui acquiert des propriétés pro-agrégantes dites *prion-like*. Cette physiopathologie très spécifique implique un besoin de diminuer cette protéine et le tofersen est le seul médicament qui à la fois cible la protéine SOD1 et permet d'avoir un effet neuroprotecteur par une baisse des neurofilaments dont nous allons parler juste après.

Ces neurofilaments sont effectivement depuis ces dernières années le meilleur marqueur de survie dans la maladie. Les patients porteurs présymptomatiques ont un taux de neurofilaments normal. Un à deux ans avant le début des symptômes moteurs, on voit une ascension de ces neurofilaments pour ensuite constituer un plateau dont le seuil est un fort marqueur pronostique de survie. L'utilisation de ces neurofilaments est, ces dernières années, utilisée comme critère de jugement dans de plus en plus d'essais thérapeutiques, et est plus performante que l'ALSFRS, à tel point qu'elle permet de réduire la taille des participants dans les essais en cours.

Le programme de développement du tofersen est cohérent avec l'extrême rareté de la maladie. Je rappelle qu'il y a à peine un ou deux nouveaux diagnostics de SLA-SOD1 par mois en France. L'essai VALOR compte une centaine de patients. Si on avait voulu le faire en France, il aurait fallu quinze ou vingt ans pour le mener. On dispose de données d'extensions que nous avons vues en congrès récemment qui donnent enfin, et c'est très important, des effets sur la survie.

Concernant l'essai ATLAS, cet essai a recruté des patients présymptomatiques. Ces patients présymptomatiques sont suivis par un dosage mensuel des neurofilaments. Lorsque ces neurofilaments deviennent anormaux, ce qui signe ce qu'on appelle le stade de phénoconversion, ils sont inclus dans un essai en double aveugle. Cet essai est très important, mais ne permettra pas de répondre à la question de la pertinence de traiter les patients une fois les symptômes moteurs déjà installés.

Concernant le *design* de l'étude VALOR, je voulais appuyer sur un point très important. Il s'agit d'un essai contre placebo et pas contre riluzole, pour la bonne et simple raison que le riluzole n'a jamais été évalué dans cette population. Les essais initiaux du riluzole datent des années 1990-1991, alors que la découverte de la mutation SOD1 date de 1993. Il n'y a aucune idée si le riluzole est utile dans cette population et, anecdotiquement, dans les rares modèles animaux de SLA-SOD1, le riluzole est absolument inefficace.

Les données de l'étude VALOR sont marquées par certaines contraintes, en particulier l'énorme hétérogénéité des populations étudiées. Il y a, par exemple, plus de 200 mutations différentes du gène SOD1, avec chacun des cours évolutifs différents. Malheureusement, dans cette étude, par exemple, le taux de neurofilament n'était pas utilisé pour appairer les

patients dans le groupe tofersen et dans le groupe placebo. Dans cette étude, par exemple, le groupe tofersen avait un taux de neurofilament quasi à 20 % supérieur au groupe placebo.

Surtout, ces données de VALOR sont retrouvées en vie réelle en France, mais aussi dans d'autres pays européens. Sur les plus de 40 patients déjà traités, par exemple à titre personnel, j'ai 6 patients qui sont traités, je peux attester d'une excellente tolérance du médicament d'une observance parfaite des patients malgré les injections intrathécales répétées, et surtout une baisse très significative des neurofilaments de près de moitié voire de trois quarts, et une stabilité clinique des patients qui n'est pas du tout celle attendue dans l'histoire naturelle de la maladie.

Je cède maintenant la parole au Professeur Philippe Couratier qui va vous parler plus en détail de l'essai VALOR et des données en vie réelle.

M. COURATIER. - Bonjour à tous. Je suis PUPH au CHU à Limoges et je suis l'animateur de la filière nationale FILSLAN.

L'administration de tofersen est associée à une diminution rapide en quelques semaines du taux de protéines SOD1 dans le liquide céphalorachidien, ce qui traduit un engagement de sa cible thérapeutique. Le fait remarquable, c'est qu'outre l'engagement de la cible, on observe une réduction majeure du taux de chaînes (*inaudible 0.12.38 audio 10*) dès 28 semaines et à deux ans par rapport au taux initial. Fait important, la décroissance du taux de neurofilaments est rapide et continue au cours du temps. L'instauration retardée de six mois de l'ASO ne permet pas de revenir au taux observé en cas d'instauration précoce. Ainsi, la protéine SOD1 dans le LCR et le taux plasmatique de chaînes légères de neurofilaments ont été reconnus à la fois par l'EMA et la FDA.

