



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 août 2025

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**Examen – Post-AMM - Renouvellement – NEXVIADYME – Maladie de POMPE
(CT AP-494) - SANOFI-AVENTIS FRANCE**

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour le dossier NEXVIADYME, du fait de mes petits soucis informatiques, je vais vous laisser quelques instants et Michel a accepté de prendre la présidence. Donc, je fais rentrer Monsieur Laforêt et je vous laisse commencer.

(M. Cochat quitte la séance et M. Clanet assure la présidence de séance.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, Monsieur Facon ne peut assister à l'examen de ce dossier, compte tenu de ses liens. Et dans le cadre de l'examen de cette spécialité et à titre exceptionnel, compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la Commission a souhaité auditionner le professeur Laforêt.

(M. Laforêt rejoint la séance.)

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci, Pascal Laforêt d'être présent. On va réévaluer, une troisième fois, l'accès précoce de NEXVIADYME, en fonction de nouvelles données. Il y aura une présentation de notre cheffe de projet. Il y aura, ensuite, une contribution d'association de l'AFM Téléthon. Puis il y aura votre expertise, Pascal Laforêt, et l'expertise méthodologique de Sylvie Chevet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Merci beaucoup. Bonjour à tous. Effectivement, vous avez examiné la demande de troisième renouvellement de l'accès précoce post-AMM de la spécialité NEXVIADYME à base d'avalglucosidase alpha.

Et, avant de revenir sur les dernières données qui ont été mises à notre disposition, un élément de contexte. C'est un médicament qui a obtenu une AMM, en juin 2022, dans l'indication de traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe, ce déficit en alphasglucosidase acide. Un SMR important et une ASMR V ont été octroyés chez les patients atteints de la forme infantile. Un SMR faible et une ASMR V ont été octroyés dans la forme tardive de la maladie, en novembre 2022. Nous nous prononçons dans le cadre du renouvellement de l'accès précoce, qui avait été initialement octroyé, en septembre 2022, dans une indication plus restreinte que l'AMM, puisque c'est dans le cas des traitements en cas d'échec à l'alphagucosidase alpha, le Myozyme, qui est également un autre traitement enzymatique substitutif. En octobre dernier, 2024, lors du deuxième renouvellement, l'accès précoce a été renouvelé pour une durée de neuf mois.

Un rapide rappel des données cliniques qui avaient été fournies lors de l'examen initial, en 2022. Nous avons l'étude COMET, concernant les patients adultes atteints de la forme tardive, c'était une étude comparative versus MYOZYME en double aveugle chez 100 patients, mais qui étaient naïfs de tout traitement enzymatique. Une non-infériorité avait été démontrée sur le critère de jugement principal, qui était la capacité vitale forcée. Concernant les patients atteints de la forme infantile, nous avons l'étude Mini COMET, une étude multicohorte, dont

une d'entre elles était comparative versus Myozyme, chez des enfants qui avaient une réponse sous-optimale au Myozyme.

Aujourd'hui, ce que nous avons au travers de cette demande de troisième renouvellement, ce sont des données issues du registre national français de maladie de Pompe. Le laboratoire nous a fourni un rapport chez des patients qui étaient précédemment traités par MYOZYME et qui avaient reçu NEXVIADYME pendant une durée minimale de six mois à la date du gel de base réalisé, donc en date du 5 mars 2023. Au total, nous avons 90 patients présents dans le registre, mais l'analyse de ce registre-là n'a concerné que 75 patients, 28 atteints de la forme infantile et 47 atteints de la forme tardive.

L'objectif de ce registre et de cette analyse était d'avoir des informations, à long terme et en vraie vie, de l'évolution des patients traités, d'abord par MYOZYME, puis par NEXVIADYME, jusqu'à un maximum de 36 mois après ce switch de traitement. Et l'évolution des patients était notamment regardée par rapport à la fonction motrice, donc au travers, notamment, de tests de marche chez l'adulte et chez les enfants qui est en capacité de marcher, mais aussi de l'acquisition de la marche, de la station debout. L'évolution des patients d'un point de vue respiratoire, avec, notamment, le suivi de la capacité vitale forcée. Et, également, savoir le type de ventilation qui est utilisé chez ces patients-là. Enfin, l'évolution des patients en termes cardiaques pour les patients atteints de la forme infantile.

Je ne vais pas revenir en détail sur l'ensemble des résultats qui étaient disponibles dans ce registre. Mais, simplement, pour information, je vous présente quelques graphiques d'évolution individuelle des patients, par exemple sur le score de marche de six minutes. C'est l'évolution individuelle des patients sur le test de marche pour la forme infantile et pour la forme tardive, avec le suivi à plus ou moins long terme, jusqu'à 36 mois. On a, également, des informations sur l'évolution de la capacité vitale forcée. Il est à noter, dans ce registre-là, forcément, un nombre important de données manquantes, particulièrement avec le suivi qui s'allonge dans le temps et qui peut aller jusqu'à 36 mois. On note quand même chez les patients pour lesquels nous avons des données qui sont disponibles, que l'on peut observer plusieurs cas de stabilisation des atteintes, à la suite du switch par MYOZYME. Et je laisserai, de toute façon, le professeur Laforêt nous faire part de son expérience clinique avec ce médicament-là.

