



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 29 janvier 2025

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

Commission de Transparence

Examen - Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données -
VOXZOGO 0,4 - 0,56 - 1,2 mg (TT de l'achondroplasie âgés de 2 ans et
+) (vosoritide) - (CT-20652)
Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg
(Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

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 - Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données - VOXZOGO 0,4 - 0,56 - 1,2 mg (TT de l'achondroplasie âgés de 2 ans et +) (vosoritide) - (CT-20652)

Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg (Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On a une pause, normalement. Je suis d'avis de la sauter, mais si vous voulez, on peut voter pour savoir si on maintient ou pas la pause. Décision présidentielle : on saute la pause, on a trop de retard, d'autant que l'expert suivant est pris par le temps. On fait rentrer les experts.

(Marc Nicolino et Dr Marjolaine Willems rejoignent la séance)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- C'est fait. Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer le Docteur Willems et le Professeur Nicolino en situation de conflit d'intérêts.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Madame Willems. Bonjour Marc. Désolé pour ce petit retard. Merci de vous joindre à nous pour l'évaluation et la réévaluation de VOXZOGO qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on vous donnera la parole à tous les deux. Ensuite, on aura l'expertise méthodo du Professeur Sylvie Chevret.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous examinez la spécialité VOXZOGO dans le cadre de deux motifs, à savoir d'une part la réévaluation à la demande de la commission chez les patients de 2 ans et plus, et d'autre part une demande d'inscription dans l'extension d'indication chez les patients plus jeunes, à savoir les patients âgés de 4 mois à 2 ans.

Pour rappel, très brièvement, parce que ce sera redit par les experts, il s'agit d'une spécialité à base de vosoritide qui est un peptide natriurétique de type C modifié. C'est un traitement qui s'administre en injection sous-cutanée quotidienne. L'indication de l'AMM actualisée depuis l'extension d'indication est désormais : le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 4 mois et plus dont les épiphyses ne sont pas soudées.

Comme je le disais précédemment, pour rappel, chez les patients de 2 ans et plus, il s'agit d'une réévaluation, puisque ce médicament est déjà inscrit et remboursé dans cette population, et chez les patients âgés de 4 mois à moins de 2 ans, il s'agit d'une demande d'inscription.

S'agissant des revendications du laboratoire. Dans le cadre de la réévaluation, le laboratoire souhaite le maintien des conclusions précédentes de la commission, à savoir un SMR important et une ASMR III. Dans le cadre de la demande d'extension d'inscription dans la population de

Commission de Transparence

Examen - Nouvel examen suite au dépôt de nouvelles données -
VOXZOGO 0,4 - 0,56 - 1,2 mg (TT de l'achondroplasie âgés de 2 ans et
+) (vosoritide) - (CT-20652)

Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg
(Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

moins de 2 ans, le laboratoire souhaite un alignement, à savoir les mêmes conclusions : SMR important et ASMR III, mais cette fois-ci avec un ISP qui n'avait pas été reconnu lors de l'examen initial.

La stratégie thérapeutique, je laisserai les experts cliniciens vous la présenter.

Tout d'abord, un bref rappel de l'évaluation initiale de 2021, qui avait porté sur la population des enfants âgés de 2 ans et plus. À l'époque, les données déposées se basaient sur deux études distinctes. L'une, chez les patients de 5 ans et plus : c'était l'étude 301, une étude de phase III, contrôlée versus placebo, accompagnée d'une phase d'extension en ouvert. Dans cette étude, il avait été démontré la supériorité du vosoritide versus placebo à 52 semaines sur deux critères : la vitesse de croissance annualisée et sur le Z-score de la taille. Les données préliminaires de l'étude d'extension suggéraient un maintien de l'effet à 2 ans.

Il avait également été déposé les données préliminaires de l'étude 206, contrôlée également versus placebo, chez les patients âgés de 2 à 5 ans. On disposait à l'époque uniquement de données descriptives sur quatre patients sentinelles, à savoir les quatre premiers patients qui ont reçu le traitement avant que soient randomisés d'autres patients. Ces données suggéraient un effet positif à 52 semaines sur le Z-score de la taille. À noter qu'à l'époque, l'AMM dans cette sous-population des 2 à 5 ans avait été notamment soutenue par l'extrapolation des données chez les patients plus âgés, tout en soulignant l'intérêt à traiter cette maladie le plus précocement possible. Dans le cadre de l'AMM, l'EMA avait demandé au laboratoire également de soumettre les résultats finaux de l'étude 111-206 pour confirmer le bénéfice dans cette sous-population.

Les données déposées à l'époque montraient un profil de tolérance globalement satisfaisant, notamment marqué par des réactions au site d'injection, des vomissements et des baisses de la pression artérielle. La commission avait également pris en compte le fait qu'il y avait un intérêt à traiter cette maladie le plus précocement possible, ce qui sera abordé par les experts cliniciens.

Cela avait conduit la commission à voter un SMR important, une ASMR III, l'absence d'ISP. Elle avait demandé à être destinataire des résultats finaux de l'étude 111-206. C'est ce que le laboratoire a déposé dans le cadre de ces demandes. Les deux demandes, que ce soit l'inscription ou la réévaluation, reposent globalement sur les mêmes données qui sont celles de l'étude 206 pour laquelle on dispose désormais des résultats finaux.

Pour rappel, c'est une étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, qui a inclus des patients de moins de 5 ans, qui avait été répartie en trois cohortes d'âges. La cohorte 1, c'était les patients de 2 à 5 ans, les patients les plus âgés. Ces données vont concerner la réévaluation. Ensuite, il y avait deux autres cohortes, les cohortes 2 et 3, pour les patients de 4 mois à 2 ans. Ces données vont concerner la demande d'inscription dans l'extension d'AMM.

Il a également été fourni dans le cadre de ces demandes les données issues de l'étude d'extension 208, qui par nature est une étude non comparative, en ouvert. Le laboratoire a également fourni

des analyses comparatives à long terme en prenant en compte les données des études 206-208 qui ont été comparées à des données issues de cohortes externes non traitées.

Ont également été déposées, mais c'est uniquement pour les patients de plus de 5 ans, des nouvelles données à plus long terme de l'étude d'extension 302. C'est l'étude d'extension de l'étude pivot chez les plus de 5 ans, ainsi que le rapport final de l'accès précoce post-AMM.

Je commence par vous présenter les principaux résultats de l'étude contrôlée versus placebo, l'étude 206. Tout d'abord, dans la cohorte 1 qui avait randomisé 31 patients au total, les patients étaient âgés de 2 à 5 ans, pour rappel. S'agissant du résultat sur le critère principal de jugement, qui était la variation du Z-score de la taille à 52 semaines, la différence entre les groupes s'est avérée non significative.

Dans les cohortes 2 et 3 des patients les plus âgés, là encore, les différences se sont révélées non significatives, en notant qu'une analyse complémentaire a été conduite à la demande de l'EMA pour regrouper les données de ces deux cohortes d'âges. Cette analyse s'est révélée non significative. Une analyse complémentaire a également été conduite sur la population totale, à savoir l'ensemble des trois cohortes, et là encore sur la population face randomisée, qui est celle d'intérêt, la différence versus placebo s'est avérée non significative, mais Sylvie y reviendra.

S'agissant des principaux critères secondaires d'ICLEI, le protocole en prévoyait trois. Dans la population des 2 à 5 ans qui concerne le dossier de réévaluation, sur les trois critères prévus au protocole, la différence s'est avérée statistiquement significative uniquement sur le critère vitesse de croissance annualisée et non significative sur les deux autres, à savoir la taille en position debout et le ratio des membres supérieur et inférieur du corps. Dans les deux autres cohortes qui concernent le nombre d'inscriptions, les différences se sont révélées non significatives dans les cohortes 2, 3 et 2 et 3 groupées sur ces trois critères. On notera que dans l'analyse portant sur la population totale, comme certainement portée par la cohorte des patients les plus âgés, une différence significative a été mise en évidence uniquement pour la vitesse de croissance annualisée et pas sur les deux autres critères.

S'agissant maintenant de l'étude 208 de suivi, comme toute étude de suivi, c'est une étude non comparative et en ouvert. Dans les éléments importants, on peut noter que dans la cohorte des patients les plus âgés de 2 à 5 ans, 25 % des patients qui, à la tête de gel de la base, avaient arrêté définitivement l'étude, versus 15 dans les cohortes de patients plus jeunes.