Malgré l'absence de différences significatives sur le score ALSFRS-R à 28 semaines entre le groupe traité et le groupe placebo, la phase d'extension est intéressante parce qu'elle montre à deux ans une différence qui est considérée par les cliniciens comme cliniquement pertinente, à la fois sur le score ALSFRS-R, mais aussi sur la capacité vitale entre les patients qui sont traités dès l'inclusion et ceux qui sont traités à partir de la semaine 28. Ces critères cliniques sont convergents pour suggérer un effet neuroprotecteur. Dans tous les cas, il faut savoir que les décroissances de ces deux scores cliniques divergent de ce qui est classiquement admis pour une SLA classique. À deux ans, la perte du score ALSFRS-R devrait être comprise entre 12 et 24 points et la perte de pourcentage sur la capacité vitale proche de 60.

L'instauration précoce de tofersen suggère un impact sur la survie sur cette courbe de Kaplan-Meier qui est d'autant plus marquée, si on compare les données de survie, à celles de la même population qui ne serait pas traitée par ASO. À deux ans, la probabilité de survie dans le groupe traité précocement est de plus de 80 % contre moins de 70 % si les patients ne sont pas traités.

Le profil de tolérance de tofersen est considéré comme acceptable dans les études cliniques, mais également en vie réelle au regard de la gravité de la maladie. Si la majorité des événements indésirables sont en lien avec le mode d'administration intrathécale, ils sont considérés comme bénins. Les événements indésirables qui ont été rapportés dans les études,

mais également en vie réelle, comme les quelques cas de myélite et d'hypertension intracrânienne, ont tous été gérés sans laisser de séquelles.

Je me permets de revenir sur un point qui paraît majeur, et qui ne l'était pas en 2015-2016, c'est le caractère pronostique du taux de neurofilaments sur la survie et la progression de la maladie. Une méta-analyse publiée dans le *Genes* en 2024 montre que plus le taux de neurofilaments est élevé, plus la survie est courte, avec un *hazard ratio* qui est proche de 2,5. Fait intéressant également, c'est que le taux de neurofilaments est également corrélé à l'évolution du score ALSFRS-R et à l'évolution de la dégradation motrice.

Ici, quelques données sur les données en vie réelle en France qui confirment la réduction rapide du taux de neurofilaments, qui se maintient et se poursuit jusqu'à 18 mois. Sur le graphe de droite, vous pouvez voir la stabilisation du score ALSFRS-R et cette stabilité de ce score est très différente de l'histoire naturelle de la maladie SLA-SOD1. De plus, notre expérience montre que malgré l'injection intrathécale, l'observance est excellente.

En conclusion, la SLA-SOD1, il faut vraiment parler de ce sous-type de SLA, est une maladie grave et évolutive dont le traitement doit être considéré comme une urgence. Je pourrais argumenter là-dessus. Plus on traitera tôt, plus le bénéfice sera important.

QALSODY a obtenu une AMM européenne et un accès qui est déjà possible dans certains pays européens. Les données d'extension suggèrent un effet sur la survie. Un impact est démontré sur le taux de neurofilaments qui est la preuve d'un effet neuroprotecteur. L'accès compassionnel en France est réclamé par les patients, mais également par tous les neurologues dont je me fais le porte-parole en tant qu'animateur de la filière maladie rare FILSLAN. L'utilisation est parfaitement bien encadrée en pratique clinique et nous organisons au sein de la filière des RCP mensuelles qui permettent de poser à la fois les indications de QALSODY, mais également de gérer éventuellement les effets indésirables. C'est actuellement la seule thérapie innovante dans la SLA-SOD1 qui est capable de montrer à la fois un effet sur la fonction motrice et la survie.

M^{me} WILMET. En conclusion, comme les experts l'ont démontré, les neurofilaments constituent un biomarqueur pronostique sur les neurodégénérescences. L'efficacité du tofersen sur les biomarqueurs SOD1 et neurofilaments a été reconnue également, par la FDA et l'EMA. En France, les données en vie réelle confirment les données positives sur ces neurofilaments et sur la fonction motrice, avec un suivi de 18 mois.

Tous ces éléments devront vous permettre d'avoir une décision plus éclairée sur le fait que seul l'accès à la liste en sus permet un accès équitable et pérenne à la quarantaine de patients annuels disposant de la mutation SOD1 et qui peuvent bénéficier aujourd'hui de QALSODY.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci beaucoup à tous les trois pour le respect notamment du *timing*, c'est important pour qu'on puisse discuter après. Juste une précision pour Monsieur Couratier. Vous parliez de l'accès compassionnel demandé par les patients et les médecins. Là, on est dans le droit commun, on n'est pas dans la discussion d'un accès compassionnel. Mais je comprends les arguments.

Ceci dit, je donne la parole à la CT, avec d'abord Michel Clanet.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de vos présentations qui étaient tout à fait claires. Nous sommes bien conscients effectivement que nous avons affaire à un essai thérapeutique dans lequel le critère principal et le critère majeur clinique n'est pas atteint. Il y a des effets mécanistiques qui sont effectivement suggérés. Mais les neurofilaments en tant que critères de substitution complètement validés ne sont pas encore démontrés, probablement parce que cet essai thérapeutique a été peut-être conçu de façon un peu trop restreinte sur le plan de la durée et d'autres aspects en particulier.

J'aurais simplement deux questions à poser, puis mes collègues vous interrogeront également. La première concerne le riluzole. Maintenant que l'on a les marqueurs, les neurofilaments, le riluzole a-t-il un impact dans les études, même en dehors de la SLA-SOD1, sur les neurofilaments ? Peut-on considérer effectivement qu'il y a un effet neuroprotecteur développé par ce médicament ?

Ma deuxième question s'adresse à Philippe Couratier. On a parlé un peu des effets indésirables. Il y a tout de même des myélites inflammatoires assez importantes et des radiculites. Quel en est le mécanisme ? Quelle en est la gravité dans le contexte de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique ?

M. COURATIER.- Sur la première question, il y a plusieurs études. Un article a été publié par les collègues de Montpellier qui ont étudié la variation du taux de neurofilaments sous riluzole. Il n'est pas montré que l'effet du riluzole puisse être expliqué par une réduction du taux de neurofilaments. C'est-à-dire que le riluzole ne fait pas bouger le taux de neurofilament. Cela soulève d'ailleurs des questions sur le mécanisme d'action sur la survie de cette molécule, et probablement que c'est peut-être un effet sur la fonction respiratoire.

Concernant les cas de myélites observés qui surviennent avec une fréquence d'environ 1 pour 30, ils ont tous évidemment conduit à l'arrêt de l'ASO. Sur le mécanisme, j'avoue que je ne suis pas un spécialiste de l'inflammation, mais on peut penser qu'il y a un mécanisme qui est peut-être médié par un phénomène inflammatoire indépendant de l'injection intrathécale, c'est-à-dire qu'il se produit un mécanisme autre. Tout ce que l'on peut vous dire, c'est que la gestion des cas de myélites n'a laissé aucune séquelle. J'ai eu une patiente qui a eu une myélite et qui a été totalement résolutive sous traitement après arrêt de la molécule.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Clara Locher.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Bonjour, merci. Déjà, il est important de souligner l'effort qui a été fait de mener un essai clinique dans une maladie extrêmement rare, représentant 2 à 3 % des patients atteints de SLA. Pour autant, nous sommes franchement déçus, car pour qu'un essai soit interprétable, il doit respecter une démarche hypothético-déductive. Là, nous n'en avons pas discuté, mais il y a eu énormément d'amendements dans cette étude.

Ensuite, il faut respecter le risque d'inflation du risque alpha. Ce n'est pas le cas, car au final, nous sommes en train de discuter des critères qui arrivent derrière un critère négatif.

Enfin, il y a toute la problématique autour de la pertinence clinique. Là, nous sommes bien embêtés, parce que même s'il y a un mécanisme d'action et que c'est un critère pronostic, pour autant la survie n'est pas validée et on n'a rien pour s'assurer qu'on aura un effet cliniquement pertinent sur un critère clinique.

Ma principale question est : pourquoi ne pas avoir respecté les recommandations de l'EMA qui, dès les phases d'entretien précoce, suggéraient que l'étude VALOR soit beaucoup plus longue et qu'elle ne soit pas ouverte au bout de six mois, mais beaucoup plus tardivement, justement pour pouvoir essayer de mesurer l'efficacité clinique à beaucoup plus long terme ?

Là, on a l'impression que le fait d'avoir ouvert l'étude très précocement en switchant les patients placebo vers le traitement nous met dans une situation d'incertitude complète avec un résultat négatif sur le critère qui nous intéresse, à savoir un critère cliniquement pertinent.