Je vous ai indiqué les données disponibles. Ce que l'on remarque, c'est que dans toutes les cohortes, il y a un biais d'attrition, c'est-à-dire qu'il y a de moins en moins de patients qui ont pu être évalués au fil du temps. Pour les patients de 2 à 5 ans, on arrive à avoir des données pour 30 % à 5 ans. Pour les patients les plus jeunes, il n'y avait que 40 % des patients pour lesquels on disposait de données à 4 ans.

Les résultats descriptifs restent des résultats descriptifs au long cours. Ce qu'il faut retenir, c'est globalement qu'on note une forte variabilité. Mais là aussi, Sylvie Chevret pourra commenter ces résultats plus tard.

Enfin, le laboratoire a déposé des comparaisons des données issues de cette étude de suivi. C'étaient les données compilées de l'étude 206 et de l'étude 208, qui ont été comparées à des données issues de cohortes externes de patients à CH non traités. Là encore, il y a des variations assez diverses selon les cohortes d'âges, mais je laisserai Sylvie Chevret aborder les conclusions qu'on peut tirer de ces données.

Enfin, en termes d'efficacité, comme je vous le disais, ils nous ont déposé des données à plus long terme de l'étude de suivi 302 qui concernent uniquement les patients de plus de 5 ans. Les données exploratoires, ça reste des données à long terme non comparatives, suggèrent la persistance de l'effet observé dans le cadre de l'étude Pivot 301 à 3 voire 4 ans.

S'agissant de la tolérance, ce qu'on peut noter, c'est que par rapport à la primo-inscription, un nouvel effet indésirable a été ajouté au RCP de VOXZOGO, c'est l'hypertrichose, basé sur des données de pharmacovigilance. Il n'y a pas de nouveau risque à ajouter au PGR en dehors du risque d'erreur médicamenteuse liée à un changement de seringue.

Enfin, dans la population âgée de moins de 2 ans qui fait l'objet de la demande d'inscription dans l'extension d'indication, on a observé dans ces études un profil globalement similaire à celui déjà connu, avec notamment des réactions au site d'injection et des réactions d'hypersensibilité. Les cas d'hypotension étaient rares dans cette population, plus rares que chez les patients âgés de plus de 5 ans.

Les points de discussion globalement, pour résumer, vont porter essentiellement sur les patients âgés de moins de 5 ans, sur la base des résultats des études 206 et 208. Dans la population qui fait l'objet de la réévaluation, la population des 2 à 5 ans, comme je le disais, il y a une absence de bénéfice à 52 semaines sur le critère de jugement principal, avec uniquement un bénéfice observé sur le critère secondaire variation de la vitesse de croissance annualisée. Chez les patients les plus jeunes qui font l'objet de la demande d'inscription : absence de bénéfice observée à 52 semaines, à la fois sur le critère de jugement principal et les trois critères secondaires dits clés.

C'était une étude qui, de fait, incluait de faibles effectifs.

Un élément important était l'absence de gestion de l'inflation du risque alpha dans cette étude, dans un contexte de nombreuses analyses qui ont été réalisées. On peut également relever l'absence de bénéfices démontrés sur la qualité de vie ou les complications liées à la maladie. On pourra discuter avec les experts de la pertinence d'analyser les résultats selon l'âge et non dans la population de l'étude en raison de dynamiques de croissance très différentes chez les moins de 2 ans. On a des données d'efficacité au-delà d'un an qui sont limitées.

Enfin, juste un point de contexte, l'AMM chez les moins de 2 ans a notamment été soutenue par les résultats de critères exploratoires qui seront abordés par les experts sur des mesures cranio-faciales qui sont des critères cliniquement pertinents en pratique.

Comme l'a déjà dit Pierre, dans le cadre de cet examen, nous avons fait appel à l'expertise du Docteur Marjolaine Willems, du Professeur Marc Nicolino et en interne du Professeur Sylvie Chevret. Nous n'avons pas reçu de contribution d'association de patients.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci. Madame Willem, c'est à vous.

M^{me} WILLEMS. - Bonjour. Pour repartir de la pathologie dont on avait déjà parlé il y a trois ans, l'achondroplasie est une maladie très rare, mais c'est tout de même la forme la plus fréquente de chondrodysplasie. Il naît environ, étant donné les interruptions médicales de grossesse, vingt enfants par an en France. Le problème majeur qui est au centre de ces études, c'est la croissance avec une taille finale habituelle de 1,24 mètre chez les femmes, 1,32 mètre chez les hommes en moyenne. Mais ce n'est pas une maladie qui concerne simplement la croissance, puisqu'il y a de très nombreuses complications qui sont évolutives : à la fois orthopédiques avec des anomalies à type de genu varum, de cyphose ; des complications neurologiques à type de sténose du foramen magnum qui survient généralement dans la première année de vie et qui peut continuer par la suite, de sténose, de canal lombaire étroit ; des complications ORL très fréquentes également dans les premières années de vie qui conduisent à des interventions multiples, type turbinectomies, adénoïdectomies, amygdalectomies, aérateurs trans-tympaniques ; et appareillages fréquents pour des syndromes d'apnée du sommeil qui sont à la fois centraux, notamment en cas de sténose du foramen magnum, mais également obstructifs ; des complications métaboliques et cardiovasculaires à l'âge adulte avec un risque d'obésité et une mortalité plus précoce qui est décrit, si on peut espérer que la prise en charge actuelle améliore les choses, avec une diminution d'environ 10 ans de l'espérance de vie.

C'est un handicap complexe pour lequel, à l'heure actuelle, avant l'avènement d'un traitement ciblé, il y avait un traitement qui était palliatif uniquement, qui permettait une nette amélioration de la morbi-mortalité, mais au prix d'un suivi multidisciplinaire très lourd.

Le traitement de la petite taille, je vous l'avais déjà exposé, était essentiellement proposé par la technique d'allongement de membres, qui fait actuellement appel le plus souvent aux clous magnétiques, plus tellement aux fixateurs externes. C'est un traitement qui est lourd, douloureux, avec la plupart du temps des complications, à la fois des douleurs, des infections, des fractures. Il est rarement effectué en France. Dans d'autres pays, ce n'est pas le cas. Ce traitement n'est pas mutuellement exclusif d'un éventuel traitement médicamenteux. À l'heure actuelle, il n'y a pas d'alternative validée, efficace, bien tolérée à un éventuel traitement médicamenteux et le besoin médical n'est pas couvert, que ce soit pour la croissance ou pour les autres complications de la pathologie.

Concernant le traitement par vosoritide. Jusqu'à présent, on avait parlé de l'étude randomisée 301 et l'étude d'extension 302, qui a commencé plus précocement pour les patients âgés de plus de 5 ans. Puis, il y a eu cette étude 206 randomisée suivie de l'étude d'extension 208. Les premiers résultats sur les patients âgés de plus de 5 ans et les résultats très préliminaires de l'étude 206 avaient conduit à l'avis favorable de la Commission de la transparence il y a maintenant trois ans, avec une demande de réévaluation étant donné les données très limitées pour les 2 à 5 ans.

Les résultats de l'étude 206 et les premiers résultats de l'étude 208 ont conduit effectivement à l'autorisation de mise sur le marché à partir de 4 mois en Europe, et dès la naissance en Australie, au Japon et aux USA, même si les patients les plus jeunes qui ont été traités dans ces études avaient plus de 3 mois, puisqu'il y avait trois mois de période observationnelle. Début janvier, les recommandations d'experts ont été publiées pour essayer de guider la mise en place et le suivi des patients achondroplasies traités par vosoritide dans le monde.

Les points critiques des données actuellement : la méthodologie adaptée dans les limites de méconnaissance me paraissait adaptée. Il y a une bonne représentativité de la population étudiée qui est extrapolable à notre population de patients. Le choix du comparateur était adapté puisqu'on n'avait pas d'alternative au placebo.

Les critères de jugement principal, comme on est dans une étude de phase II, la tolérance, c'est effectivement un des critères principaux et le second critère, c'était l'évaluation en Z-score et non par la vitesse de croissance annualisée. Parce que la vitesse de croissance dans les premières années de vie a une cinétique très différente de la suite de l'enfance. On a une décroissance exponentielle dans les deux premières années de vie, on passe de quasiment 40 cm par an le premier mois pour diminuer très franchement et aboutir vers 5 ans à des vitesses de l'ordre de 6 cm à peu près par an. On a par ailleurs une grande dispersion de ces vitesses de croissance, ce qui fait qu'effectivement, l'évolution du Z-score semblait un critère préférable.