M^{me} WILMET. - Juste pour rappel, c'est tout de même une maladie mortelle rapidement et il y avait une question d'éthique aussi sur la durée de traitement.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT. - Il n'y a pas d'éthique tant qu'on n'a pas prouvé le bénéfice. C'est-à-dire que tant qu'on est dans l'incertitude quant au bénéfice, on ne peut pas parler d'éthique, on ne sait pas si les traitements fonctionnent. On ne peut pas dire qu'il y a un problème éthique à ne pas traiter les patients parce que, de toute façon, on ne sait pas encore si le traitement marche. Il vaut mieux répondre à la question de savoir si le traitement fonctionne avant de vouloir switcher et de se retrouver dans la situation où on a une incertitude quant au bénéfice.

M^{me} WILMET. - On est tout de même sur une maladie où les patients décèdent rapidement, vous êtes tous d'accord. C'est donc un critère qu'il faut prendre en compte dans le design des études. Monsieur Couratier va procéder à une clarification.

M. COURATIER. - Pour vous éclairer, vous voyez bien qu'il y a une évolution des concepts au cours du temps. Le caractère pronostique du taux de neurofilament n'était pas quelque chose d'aussi clair en 2015 et 2016.

De manière initiale, l'étude a débuté dans les centres américains, comme beaucoup d'essais multicentriques. Les Américains ont une mutation assez particulière, qui est l'A5V, qu'on retrouve d'ailleurs très peu en Europe. Il y a un effet ancestral de ces mutations, avec un pronostic extrêmement sévère, puisque la médiane de survie est entre neuf et douze mois. Cela peut poser une question éthique aux cliniciens de dire qu'on va faire une étude randomisée contre placebo pendant douze mois.

Sauf qu'il s'est trouvé que si on voulait avoir un N un peu plus grand, on a élargi l'étude aux différents centres, en particulier en Europe. On a donc inclus des patients avec des évolutivités un peu différentes. C'est probablement une des raisons qui peut expliquer la différence qu'il peut y avoir entre des résultats à six mois et des résultats que l'on observe dans la phase d'extension et en vie réelle.

Si on interroge les patients, si vous interrogez les cliniciens, je peux vous dire que cela fait 30 ans que je fais de la SLA, cela fait 30 ans que je n'ai que des essais négatifs, c'est la première marche qu'on arrive à faire dans le traitement de cette maladie. Nous sommes persuadés qu'il y a un véritable effet et si les patients n'avaient pas un effet symptomatique sur la stabilisation de leur fonction motrice, ils refuseraient de réaliser tous les mois une injection intrathécale.

Je suis d'accord, c'est compliqué puisqu'on est pris entre ce critère de jugement principal qui est négatif à six mois dans l'étude VALOR, et en même temps, il y a tout de même tous les critères qui vont dans le bon sens. Même aujourd'hui, et Émilien pourra le redire, des articles ont montré, et c'est dans le dossier, que si on regardait la survie des A5V par rapport à l'histoire naturelle de la maladie, on a pratiquement un doublement de la survie.

M. BERNARD.- Il faudrait examiner mutation par mutation, ce qui est très difficile. Actuellement, nous disposons d'un plus grand nombre de données sur les mutations A5V, et il semble y avoir un réel effet sur la survie.

M. COURATIER.- C'est là où c'est compliqué : chaque groupe de patients avec chaque mutation a en fin de compte une histoire naturelle qui est un peu différente d'un autre type de mutation.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Normalement, cela s'équilibre entre les deux groupes. C'est quelque chose qui devrait être gommé par la randomisation, étant donné qu'on est dans un essai randomisé.

M. COURATIER.- Sauf que, quand vous regardez le taux de neurofilaments, il est plus élevé dans le groupe QALSODY que dans le groupe placebo. Cela veut tout de même dire que, par manque de chance, on a inclus des patients qui étaient potentiellement plus graves dans le groupe traité par rapport au groupe placebo. Effectivement, la durée de six mois n'est pas suffisante pour montrer cet effet.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est ça qui est désolant. On aurait voulu une étude un peu plus longue pour voir ce qui se passait sur les critères cliniquement pertinents et ne pas se retrouver dans cette situation d'incertitude.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Patrick Niaudet.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je vais revenir sur les données en vie réelle. Vous avez montré qu'avec un suivi de 18 mois, vous aviez une stabilisation de la fonction motrice. Dans l'étude VALOR, cela s'arrête à six mois. Mais n'avons-nous pas de données sur la fonction motrice dans le groupe contrôle et de savoir comment cela évolue dans les six premiers mois ?