Pour les critères secondaires, ce ne sont pas des critères qui ont été mis en avant initialement dans l'évaluation. C'est vrai que les critères morphologiques au niveau des volumes, notamment des sinus, des volumes de la face et la surface du foramen magnum, ce sont des critères extrêmement pertinents. On a une évolution qui est très défavorable dans les premières années de vie avec des enfants qui naissent parfois en étant déjà marqués, mais on sait que les particularités morphologiques sont évolutives et défavorables. La sténose du foramen magnum, si elle peut être présente dès la naissance, en général, survient, et elle est progressive, dans la première ou les deux premières années de vie.

L'autre critère très important, c'est l'impact sur les apnées, qu'elles soient globales, centrales et obstructives, étant donné la forte morbidité, de la forte prévalence chez plus de 60 % des patients.

Puis, un critère important qu'on avait déjà souligné la dernière fois, c'est l'évaluation de la disproportion. Parce que le fait d'avoir notamment les membres supérieurs très courts, c'est un

handicap réel des patients qui parfois manquent d'autonomie pour des gestes aussi simples que l'essuyage aux toilettes.

Ce qu'on peut observer, c'est que la tolérance globalement est bonne, similaire dans les groupes traités et contrôles. Il y a une inquiétude majeure parce qu'il faut signaler la survenue d'un décès chez un patient qui avait le traitement, mais qui n'a pas été retenu comme lié au traitement. Un enfant qui avait a priori une sténose du foramen magnum, des apnées obstructives et un encombrement pharyngé permanent. Il est signalé des réactions et douleurs au site d'injection qui étaient très connues et qui sont plus fréquentes dans le groupe traité, mais sans gravité. Les effets indésirables graves ne sont pas plus fréquents dans le groupe traité. Il y avait des inquiétudes légitimes, surtout dans une population si jeune, sur la tolérance cardiovasculaire, étant donné le mécanisme d'action du traitement, mais il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes.

Au niveau des données disponibles, à la fois de l'étude 111-206 et 208, pour les patients âgés de plus de 2 ans, je pensais qu'effectivement, comme l'intervalle de confiance arrivait juste à 0, mais n'englobait pas de valeur négative, on était à la limite du seuil de significativité pour le Z-score. Dans l'étude 208, on a une poursuite du gain statural cumulatif sans tachyphylaxie, puisqu'on obtient au bout de trois ans un écart d'environ +1 DS qui correspond à peu près à 5 centimètres environ.

Pour les critères secondaires, la vitesse de croissance annualisée, on a un gain de 1,10 centimètre par an. On n'a pas d'effet significatif sur la disproportion, pas d'effet significatif sur les volumes faciaux et la surface du foramen magnum, mais c'est vrai qu'on pourra en discuter, c'est peut-être lié à l'âge, puisqu'on sait que le modelage a lieu plus précocement que ça. On n'a pas d'effet significatif sur les apnées. Il n'y a pas de problème avec les schémas posologiques proposés, avec la même dose que pour des patients plus âgés et des études de pharmacocinétique qui montraient que cette dose était convenable.

Pour les patients de moins de 2 ans, c'est plus compliqué, car le laboratoire souligne une tendance positive du Z-score, mais qui n'est pas significative, à la fois pour les 6 à 24 mois et les 3 à 6 mois, puisqu'on a un intervalle de confiance qui englobe des valeurs négatives. Sur l'étude 208, il semble y avoir une poursuite du gain statural cumulatif sans tachyphylaxie, et une différence significative qu'on observe ici sur les *Forest plots*, seulement à partir de 2 ans de traitement et pour les moins de 6 mois uniquement comparés à l'accord d'histoire naturelle des achondroplases en analyse transversale.

Pour les critères secondaires, on a un effet sur la disproportion qui est significatif uniquement pour les 6 à 24 mois et l'absence d'impact pour les moins de 6 mois. Il y a un effet positif, mais dont la significativité me paraît n'avoir pas été réellement évaluée, avec simplement des pourcentages d'augmentation qui sont relevés pour la cohorte des moins de 6 mois sur les mesures des volumes de la face, des sinus et l'aire du foramen magnum, qui est non significatif pour les plus de 6 mois.

À signaler une étude a commencé, qui est en cours, c'est l'étude 209, pour évaluer l'impact direct chez des patients traités dès la naissance sur l'aire du foramen magnum et surtout sur la nécessité d'intervention de décompression médullaire.

Dans ces critères secondaires, on n'a pas d'effets probants sur les apnées avec des résultats un peu discordants. En ce qui concerne les schémas posologiques, on avait une bonne pertinence, puisqu'une adaptation de la dose a été doublée, étant donné les données pharmacocinétiques.

En conclusion, l'apport thérapeutique du médicament me semblait établi sur le critère principal, ce n'est possiblement pas le cas pour les plus de 2 ans, d'après ce que disait la cheffe de projet, et qui, en revanche, pour les moins de 2 ans, n'est pas prouvé. Il y a possiblement un manque de puissance, parce qu'il y avait uniquement 8 et 9 patients traités dans les cohortes 6 à 24 mois et moins de 6 mois. On ne peut pas exclure qu'il y ait aussi une efficacité différentielle, sachant que les facteurs qui interviennent dans la physiologie de la croissance sont partiellement différents entre les petits enfants et les plus grands enfants, et la vitesse de croissance est extrêmement différente.

Il y a possiblement un impact positif sur les volumes faciaux et l'aire du foramen magnum, mais qui n'est pas prouvé. Il faudra attendre, je pense, les résultats de l'étude 209. L'impact sur la mortalité n'est pas établi. L'impact sur la morbidité et la qualité de vie sont probables, mais effectivement sur les scores de qualité de vie, il n'y a pas de choses significatives qui ressortent. Ce qu'on peut dire, c'est que s'il y a un traitement prolongé, c'est susceptible éventuellement de modifier le pronostic global. On sait que les complications sont évolutives et certaines vont être évaluables, comme le canal lombaire étroit, qu'à l'âge adulte, donc on n'a pas de données suffisantes. Pour l'instant, il n'y a pas d'impact qui a été prouvé sur les complications précoces.

Si le traitement était accepté dans la stratégie thérapeutique actuelle, cela concernerait environ 45 patients, puisque l'ensemble des patients achondroplases ne souhaite pas avoir ce traitement. Sachant que ce sont des injections quotidiennes, certains enfants ou parents refusent. La plupart des parents et des médecins savent aussi qu'il y a d'autres essais cliniques en cours avec certaines molécules per os. On n'a donc pas l'ensemble des 20 patients par an qui seraient concernés. Ce serait un chiffre d'environ 45 patients de 2 à 5 ans et 30 patients de moins de 2 ans.

Dans les recommandations particulières, pour suivre ce qui a été recommandé avec une prescription hospitalière spécialisée, d'autant plus que ce sont des patients qui doivent vraiment être suivis dans des centres qui ont l'habitude de cette prise en charge multidisciplinaire, qu'il y ait ou pas le traitement par vosoritide.

Je passe la parole.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci Madame

M. NICOLINO.- Très bien, je vais faire un focus plutôt sur les aspects auxologiques, ma spécialité c'est la croissance. Je rejoins tous les éléments qui ont été évoqués par ma collègue

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg
(Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg
(Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

précédemment. Juste pour une introduction, c'est un point que je reprends en tant que clinicien qui voit ces patients traités, c'est le point fort du dossier, depuis maintenant l'obtention d'AMM, c'est tout de même le premier médicament sur le marché qui permet de diminuer le fardeau de cette maladie qui est tout de même très important.

Sur le plan auxologique, après j'imagine dans la discussion on pourra un peu éclairer surtout le point de variabilité de l'action du produit, notamment chez les moins de 5 ans. Sur ces courbes américaines spécifiques d'enfants atteints d'achondroplasie, on voit bien les courbes d'achondroplasie qui se situent nettement au-dessous de la zone normale des enfants standards, tout cela pour souligner plusieurs points.