M. BERNARD.- Sur l'échelle ALSFRS-R ? Si, nous avons les données à six mois. Après le problème, c'est que les patients ont été invités à entrer dans la phase d'extension. De ce fait, nous avons les données des patients traités à partir de six mois.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Cela veut dire qu'on n'aura jamais la réponse.

M^{me} WILMET.- C'est ce que nous vous avons présenté tout à l'heure, dans les données d'extension.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Dans les données d'extension, ils sont tous traités. Le problème, c'est que si vous voulez avoir une différence, il faut montrer que par rapport au placebo, il y a un avantage.

M. COURATIER.- On est d'accord. Le *design* de l'étude a été conçu comme cela. À six mois, tous les patients se sont vus proposer une phase d'extension. Évidemment, avec une maladie aussi grave, (*inaudible 0.30.43*). Oui, là je ne peux pas répondre à la question, après on pourrait vous dire par rapport à une cohorte historique.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Que donne la cohorte historique ?

M. COURATIER.- Si on compare sur la survie, il est clair que si vous prenez le sous-groupe des A5V, la survie est multipliée par deux chez les gens qui sont traités par rapport à ceux qui ne le sont pas. On peut dire que c'est à epsilon, mais on passe d'une durée de survie de 9 à 10 mois à 17 mois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Je suis désolé, je suis obligé d'interrompre la discussion par équité vis-à-vis des autres industriels. Je vous remercie beaucoup pour votre présentation très complète et vos réponses à nos questions. Merci et bonne journée. Au revoir.

(Élodie Wilmet, le Dr Emilien Bernard, le Dr Philippe Couratier et Béatrice Baciotti quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Désolé pour ceux qui avaient la main levée, à distance il y avait Pierre et Hugues, mais on peut continuer la discussion maintenant. On n'a pas de limitation. Simplement, je devrais vous laisser à 15 heures, j'espère qu'on aura fini avant.

Pierre, tu maintiens la main ou pas ?

M. Le Dr ATTALI, membre de la CT.- Oui, volontiers. Je voulais juste poser une question sur le score principal. Si j'ai bien lu, il contient 12 items avec une cotation de 0 à 4. Je voulais savoir si au sein de ce score, il y avait une tendance favorable tout de même. Y avait-il des items plus ou moins importants ? Cela allait-il dans le sens favorable par rapport aux neurofilaments ? Y avait-il une répartition un peu équivalente ? Cela pouvait-il être un élément de plus dans la réflexion ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Michel, tu as des éléments de réponse ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je peux répondre, parce que c'est un critère composite, mais ils ne nous ont pas détaillé les composants. C'était une des critiques qu'on avait faites, puisque c'est un critère composite, comme vous l'avez dit, avec 12 fonctions cotées chacune de 0 à 4 sur quatre domaines très différents et on n'a pas l'information.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- C'est un score qui prend en compte les aspects particuliers de la sclérose latérale amyotrophique, puisque les symptômes peuvent être topographiquement situés soit au niveau bulbaire, soit au niveau des membres supérieurs, soit au niveau des membres inférieurs, ventilation, déglutition. Par conséquent, chacun de ces sous-scores évalue les aspects topographiques de l'atteinte neurologique.

Une intervenante.- Le score global pourrait être manqué alors qu'il y aurait une efficacité dans des sous-scores ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Globalement, il varie de 1 point sur un total de 48 en moyenne.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Comme cela a été dit longuement, nous sommes face à une incertitude avec une efficacité sur un critère biologique d'intérêt, même s'il ne s'agit pas d'un marqueur, d'un véritable *surrogate*. Nous avons l'impression clinique, selon des experts, que la maladie pourrait être stabilisée, alors même qu'il n'y a pas de démonstration de ce bénéfice dans un essai.

Ma question est : les éléments que nous attendons encore peuvent-ils répondre à cette incertitude ? Notamment, la phase III dans les phases précoces, si elle était positive, pourrait-elle être un argument supplémentaire pour valider l'intérêt de ce médicament, y compris en phase tardive ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- L'étude en phase précoce ne s'adresse pas tout à fait aux mêmes malades, comme l'a très bien précisé Philippe Couratier. S'il y a un effet favorable dans cette population, cela voudra simplement dire qu'il est très vraisemblable que l'effet mécanistique joue ensuite un rôle sur l'évolution clinique de la maladie. Ce ne sont pas exactement les mêmes malades que nous avons dans cette étude.