D'abord, pourquoi les enfants achondroplasies sont petits ? La taille de naissance des enfants achondroplasies n'est pas si marquée petite. En moyenne, elle est de l'ordre de 47 cm, ce n'est pas là où se situe le déficit majeur de départ. Comme cela a déjà été dit, c'est dans les deux premières années de la vie, il y a une grande variabilité de croissance. En moyenne, l'enfant normal prend 25 cm dans la première année, 12 cm dans la deuxième année. Ce n'est pas du tout le cas chez les enfants avec achondroplasie. Ça ne se voit pas très bien sur la courbe, mais on voit tout de même que la courbe de croissance entre 0 à 1 an et 1 an à 2 ans est beaucoup plus verticale que chez les achondroplasies. C'est dans les six premiers mois qu'on note un ralentissement très fort chez les achondroplasies.

À mon avis, une des explications de la variabilité des résultats, c'est lié à ces phénomènes. Le gros du retard statural, si je peux parler de façon un peu simple, se produit très tôt dans la vie chez les achondroplasies. Puisqu'après, vous voyez que les courbes des achondroplasies, on voit bien qu'elles sont tout au long de l'enfance, nettement au-dessous de la normale, mais presque parallèles. Pas tout à fait, puisque la vitesse de croissance d'un enfant standard, c'est de l'ordre de six centimètres par an. Les achondroplasies grandissent tout de même entre l'âge de 2 à 10 ans, c'est plutôt quatre centimètres que six centimètres. Ils s'écartent de la norme dans tous les cas, progressivement, en termes de taille adulte. Chez les garçons, c'est 130 centimètres en moyenne versus 174 chez les sujets standards.

Il y a aussi à la fin le phénomène de la puberté dont on ne parlera pas, mais toute maladie osseuse s'accompagne d'un très gros déficit de pic de croissance pubertaire. On n'en parlera pas parce que les traitements sont faits, évidemment, avant cette période de soudure des cartilages de croissance, mais cela illustre un peu cette maladie rare, invalidante, avec un fardeau très important, mais aussi un certain degré de fenêtre thérapeutique très important. Il faut agir tôt dans la vie parce que la puberté, évidemment, c'est trop tard. Et surtout il y a une poussée de croissance de très mauvaise qualité. On peut imaginer que la correction des cartilages de croissance par une molécule améliorera le pic de croissance pubertaire. Voilà ce que je voulais dire sur les différences.

Avant l'âge de 2 ans, ça va concerner le dossier d'extension, il y a une très grande variabilité physiologique, on l'observe chez tous les enfants, avec un très fort ralentissement. Le gros du

retard statural va se produire dans les premiers mois de vie, au cours des six premiers mois. Peut-être aussi la variabilité chez l'enfant jeune n'est pas due uniquement à des questions de physiopathologie, d'auxologie, de particularité de la croissance, c'est aussi dans les études ou dans la vraie vie. Les enfants petits sont parfois un peu plus déformés, ils sont un peu plus difficiles à mesurer, il y a aussi des causes annexes pour avoir parfois peut-être des difficultés à mesurer ces enfants de façon reproductible.

À partir de 2 ans, on voit que le ralentissement est plus progressif, et on voit après 2 ans et jusqu'à la puberté, une croissance qui est plus régulière. Cela amènera dans les études documentées après l'âge de 5 ans, ce gain statural qui semble vraiment être toujours le même de plus de 1,6 centimètre par an. C'est assez important parce que si on ne parle que de la taille dans un premier temps, le bénéfice de la maladie, c'est déjà de corriger la taille pendant l'enfance, parce qu'il y a un bénéfice fonctionnel, psychosocial, etc.

Mais c'est aussi en essayant d'approcher une taille adulte normale ou quasi-normale. C'est extrêmement important de voir l'écart qu'il y a sur ces courbes, entre la moyenne d'un garçon achondroplase pendant l'enfance par rapport à la moyenne de la courbe standard. C'est -6 DS en taille à rattraper quand on sait qu'après l'âge de 5 ans, le gain annuel est de +1,6 DS, ça veut dire qu'on gagnera 1 DS en trois, quatre ans. Je dis tout ça parce que si on veut approcher in fine la zone normale qui est figurée dans la partie haute des courbes, avec 1 DS en trois ans, il faut des années et des années pour rattraper +6 DS. Ça souligne l'intérêt pour moi, en pratique, de dire que 5 ans, c'est déjà commencer systématiquement trop tard pour obtenir ce genre de résultat, si on vise l'obtention de la taille adulte.

Ici, j'ai mis des courbes, alors je ne les ai pas prises dans les dossiers d'études cliniques, parce que c'est difficile d'avoir des courbes individualisées. C'était pour vous montrer que ce qu'on retrouve un peu en pratique clinique, c'est vraiment ce qui semble apparaître dans les études, il y a des bons répondeurs et des répondeurs moyens. Ces enfants ont été traités avec un certain recul, c'est-à-dire qu'ils ont plus de 5 ans. On voit sur la partie gauche de l'écran pourquoi ce patient est un bon répondeur. D'abord, c'est très visible sur la courbe qu'on utilise en clinique, c'est notre logiciel. Ce sont des courbes d'enfants standards, et on voit que ce garçon achondroplase, on applaudit les résultats en ce qui le concerne, parce qu'il approche la zone normale, ce qui est tout de même assez spectaculaire, après à peine 2 ans de traitement par vosoritide à la posologie classique.

Si on le situe au-dessous, sur les courbes d'achondroplase, on voit qu'il avait une particularité, on ne sait pas trop pourquoi, ce n'est pas parce qu'il a des parents grands, mais il se situait au départ à +2 DS des enfants avec achondroplasie. Il était parmi les plus grands, et il répond bien. On ne sait pas trop pourquoi il était déjà un achondroplase grand, y a-t-il des corrélations phénotype-génotype. Il était parmi les plus grands et il répond parmi les mieux. Il y a des catégories de patients qui n'ont pas du tout été sélectionnées sur cette base dans les études qui, a priori, répondront mieux.

Sur la partie droite, on voit plutôt les résultats moyens, quand on traduit dans les études, c'est un peu ce que ça représente. L'enfant est traité, par contre, pendant plus de temps, au moins trois ans. Sur cette courbe, en vert, on voit très péniblement son rattrapage en termes de DS. En pratique, pendant trois ans, il a gagné un peu moins de +1 DS en taille. Quand on regarde sa situation initiale sur les courbes d'achondroplase, c'est un patient pédiatrique avec une achondroplasie, mais il n'avait pas la chance d'être parmi les plus grands, il était carrément sur la moyenne.

Pour des raisons qu'on a du mal à expliquer, et qui n'ont pas été explorées au cours des études, il y a peut-être des raisons moléculaires, il y a des patients qui sont bons répondeurs et mauvais répondeurs. On voit que quand on est un répondeur moyen, quand on veut modifier la croissance, on n'a pas beaucoup de temps devant nous, que ce soit les enfants avec achondroplasie ou autres, parce que la puberté va tout bloquer. Il y a cette question d'initier le traitement, à mon sens, le plus tôt possible dans la vie, ne serait-ce que pour avoir le temps d'obtenir un rattrapage suffisant.

On mesure des segments, quand on s'intéresse à la croissance, c'est très difficile chez certains enfants avec achondroplasie parce qu'ils sont plus difficiles à mesurer, mais les études ont montré qu'il y a des tendances positives et non pas forcément significatives en termes de gain statural, mais il y a aussi des tendances positives en termes de gain sur l'amélioration des disproportions. C'est ce que j'ai appelé dans mon rapport le segment supérieur, c'est tête, tronc et hanches. On mesure le sujet assis, c'est le segment supérieur, et quand on retranche ce segment supérieur de la taille totale, on a le segment inférieur. On a des segments et on a des courbes de segments, cela peut être testé, évalué, si on a des mesures les plus précises possible.

On voit de façon nette, mais pas forcément significative dans les études et on confirme ça en pratique clinique, une amélioration en dehors de la taille de certaines fonctions. Les patients s'améliorent aussi bien au niveau de la marche, mais surtout sur la préhension des objets, qui peuvent atteindre un interrupteur, une poignée dans un bus, etc. Tout cela n'est pas une question que de taille, mais aussi de l'augmentation et l'amélioration des proportions. Ce sont des éléments qui laissent penser que c'est le cas sous vosoritide. Là aussi, on manque de données avec un plus grand recul.

À la fin, je rejoins ce qui a été dit précédemment. Cette remarque concerne la demande d'extension aux plus jeunes et notamment dans la cohorte 3 des patients de 0 à 6 mois, les analyses du diamètre du trou occipital semblent montrer une amélioration plus significative que des enfants plus grands. C'est normal puisque cette complication nous préoccupe surtout avant l'âge de la compression médullaire que vous voyez sur l'IRM. On la voit bien au-dessous du tronc cérébral, c'est très tôt dans la vie, d'où l'intérêt potentiel de commencer un traitement, pas forcément pour gagner en DS de taille, mais pour prévenir des complications voire des opérations au niveau de la charnière qui sont toujours à risque. C'est sur la base de résultats des études, montrent que ce serait plus significativement positif chez les moins de 6 mois. Cela me paraît intéressant de le souligner.

J'ai fini mes remarques sur le plan des bénéfices cliniques sur la taille et sur les aspects en dehors de la taille.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous les deux. Sylvie.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous l'avez compris : il y a trois études principales sur des enfants d'âge décroissant. Ils ont commencé en 2014 par l'essai sur les enfants les plus grands de 3 à 15 ans; puis en 2016 sur les 5 à 18 ans, puis en 2018 sur les plus petits inférieurs à 2 ans en s'arrêtant à 6 mois. Enfin, l'étude d'extension 208 à partir de 2019. Tout cela pour dire que c'est un plan de développement qui est ancien. On dit qu'on n'a pas beaucoup de données à long terme, mais vous voyez que les études ont tout de même commencé pour certaines il y a plus de dix ans.

On doit féliciter le laboratoire sur une maladie pas facile avec des évaluations sur l'enfance, ils ont conduit des essais randomisés contre placebo et cela doit être félicité.

C'était une approche qui a été stratifiée sur l'âge et même sur les enfants petits qui vont nous occuper aujourd'hui, notamment sur les moins de 2 ans. Ils ont distingué trois cohortes d'âges différents et en fonction du temps, ils ont ouvert à des enfants de plus en plus jeunes.

Ce qu'il faut noter aussi et qui est important parce que cela va contribuer aux données qui sont présentées, c'est qu'avant de randomiser, ils ont inclus des enfants qu'ils ont appelés Sentinelles pour évaluer, j'imagine, sûrement la tolérance et qui vont être regroupés parfois lors de l'analyse alors qu'ils n'étaient pas randomisés.

Le critère de jugement principal, c'est effectivement la variation relative de la taille comparativement à la moyenne pour le même corps d'âge et de sexe, le Z-score. Il n'y a pas d'hypothèse. Ce sont les limites que j'ai trouvées sur cette démarche qui est pourtant élogieuse. C'est dommage de faire un essai sans se poser d'hypothèse sur ce bénéfice attendu. Il n'était pas quantifié, donc il n'y a jamais de contrôle des risques d'erreur de première espèce, de faux positifs, ni même de manque de puissance. On ne sait pas puisque c'est très descriptif dans la stratégie qui est proposée.

Ils avaient prévu tout de même d'inclure 70 enfants, ils en ont randomisé 64 et vous voyez, il y a 11 enfants Sentinelles en plus qui ont été ajoutés. On a pléthore d'analyses et de résultats, des documents qui sont très complets, même trop. Il y a des documents qui font, j'ai compté, plus de 20 000 pages, il y a des dossiers dans tous les sens, des analyses qui sont répétées sur tous les randomisés, sur les randomisés plus les Sentinelles, sur les per protocole. On a tout de même un risque de faux positif qui me met mal à l'aise, d'autant que selon les populations analysées, on n'a pas forcément les mêmes résultats.

Il y a des données manquantes, on l'a vu tout à l'heure, il y a des données d'attrition, c'est-à-dire qu'il y a des enfants qui ne sont pas évalués notamment à un an, mais qui ne sont pas vraiment

quantifiés. On nous a dit qu'on fait de l'interpolation linéaire ou de l'imputation multiple, mais on ne sait pas très bien combien d'enfants exactement ont été imputés.

La taille de l'effet, comme on vous l'a dit, on a une estimation globale, *over all*, qui n'est pas significative, après on a des estimations par cohorte. Pour les moins de 2 ans, ce sont les cohortes 2 et 3, et la cheffe de projet vous l'a dit, ce n'est pas plus significatif. Je ne pense pas que ce soit simplement un problème de puissance, parce que quand on regarde les tailles d'effets, l'effet global à 0,25 et ce gain de 0,25 écart-type est porté par la cohorte 1, alors que les cohortes 2 et 3 ont des effets plus faibles.

Sur les autres critères, je ne sais pas si on peut parler de secondaires, puisque de façon principale, ils n'avaient aucun contrôle de risque d'erreur, on va dire que les effets ne sont pas significatifs. Ce que j'ai trouvé tout de même important, nous n'avez pas tellement insisté là-dessus, il me semble que c'est une pathologie où il y a un ressenti, un problème de qualité de vie qui me semble immense et il n'y a pas de différence du tout. Je trouve ça un peu bizarre de ne pas le mettre plus en avant, puisque la variation de mesure de qualité de vie dans cet essai, la médiane est à zéro. Pour la moitié des enfants il n'y a absolument aucune différence.

La tolérance apparaît aussi médiocre, avec des événements indésirables qui sûrement ne sont pas graves, mais qui sont liés aux injections. Elles ne sont pas forcément augmentées par le produit, puisqu'il y avait un placebo, mais on va le revoir notamment chez les plus grands. Il y en a pas mal qui ont arrêté l'étude parce qu'ils refusaient. C'était source d'anxiété, manifestement, ces déplacements pour ces injections.

On dispose chez les petits d'une comparaison externe qui visait surtout à donner des évaluations plus tardives de la taille de l'effet, puisque dans l'essai, on avait principalement des mesures à un an, et on a des mesures à un, deux, trois et quatre ans même sur le Z-score, avec de nombreuses analyses présentées, notamment parce qu'il y a deux groupes contrôles. Ces deux groupes contrôles viennent d'une étude de cohortes rétrospective qui s'appelle CLARITY, ou de contrôles externes, observationnels, qui sont liés à l'étude. On va chercher ceux qui étaient sous placebo, puis ceux qui étaient dans la phase pré-thérapeutique. Il y a une espèce de mélange de données-sources.

Non seulement, il y a deux contrôles pour lesquels les résultats ne sont pas les mêmes, mais en plus, il y a deux types d'analyses qui sont faites. Il y a des analyses qui sont dites longitudinales, c'est-à-dire qu'on va vraiment regarder au cours du temps l'évolution de la taille des enfants. Puis il y a des analyses pour lesquelles l'appariement se fait de manière transversale, c'est-à-dire qu'il y a des analyses tronquées sur ceux qui avaient un an de suivi ou deux ans de suivi ou trois ans de suivi.

Là, je vous ai présenté que les résultats à un an parce que ce qui m'a frappée, c'est que la taille d'effet présentée est supérieure à celle de l'essai. On peut s'interroger sur cette différence puisque ça vise tout de même à mesurer la même chose. Les enfants traités étaient en majorité

issus de l'essai 206, mais ils ont ajouté les sentinelles, ils ont ajouté l'extension. Cela conduit tout de même à une surestimation de la taille de l'effet, quel que soit le type d'analyse qui est faite, longitudinale ou transversale. Les analyses à deux, trois et quatre ans ont en plus un biais d'attrition, en plus de ce biais possiblement de confusion et de cet effet qui conduit à une surestimation d'effets qui me semble peu robuste en plus. J'ai mis en rose les différences qui ne sont pas significatives.

Enfin, sur les plus grands, on nous présente l'étude d'extension de l'essai randomisé 301. Premièrement, tous les enfants vosoritide ne sont pas rentrés dans l'étude d'extension. Il y a tous les placebos, mais il n'y en a que 58 sur 60 qui ont participé à l'étude. À deux ans, on en perd encore quelques-uns, et par la suite aussi. C'est une comparaison externe avec des contrôles de l'étude CLARITY qu'on vient de voir juste avant. C'est une analyse, comme on vous l'a dit, descriptive par âge et par sexe.

J'ai reproduit ici deux types de données qu'on nous donne. Les courbes de croissance dont l'expert vient de parler longuement. Ce qui m'a étonnée, c'est que d'abord, les courbes de croissance qu'on nous montre, ce sont des courbes de croissance individuelles. On nous a dit qu'il y avait 55 ou 60 enfants vosoritide, mais vous voyez bien qu'ici, il y a très peu de courbes de croissance qui sont figurées. Il n'y en a pas 60 ou même 30 par sexe. Je me suis demandé lesquelles avaient été décrites.