Deuxièmement, il a bien mentionné l'hétérogénéité qu'il y avait dans les formes génétiques différentes. Pour pouvoir avoir une comparaison de qualité, il faudrait qu'effectivement ils puissent faire cette étude dans le sous-groupe, par exemple, des maladies graves et de la mutation qu'il a précisée. Je ne sais pas si cela peut être fait.

Les études observationnelles telles qu'elles sont proposées maintenant ne sont pas comparatives. Comme il y a une grande hétérogénéité, je le disais tout à l'heure, c'est peut-être après cinq ou six ans qu'on pourra voir dans les études observationnelles que cela bouge un peu sur l'histoire clinique.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ceci dit, un peu par analogie avec les phases I, II et III en cancérologie, si le bénéfice est un jour démontré en phase précoce, tous les patients seront traités en phase précoce. Malheureusement, du fait de l'espérance de vie de ces patients, pour les phases tardives, il y aura une attrition très rapide et le problème ne se posera plus.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- C'est différent tout de même. Ce sont des patients dont on sait qu'ils ont la mutation, alors que tu as tout de même des patients que tu peux découvrir aux premiers symptômes.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est juste.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il y a un autre point qui est peu méthodologique, j'en conviens, mais si on s'en tient aux données de vie réelle et dans la lignée de ce que vient de dire Hugues, il y a tout de même des patients qui, avec le temps et de nombreuses années, ont été stabilisés. C'est une situation qu'on ne peut pas revendiquer avant, hors traitement, étant donné la gravité spécifique de cette mutation. Il me semble qu'on peut donner du poids à cet élément purement observationnel, même s'il ne concerne que quelques patients. Il nous a montré la courbe individuelle de tous les patients au fil du temps dans l'étude observationnelle. Je comprends que les patients fondent un espoir là-dessus. Cela s'ajoute complètement aux données biologiques, évidemment. Cette courbe est assez impressionnante. Il y a des patients qui restent stables, or c'est une maladie où la stabilité n'existe pas.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- On aimerait tout de même voir le même type de courbe dans l'évolution naturelle de la maladie aujourd'hui. En effet, cette courbe va jusqu'à 18 mois, on aimerait au moins un contrôle externe de qualité.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. C'est pour cela que j'ai émis de grandes réserves méthodologiques. Dans une maladie dont on connaît la gravité, surtout avec cette mutation et dans ce qu'on lit de l'évolutivité, le fait qu'on ait des patients stabilisés comme cela est tout de même impressionnant. C'est purement observationnel, j'en conviens, mais j'ai été impressionné par cette courbe.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. Pour revenir sur ce que l'on pouvait leur demander, pourquoi ne nous ont-ils pas produit au moins une comparaison indirecte avec des données historiques ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord. Cela n'enlève rien aux critiques méthodologiques.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce ne sont pas simplement des critiques, c'est juste pourasseoir un peu mieux et diminuer l'incertitude. Tu nous dis que ces malades ont une forme particulière et que l'on ne s'attend pas à les voir stabilisés. Je ne suis pas certaine de cela.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est ce que je leur ai demandé et ils n'ont pas répondu.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourtant, si cela existe depuis longtemps et que l'autre traitement n'agit pas, on a des données.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ils ont donné un avis d'expert, c'est tout, cela ne va pas au-delà. Je suis entièrement d'accord. Cela n'a pas de valeur scientifique, évidemment.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Il y a 20 ans d'essais cliniques ratés. C'est ce qui était dit. Cela veut dire qu'on a tout de même certainement énormément de données de patients qui ont été traités par placebo et qui n'arrivent pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne suis pas sûr.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Attention, ce ne sont pas des SOD1.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne savait pas rechercher les mutations à l'époque, donc on n'a pas pu faire de stratification qui permette de répondre. C'est une donnée récente. J'ai regardé de mon côté l'évolution des SOD1 est gravissime. Vous avez regardé cela aussi. Ils sont plus graves que les autres. Étant donné cet élément, quand je vois cette courbe, même si je suis d'accord, Mathieu n'est que sur 18 mois, quand tu es patient avec SMA, que tu passes 18 mois stables, ce n'est tout de même pas négligeable.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- La plupart s'arrêtent entre six et douze mois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais il y en a. Justement, il y en a qui vont au-delà. C'est bien ceux-là dont je parle.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Comment expliques-tu alors qu'il n'y avait pas de différence sur cette même période avec le bras placebo ? C'est ça aussi le problème.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est la moyenne.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- C'est à six mois, l'étude.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- D'accord, mais là aussi. Quand je vous écoute, de trouve que c'est contradictoire. D'un côté, vous dites que c'est très grave, ils meurent tout de suite, ça va très vite. Mais si ça va très vite, ça ne va pas si vite que ça, puisqu'au bout de six mois, il n'y a pas de différence avec le bras placebo.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais parce qu'on exclut les extrêmes.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Les neurofilaments commencent à baisser à trois mois.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne tient pas compte des extrêmes, Sylvie, dans cette situation. Là, les cas dont on parle, ce sont les extrêmes de la moyenne ou de la médiane. Ce sont les valeurs extrêmes des données qu'on peut avoir à six mois, les patients qui sont sur ce même graphe. Il est tout à fait possible que tu aies une même moyenne, mais que tu aies des extrêmes totalement différents, et c'est de ceux-là dont je parle.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si on essaie de prendre la moyenne, globalement, ça a l'air d'être en faveur d'une stabilisation, comme tu dis. Je ne comprends pas ta remarque. Ce qui me gêne beaucoup, c'est pourquoi il y a une dissociation entre ce que vous dites sur les neurofilaments et la stabilisation de la fonction motrice. Je ne vois pas pourquoi il faut attendre aussi longtemps ? Vous trouvez-vous que sur cette figure, normalement, l'histoire naturelle n'aurait pas conduit à la même figure ? C'est ce que vous dites. Vous dites que dans

cette maladie, l'évolution de ce score devrait être une décroissance rapide. Si tel est le cas, comme c'est le critère de jugement principal, on aurait dû le voir. Je vous rappelle tout de même que le degré de signification sur la moyenne de l'ALFSR à 28 semaines, c'est p égale 0,97. On est loin du signal.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Sylvie, les neurofilaments commencent à baisser au bout de trois mois. Il y a un effet d'inertie par rapport à l'évolution clinique. Encore une fois, les six mois ne sont pas suffisants pour identifier ou avoir un élément clinique. On aurait peut-être pu le voir à un an, mais on pourra discuter éternellement sur le sujet.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En regardant la diapositive 15, ne dis pas que tu as une démonstration du fait que c'est stabilisé, alors que normalement...

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je n'ai rien dit sur la diapositive 15 et je me tairai sur la diapositive 15.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est moi qui l'ai dit. Ne nous mélange pas tous les deux.

Jean-Christophe.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- Je voulais parler comme clinicien, je pense que vous l'avez tous rencontré, quand il y a un médicament qui a une vraie rupture quant à sa quantité d'effets comparativement à ce qu'il y avait, cliniquement, ça se voit. Ça se voit très fort. Il ne faut pas mettre 100 patients ou 30 patients dans des essais pour voir des différences statistiquement significatives, surtout quand on utilise une donnée continue. Je ne sais pas ce qu'en pensent les cliniciens, mais l'épidémiologie est complètement changée. Vous mettez des cortico (*inaudible 0.43.55 audio 10*), des traitements correcteurs dans la mucoviscidose. C'est spectaculaire.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Jean-Christophe, les cliniciens, tu les as entendus.

M. Le Pr LEGA, membre de la CT.- On devrait avoir des données très rapidement montrant une modification profonde de l'épidémiologie, mais attendons les données et qu'elles soient analysées correctement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Patricia.

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- J'ai bien compris l'intérêt théorique d'un traitement présymptomatique et j'avais une question, justement. Puisque le score ALSFRS-R moyen des deux groupes était de 37, cela représente-t-il un score élevé de patients qui étaient graves ? Que représente 37 sur 48 ? Cela permettrait peut-être d'expliquer que chez ces patients, c'était peut-être moins facile d'avoir une preuve.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Une cheffe de projet a-t-elle un élément de réponse ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je ne suis pas certaine d'avoir précisé les seuils de gravité. L'expert l'a-t-il mentionné ? Nous allons vérifier.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils avaient tout de même sélectionné comme population principale les progresseurs rapides. Pour moi, cela veut dire qu'ils s'attendaient à ce que ce taux sur ALSFRS soit modifié. Ils se sont concentrés sur une population où la progression était rapide.