Il y a aussi pas mal d'arrêts de l'étude qui étaient liés à des atteintes de taille adulte. Sans qu'on nous dise la taille qui avait été atteinte, on nous prévient qu'on aura les résultats simplement à la fin de l'étude. Je l'ai demandé, mais on nous a dit qu'on l'aurait uniquement à la fin de l'étude. Il y a eu des refus d'injections quotidiennes, je l'ai déjà dit. Certains parents ont arrêté en disant qu'ils n'avaient pas l'impression que cela faisait quelque chose chez leur enfant.

Enfin, je voulais revenir sur les courbes qui sont présentées. On nous présente des courbes en reliant des points. Si vous regardez bien les chiffres qui sont donnés sous l'axe des X, que ce soit pour les traités ou pour la cohorte observationnelle, ce ne sont pas les mêmes enfants qui sont suivis au cours du temps. Le tracé en rejoignant les points est un peu trompeur puisque ce ne sont pas les mêmes enfants. Il y a un biais possiblement lié au fait que, comme on vous l'a dit tout à l'heure sur les courbes de croissance, on a bien vu qu'il y a une variabilité individuelle sur la taille. C'est sur la vitesse de croissance.

Je me suis demandé aussi si on pouvait quantifier la variabilité de la vitesse de croissance des enfants pour s'assurer que l'effet qu'on nous montre sur la vitesse de croissance liée au traitement, est supérieure à la variabilité de la mesure de la vitesse de croissance. On a bien vu avec l'expert précédent qu'il y a une grande variabilité de la taille, donc j'imagine aussi de la vitesse de croissance. C'était ma question aussi principale pour l'expert.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup à vous trois pour ces commentaires détaillés. Je passe la parole à Mathieu.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Merci beaucoup pour ces rapports effectivement. J'avais une question pour nos experts. Le Professeur Nicolino disait qu'il semblait légitime de démarrer le traitement tôt, puisque la croissance était plus rapide dans les deux premières années de vie. Le paradoxe qu'on observe, c'est qu'il n'y a pas de bénéfices sur des tout petits effectifs. Je voulais savoir s'il y avait des données sur le lien entre l'âge de début de traitement et la réponse sur des courbes individuelles. Peut-être que Sylvie a partiellement répondu en disant que ces courbes ne figuraient pas dans le dossier. Je ne les avais pas vues. C'était une information que j'aurais aimé voir. Je ne sais pas si vous avez une notion de ça.

M. NICOLINO.- Je n'ai pas trouvé ces données. Je sais qu'elles sont très denses, mais je ne les ai pas trouvées pour les courbes de ces croissances très précoces. En complément de ma réponse, mais cela n'a pas du tout été exploité dans les études, en France, et sûrement pas pour les patients achondroplasie, il existe des dérivés de la courbe de taille, c'est-à-dire des courbes de vitesse de croissance annuelle. Cela existe, c'est très précis. En France, on en dispose. On peut les adapter à n'importe quel enfant standard. Ce sont celles-là.

M^{me} WILLEMS.- Je ne sais pas si c'est flou, mais on voit effectivement une courbe de dérivés de la croissance, avec la croissance très rapide.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avec une vitesse très élevée après la naissance et qui s'arrête.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a une variabilité.

M^{me} WILLEMS.- C'est très élevé. Vous voyez la décroissance très rapide pendant les deux premières années de vie, alors que cela partait d'extrêmement haut, avec à nouveau un pic pubertaire. C'est sur ces deux grands pics de croissance, comme le disait le professeur Nicolino, qu'on a la majeure partie de la taille qui est perdue chez les patients achondroplasies.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- A-t-on une idée de la valeur de l'écart-type ? C'est important. On dit souvent que l'on a envie que l'effet thérapeutique soit supérieur à la taille d'un facteur de confusion. C'est important de savoir, puisqu'on nous donne des données évolutives, d'avoir une idée si la taille de l'effet est supérieure ou non à l'imprécision ou à la variabilité de la mesure.

M^{me} WILLEMS.- Par exemple, à 2 ans, je vois que la moyenne sur la courbe est à 11,5 et on a +2 DS qui est à 14, et -2 DS qui va être à 8,5 à 2 ans.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Quand on voit un effet qui est de 0,2 écart-type, on se dit que cela ne doit pas être beaucoup.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est sûr. Merci. Hugues Blondon.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'était plutôt un élément ou un commentaire pour la discussion tout à l'heure qu'une question aux experts.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg
(Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg
(Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. J'avais un commentaire et une question. J'ai bien compris ce que vient de dire Madame Willems et ce qu'avait dit Marc avant sur l'importance de l'effet durant les tous premiers mois de la vie. C'est absolument majeur dans la maladie et dans ce que l'on attend du traitement. Le problème est que l'on ne peut pas conclure à des données significatives, malheureusement, dans l'essai que l'on a, peut-être pour des raisons d'effectifs, peut-être pour toutes les raisons qui ont été évoquées. Actuellement, on est comme embêté alors que c'est le groupe le plus important, le plus intéressant. Il y a des données qui pourraient être aussi valorisées sur le foramen magnum, qui sont là aussi, j'imagine, très importantes à cet âge, parce que c'est à cet âge que se constituent des anomalies qui vont persister après. Que pensez-vous de ces deux données objectives chez les tout-petits ? Ma question concerne vraiment les tout-petits, qui est vraiment le groupe qui nous interroge le plus, parce qu'actuellement, malheureusement, on verra ce que l'on en conclut, mais pour moi, il n'y a pas vraiment de données significatives.

M^{me} WILLEMS.- C'est essentiel et c'est pour cela qu'il y a eu le *design* de la nouvelle étude où ils proposent à des patients dès la naissance, parce qu'on sait que dès les premiers mois de vie, cela se constitue. On peut dire que même les patients les plus jeunes traités avaient, il me semble, 4 mois et demi. Cela fait presque tard pour observer une amélioration des choses. Je sais juste que cette étude est en cours. Je n'ai aucune fuite, mais cela me paraît essentiel, parce que c'est la complication majeure que l'on a pendant les deux premières années de vie. Je dirais que c'est au moins aussi important que la taille.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Vous avez dit, Madame Willems, que l'autorisation avait été accordée en Australie, aux États-Unis et au Japon pour les tout-petits dès la naissance. Sur quoi ils se sont basés ?

M^{me} WILLEMS.- Ce qui m'étonne, c'est que c'est sur les résultats des mêmes études. Au Japon, je ne sais pas si la cheffe de projet l'avait dit, mais effectivement, il y a des patients qui sont sortis d'études parce qu'il y avait l'autorisation de mise sur le marché et du coup, ils n'étaient plus dans le cadre de l'étude. Vous confirmez ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Oui, je confirme qu'effectivement, ils ont fermé un site avec quelques patients en raison de la mise sur le marché du produit.

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

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur le début de votre exposé, Madame Willems, sur l'importance des critères autres que la croissance. Ce qui m'a frappée, c'est que je me suis demandé pour ces enfants si c'est vraiment le fait d'atteindre la taille adulte proche de celle d'un petit non malade qui est importante ? J'avais l'impression tout de même que la disparité des segments était aussi importante que la taille. La finalité est-elle d'avoir une taille adulte augmentée, ou on ne mettrait pas plutôt devant la correction de la disproportion de ces segments ? Je me suis demandé aussi pourquoi c'était moins mis en avant, de même que tout ce

que vous avez dit sur les autres mesures qui impactent vraiment les complications que vous avez listées, qui sont nombreuses même pour ces enfants et pour ces adultes.

D'autant plus que vous avez insisté sur le fait que c'était difficile de mesurer un nourrisson, même bien portant. Là, vous avez insisté sur le fait que c'est encore plus difficile. Quand je parle de variabilité, c'est aussi lié à l'erreur de mesure. Je me suis demandé si ce n'était pas aussi problématique. Il n'y avait pas d'autres critères plus pertinents cliniquement par rapport à la prise en charge, à la difficulté ou aux complications de ces enfants. La disproportion qui me semble aussi jouer beaucoup dans leur devenir.

M^{me} WILLEMS.- C'est vrai qu'à terme, quand ils deviennent adolescents ou adultes, c'est la taille qui va compter le plus, parce que c'est ce qu'il y a de plus visible. Dans l'adaptation à la vie quotidienne, c'est je pense l'élément le plus sensible. Après la question c'est qu'on espère dans ce type d'études que cela soit corrélé, qu'il y ait à la fois la correction de la taille et de la disproportion. On peut se dire que ce serait étonnant qu'il y ait correction de la disproportion sans amélioration de la taille. Le mettre en premier critère, c'est moins visible, c'est bien sûr mesurable, mais cela a moins d'impact.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Si cela corrige la disproportion, cela va aussi corriger un peu l'enfoncement du massif facial ou pas du tout ?

M^{me} WILLEMS.- Non, ce sont deux choses différentes. La proportion, c'est plutôt le rapport que vous avez par exemple entre la taille...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, mais je sais ce que c'est, mais par quel mécanisme, comment il agit ce médicament ? Pourquoi il ne jouerait que sur la taille et pas sur les autres éléments ?

M^{me} WILLEMS.- C'est ce que toute la communauté espérait quand il y a eu ce médicament, dans la mesure où ce n'était pas un traitement comme l'hormone de croissance, qui est vraiment dirigé juste contre la croissance, pour la croissance, mais plutôt qui faisait appel au mécanisme physiopathologique connu dans la maladie avec inactivation d'une voie trop activée globalement. C'est pour cela que l'on espère que les effets soient sur toute l'ossification, que ce soit les os faciaux, que ce soit toutes les zones de plaques de croissance, et pas uniquement sur la croissance. Parce que c'est un mécanisme ciblé.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est bien ce que j'avais compris. C'était pour vous entendre dire qu'en définitive, ils ont mis en avant la croissance, mais ce n'est pas forcément le plus important pour ces enfants.

M^{me} WILLEMS.- C'est plus visible.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup à vous deux pour vos topos et pour vos réponses à nos questions. On vous souhaite une bonne fin de journée. Au revoir.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg
(Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg
(Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

(Marc Nicolino et Dr Marjolaine Willems quittent la séance)

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est un dossier difficile, pour lequel je rêvais d'avoir des données tangibles et pour lequel on reste un peu sur notre faim par rapport aux différents critères de jugement. Je ne sais pas si vous avez d'autres questions ou commentaires.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce qui m'a le plus inquiétée, c'est l'absence d'effets sur la qualité de vie.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis bien d'accord avec toi. Dans les deux groupes, aussi bien pour l'extension que pour l'introduction des 4 mois à 2 ans, on n'a pas grand-chose de significatif.

M^{me} le Dr TREGOURES, membre de la CT.- D'autant qu'une injection tous les jours est tout de même très contraignante pour des enfants.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Dans les verbatim, c'est ce que mettent les familles.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais les traitements par hormone de croissance, c'est la même chose, c'est tous les jours. Ils sont motivés et c'est bien suivi en général parce qu'il y a du concret en termes de résultat. Alors que la difficulté là, c'est effectivement un traitement tous les jours pour pas de résultat significatif. C'est ce qui est embêtant, je trouve. Le bureau attendait un peu les discussions, mais personnellement, je n'ai pas été vraiment éclairé par la discussion. J'aurais envie de ne pas modifier notre avis pour la partie des 2 à 5 ans. Pour les plus petits, on n'a pas d'effet. Je serais plutôt d'avis d'un SMR I.

Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Un petit commentaire qui reflète un peu les éléments de la discussion préalable, c'est qu'on a une maladie très handicapante avec un multi-handicap très protéiforme. On a finalement un traitement pour lequel les critères de jugement ont été centrés sur un axe exclusivement de tout ce polyhandicap. Les résultats ne sont pas statistiquement concluants. Je me demandais sur quoi on avait fondé la première évaluation que l'on avait eue et si c'était pertinent de la maintenir. Parce que finalement, tu proposes un SMR I en dessous de 2 ans, les résultats ne sont pas pires qu'au-delà de 2 ans finalement. A contrario, c'est peut-être la population sur laquelle, même si on n'a pas de résultats probants, il y a le plus d'espoir de bénéfices. C'est très balancé. Je trouve que c'est très difficile de dire. Je serais plutôt partisan de dégrader chez les plus de 2 ans, mais d'aligner chez les moins de 2 ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je comprends ton point de vue, c'est très ennuyeux. Chez les moins de 2 ans, on est dans une situation complètement paradoxale où l'on aurait une évaluation moins bonne que chez les plus vieux, alors que le besoin est évidemment plus grand. Chez les plus grands, on avait mis ça parce qu'on avait retenu une petite quantité d'effets. C'était il y a trois ans, je n'ai plus le souvenir exact des discussions, mais c'est un dossier où j'étais là quand on

l'avait évalué. Je ne me rappelle pas qu'on était du tout enthousiaste. Je ne me rappelle plus de l'évaluation qu'on avait mise.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- ASMR III tout de même. Ça paraît un peu surévalué par rapport aux données, avec le recul actuel.

Une cheffe de projet pour la HAS.- En 2021, vous n'aviez pas distingué les deux populations. C'est pour cela qu'il y avait une demande.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Mais on n'avait pas les tout petits.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On avait des données descriptives des patients sentinelles. Je vous ai reprojeté ce point, avec des données exploratoires. C'étaient des données non comparatives à ce stade. C'est pourquoi la CT avait demandé à être destinataire des résultats finaux, les résultats comparatifs qui vous ont été présentés aujourd'hui et qui sont issus de l'étude 206. C'est la même chose pour les patients âgés de moins de 5 ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis assez d'accord avec ce que tu dis, Hugues, mais ça m'ennuie de donner autre chose qu'un SMR I, malgré tout, chez les petits, parce qu'on n'a vraiment rien à se mettre sous la dent.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Chez les grands non plus.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je sais que je suis sensibilisé à cela, mais chez les grands, je suis d'accord.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Ce n'est pas pire.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On avait tout de même eu des données chez les grands. Déjà en nombre, en effectif, ils étaient plus nombreux et on avait tout de même une croissance en vitesse annualisée de croissance.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'était un critère secondaire non hiérarchisé.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis le premier à dire, je le disais au bureau d'ailleurs, que dans toutes ces pathologies de la croissance, le critère important, c'est le Z-score, c'est certain. Parce que c'est la seule façon de standardiser tout le monde. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Je reprends ce qu'a dit la clinicienne, plus c'est commencé tôt et plus ça peut agir. Après, ce n'est peut-être pas confirmé dans les études. Je trouve qu'un SMR I, c'est sévère tout de même, passer d'un SMR important, III à SMR I.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pas dans le même groupe. Je propose le SMR I chez les petits.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg
(Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg
(Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Justement, la clinicienne avait l'air de dire que plus tôt on le commençait et plus ça avait des chances d'agir sur la croissance, parce que le pic de croissance est plus tôt. Elle a montré des courbes qui rejoignaient presque la taille de croissance des enfants normaux. C'est vrai que c'est observationnel, ce n'est pas un essai comparatif. Mais c'est très difficile comme décision à prendre, à mon avis.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On a des données comparatives, Catherine.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, justement, on a des données comparatives qui nous donnent à penser qu'il faut le sortir presque. C'est tout de même embêtant. D'après les courbes qu'elle a montrées, sont-elles recevables ou pas, mais il y a tout de même une courbe qui s'approche de la courbe de croissance d'un enfant normal.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est à propos d'un cas, tu parles de la courbe qu'a montrée le deuxième expert.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Oui, c'est le bon répondant et le répondant moyen, ce qu'elle a montré.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, c'est l'homme qui a montré ça, Monsieur Nicolino, mais il est parti d'un enfant qui était déjà un peu un *outlier*. Il était tout en haut des courbes de croissance des enfants achondroplases. Comme il était déjà en dehors du couloir, je ne suis pas sûre qu'en absence de traitement, il n'aurait pas eu la même évolution. C'est le problème des données observationnelles, c'est qu'on ne peut pas, sur un enfant en plus très atypique, faire l'hypothèse que c'est le traitement qui a conduit à cette courbe, puisqu'il était déjà très atypique.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Cet exemple, c'était sur un enfant qui a démarré le traitement relativement tard. Il avait 6 ou 8 ans, d'où ma question de savoir si on avait le même type de courbes chez les tout-petits. Ce que nous n'avons pas comme données. Les données comparatives *poolées*, sur un tout petit effectif certes, sont absolument non concluantes. C'est vrai que ça me paraît extrêmement difficile de dire. Certes, il y a des attentes majeures sur les tout petits, mais les données ne supportent pas cette hypothèse.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Justement, ils nous ont donné des données comparatives.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Muriel.