M^{me} le Dr ETIENNE, membre de la CT.- C'était justement pour me le représenter, si c'était peut-être un élément de réponse aux questions qu'on se pose, puisqu'ils s'intéressent particulièrement au stade pré-symptomatique qu'on pourrait dépister vu le mode de fonctionnement. Là, 37 est-il plutôt très évolué par rapport à la moyenne ? C'est toujours difficile dans ces scores de se rendre compte, mais c'est vrai que sur 48, ça a plutôt l'impression que c'est élevé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je voulais revenir sur ce qu'il nous reste des données. On a vu des données convaincantes sur l'aspect pronostic du dosage des neurofilaments. Néanmoins, ce n'est pas parce que c'est pronostic que c'est un *surrogate* de l'efficacité du traitement. Ce n'est pas parce que les maladies sont plus graves quand les neurofilaments sont élevés au moment du diagnostic que le fait de les faire baisser va être corrélé à une évolution différente de la maladie.

D'ailleurs, sur la diapositive où on montre les trajectoires à la fois des neurofilaments et des fonctions motrices, où je crois qu'on peut identifier les malades puisqu'ils sont représentés par des petites couleurs différentes, on voit bien qu'il y a des évolutions particulières qui ne vont pas du tout dans le sens d'une *surrogatie* entre l'évolution du taux de neurofilaments et du score moteur.

Je suis très circonspect sur l'utilisation de ce critère qui n'était pas considéré comme un critère de jugement dans l'étude initialement. Pourtant, c'est finalement tout ce qu'il nous reste pour pouvoir évaluer le dossier. Attention, pronostic ne veut pas forcément dire *surrogate*.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne donnerai pas la parole à tout le monde, je m'arrêterai à Muriel. Il reste Fatiha, Clara et Muriel. Après, on arrêtera. Fatiha.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- Je voulais réagir par rapport à la diapositive 15 qui me conforte dans le fait de dire, d'un point de vue patient, que si en modulation, il n'y avait pas un résultat positif, aussi minime puisse-t-il être, ils refuseraient le geste invasif que peut représenter l'injection intrathécale.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est un argument de vécu. Clara.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la diapositive 12 présentée par le laboratoire où il suggère que l'instauration précoce du traitement a un impact sur la survie. Forcément, si on traite des patients plus tôt, ils meurent moins vite. Ça fait partie de l'histoire naturelle de la maladie, et ça ne peut absolument pas être imputé au traitement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il me semble que ce n'était pas sur la survie, mais que c'était sur le score.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Non, c'est sur la survie. Sur la diapositive 12, il nous montre une courbe de Kaplan-Meier avec trois groupes, selon que le traitement a été instauré précocement ou tardivement. Ceux chez qui on l'instaure tardivement meurent plus vite.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Sur la précédente, c'est sur le score qu'on a une différence.

M^{me} le Dr LOCHER, membre de la CT.- Oui, mais il n'y a pas de tardif versus précoce. En tout cas sur la diapositive 12, ce n'est absolument pas imputable au traitement avec des données comme ça. Ça doit être vraiment uniquement l'histoire naturelle de la maladie qui fait que si on est pris en charge plus tard, on meurt plus vite, même sans prise en charge.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Muriel.

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT.- J'ai une question qui est plus technique. Puisque ce gène SOD a été découvert en 1993 et qu'il y a forcément des cohortes de patients, peut-on différer notre décision d'aujourd'hui en demandant la production de ces courbes complémentaires de progression pour les comparer à celle qu'on a là, puisqu'on a des données très faibles de toute façon ? Est-ce une possibilité que l'on a ou pas ?

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Aujourd'hui, vous évaluez avec les données disponibles à ce jour. Le laboratoire pourra déposer les nouvelles données cliniques lorsqu'il les aura et solliciter une réévaluation à ce moment-là.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est vraiment un dossier difficile. Pour autant, on n'a pas d'autres éléments pour argumenter davantage. Malheureusement, on n'en aura pas avec le temps puisqu'il n'y a pas de plan de développement qui permettra a priori, de répondre à nos questions. Je propose qu'on passe au vote.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Si on dit non, cela va les encourager, justement.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas. Non, on ne peut pas dire ça.

M. le Dr BLONDEL, membre de la CT.- On peut demander des EPI, non ?

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Le médicament est utilisé dans d'autres pays. On ne l'aura pas.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On peut demander des EPI, bien sûr. Je suis d'accord avec toi. Mais je le propose, mais si on le prend.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Si on le prend, bien entendu.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le vote précédent était un SMRI. Que fait-on ? On vote maintien ou pas maintien ensuite, on revotera.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 12 voix pour le maintien et 10 voix contre le maintien.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Maintien du SMRI.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'exactitude du terme suivant :

survie9

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