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT.- J'ai une question parce que je n'étais pas là quand le dossier a été discuté la première fois. Je suis surprise, effectivement, au vu des données d'aujourd'hui par l'évaluation du SMR important, ASMR III. Peut-on avoir les arguments de l'époque qui avaient mené à cette évaluation ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est parce que l'essai était positif, il y avait une démonstration statistique, il y avait une hypothèse, autant que je me souviens, et c'était une démonstration de l'effet, c'est tout.

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT.- Mais aujourd'hui, sur les données complémentaires qu'ils ont fournies, on a une positivité qui est finalement moins forte que vous aviez à l'époque ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Non, on ne parle pas des plus de 5 ans, là, on parle des petits.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Mais même sur les plus de 5 ans.

M^{me} le Dr DORET-DION, membre de la CT.- Sur les 2 à 5 ans, on n'a pas l'impression que ce soit un effet majeur, il y a juste la vitesse de croissance dont vous venez de nous expliquer, que ce n'était pas du tout l'argument majeur.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Parce que la dernière fois, on avait extrapolé, je pense, les plus de 5 ans à 2 - 5 ans, non ?

M. ROUSTIT, membre de la CT.- M. ROUSTIT, membre de la CT.- L'avis était global, il n'y avait pas la limite d'âge.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais les données qu'on avait, c'était sur les plus de 5 ans, ce n'était pas sur les plus de 2 ans.

M. ROUSTIT, membre de la CT.- Sur les plus de 5 ans, mais je pense que par extension, vous aviez étendu aux 2 - 5 ans également.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Ce que je vous propose, étant donné les effectifs, de la fragilité des données et tout de même d'un souhait majeur de donner des chances aux petits, ce serait finalement de ne pas faire de groupe, de faire une évaluation globale, mais qui serait malgré tout dégradée par l'évaluation initiale. C'est-à-dire que l'évaluation initiale, c'était un important III. Je serais d'avis de dégrader les deux, le SMR et l'ASMR, mais de ne pas faire de groupe finalement parce qu'on risque de pénaliser peut-être les petits qui sont de manière absolument certaine ceux qui en ont le plus grand bénéfice. Ça pourrait être une façon de s'en sortir.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le plus grand bénéfice attendu.

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

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le plan de développement du laboratoire, c'est lui qui l'a fait comme ça. En plus, les données ont été complètement hiérarchisées par le laboratoire en allant d'âge de plus en plus jeune. Ce n'est pas nous qui lui avons imposé ça.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'évaluation d'aujourd'hui le montre bien, je suis d'accord. Mais on n'est pas obligé de répondre de la même façon. On peut très bien les grouper et considérer une évaluation globale dans laquelle il y a une stratification décevante pour certaines tranches d'âge. Mais ça oblige forcément à aller dans le sens de la proposition de Hugues, c'est-à-dire de dégrader l'évaluation initiale. Je suis d'accord avec le commentaire de Muriel aussi.

M^{me} le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Peut-on demander une EPI ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui. On pourrait poursuivre. On l'avait déjà demandée.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Elle a bien dit qu'il y avait une étude qui était en train de se faire chez les petits.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Justement, c'est celle que je vous projette, à gauche. C'est l'étude 209 qui prévoit d'inclure uniquement les patients les plus jeunes, de moins d'un an, chez lesquels on attend un bénéfice important. Je vous laisse regarder. Ce serait une étude contrôlée versus l'absence d'intervention, dont l'objectif principal serait d'évaluer la tolérance chez les plus jeunes, chez les patients à risque de décompression cervico-médullaire par chirurgie. Un des objectifs secondaires serait d'évaluer l'impact du produit sur la variation du volume total du foramen magnum.

M. Le Pr COCHAT, Président.- De la surface.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, en volume.

M. Le Pr COCHAT, Président.- En volume ? Je ne vois pas comment on peut faire ça en volume.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il est écrit « mesures volumétriques par IRM ».

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK. Je croyais que c'était une mesure de surface.

Une cheffe de projet pour la HAS.- J'ai vérifié.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Une étude descriptive, sans hypothèse.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je ne peux pas vous dire. Je n'ai pas le plan d'analyse statistique, mais il y a écrit que ce serait une étude contrôlée, versus l'absence d'intervention placebo.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ils ont dit sur combien d'enfants ? Ont-ils mis un effectif ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je n'ai pas vu l'effectif. Il faudrait que je revérifie. J'ai regardé *Clinical trials*, mais je ne me rappelle plus. J'ai un doute. Ça ne me dit rien d'avoir vu les effectifs.

Commission de Transparence

Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg
(Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

Examen - Extension d'indication - VOXZOGO 0,4 - 0,56 et 1,2 mg
(Achondroplasie de 4 mois à 2 ans) (vosoritide) - (CT-21021)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Albert, rapidement, après, on arrêtera. Albert, dernière question.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Le problème, c'est que si on donne un SMR insuffisant, on va se retrouver dans une situation comme les Japonais. C'est-à-dire que les enfants n'iront pas dans les études pour avoir accès au médicament. La réponse, on ne l'aura pas si on va dans ce sens.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je pense pas, Albert, parce que comme l'a dit l'experte, et on était au courant de cela, il y a actuellement des essais avec d'autres molécules, dont notamment une molécule qui serait par voie orale et pour laquelle les patients rentreront dans cette molécule par voie orale, parce que peut-être que ce sera aussi la fin du VOXZOGO. Je ne sais pas.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Pourquoi se sent-on obligé, puisqu'il y a des alternatives possibles ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne sait pas. On n'a pas de détails là-dessus. On ne peut pas juger la commission là-dessus.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- S'il y a des essais qui sont possibles, autant laisser la possibilité de poursuivre la recherche.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Étienne.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Je ne comprends pas pourquoi on ne scinde pas à 5 ans, puisqu'on a tout de même une démonstration qui est positive chez les plus de 5 ans. Tout est non significatif en dessous de 5 ans. La dernière fois, on avait spéculé qu'il y avait le même effet entre 2 et 5 ans, mais aujourd'hui, on n'a rien. C'est NS entre 2 et 5 ans et inférieur à 2 ans. C'est vrai que cela me gêne de dégrader, puisque pour les plus de 5 ans, on avait tout de même une étude qui était positive statistiquement et cliniquement. Si on vote dans toute la population, je suis un peu gêné. Je mettrai bien un SMR chez les plus de 5 ans et chez les autres, éventuellement, en fonction de ce que l'on pense du besoin médical.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Le périmètre de la réévaluation, c'est chez les 2 à 5 ans. La question qui se pose, c'est maintient-on nos conclusions SMR important et ASMR III chez les 2 à 5 ans ? Ensuite, la deuxième population, c'est chez les moins de 2 ans.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On ne peut pas toucher les plus de 5 ans. Par contre, on peut accepter ou ne pas accepter les deux groupes des moins de 5 ans.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Soit on fait un vote global chez les moins de 5 ans, soit deux votes, c'est-à-dire 0 à 2 ans et 2 à 5 ans.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Tout est NS chez les moins de 5 ans. On peut faire un vote global, je pense.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je vous propose un vote global et je vous propose de vous prononcer individuellement sur le SMR, l'ASMR et l'ISP, puisque cela ne faisait pas partie des votes précédents. Stéphanie, on peut y aller.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 16 votants. Concernant l'ISP, j'ai 16 voix contre l'ISP. Concernant le SMR, 9 voix pour faible, 7 voix pour insuffisant. Pour le niveau d'ASMR, 14 voix pour V et 2 voix pour IV.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est faible, V, pas d'ISP.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Pierre, on se demandait avec la cheffe de projet, si vous souhaitez une réévaluation ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, on le disait tout à l'heure.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- Voulez-vous baser cette réévaluation à peu près au moment où l'étude va tomber ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Ce serait en 2028, je vérifierai. Merci.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Il faut bien ça, étant donné les effectifs et l'effet attendu.

M. BEAUFILS, pour la HAS.- C'est noté.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci.

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude des termes suivants :

d'ICLEI, 5

face, 5

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