Pour information, une étude de phase IV est en cours chez les patients qui avaient précédemment participé aux études cliniques. Les résultats ne sont pas encore disponibles. Et, pour information, le laboratoire a lancé l'étude Baby-COMET pour les patients atteints de la forme infantile, mais qui ont un âge inférieur à six mois. On n'est pas tout à fait dans le scope de l'AMM qui nous intéresse et de la demande qui nous intéresse aujourd'hui. Les résultats sont disponibles en 2027. Et je laisse tout de suite la parole pour la reprise de la contribution de l'association AFM Téléthon. Merci beaucoup.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Fatiha ?

M^{me} BARKA, membre de la CT.- C'est donc la contribution de l'association AFM Téléthon. C'est une contribution sous forme de revendication. Il s'agit d'une association agréée au niveau

national. L'association indique que l'intégralité des comptes est publiée sur le site internet de l'association, c'est-à-dire les rapports annuels et financiers, notamment, de 2024. Et donc, en 2024, un peu plus de 87,8 % des recettes provenaient de la générosité du public et 8,9 % de contributions publiques.

L'association indique que plus de la moitié des patients qui étaient traités avec MYOZYME ont switché vers NEXVIADYME, du fait des conditions d'accès précoce qui indiquent le NEXVIADYME en cas d'échec à MYOZYME. Actuellement, 80 % des traitements NEXVIADYME sont administrés à l'hôpital. Les conditions ne sont pas encore réunies pour une large administration en routine à domicile. Notamment, du fait de la rémunération IDE qui n'est pas alignée sur le temps de constitution du médicament. Sachant qu'il y aura toujours un besoin pour une part significative des patients d'être hospitalisés.

Lors du passage en droit commun, le remboursement de ce médicament onéreux aux hôpitaux va poser des problèmes considérables. Le remboursement par l'Assurance maladie seulement en ville impose, d'abord, que les conditions efficaces d'administration à domicile soient déployées. Les hôpitaux ne pourront pas payer le traitement onéreux sur leur propre budget pour les patients qui font une réaction à la perfusion, dont l'état de santé général requiert un service de réanimation à proximité, des patients isolés pour lesquels la surveillance n'est pas possible sur toute la durée de la perfusion. Pour les patients qui se révéleront en échec à MYOZYME, les premières administrations doivent être effectuées en milieu hospitalier. Et, là encore, les établissements ne pourront assumer le surcoût du médicament.

Selon l'association, les pouvoirs publics doivent rapidement prendre en main le sujet des conditions d'administration des traitements de la maladie de Pompe à domicile, afin de faciliter cette administration. Étant donné les modalités du financement, liste en sus, qui ne permettent pas à l'Assurance maladie de rembourser à l'hôpital ce qui est remboursé en ville, des solutions doivent être trouvées afin que les hôpitaux soient financièrement en mesure d'administrer NEXVIADYME dans leurs services, pour les patients qui le nécessitent.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- On va donner la parole à Pascal Laforêt, à la fois sur le plan de l'évaluation et du registre, mais, également, je voudrais que l'on ait son avis sur ce qui vient de nous être dit par l'association dans sa démarche, si c'est possible.

M. le Dr LAFORET.- Merci beaucoup, Monsieur Clanet. Merci de me permettre de partager avec vous mon expérience du traitement. Je voulais quand même remettre les choses dans leur contexte, parce que c'est une histoire, le traitement de la maladie de Pompe, maintenant, qui remonte à 25 ans. Pour vous résumer le spectre clinique, on parle de deux formes de la maladie. La forme infantile qui est la forme la plus sévère. Patients non traités, décès avant un an, il faut vraiment avoir cela en tête. Et il y a la forme de l'adulte, qui est majoritaire. Et vous voyez, avec les données du registre que l'on a, qu'il y a à peu près, en France, 150 patients, qui se répartissent en 130 adultes et 25 enfants.

Pour remettre les choses dans le contexte, le traitement de la maladie de Pompe, c'est l'une des premières maladies musculaires pour lesquelles on a eu une thérapie innovante. On a donc été très enthousiaste quand l'enzymothérapie est apparue. Les premiers essais

remontent aux années 2000, chez les enfants. Désormais, et cela fait, finalement, assez peu de temps, on a vraiment une idée de l'effet à long terme de MYOZYME, qui arrive à son terme avec l'arrivée des nouvelles enzymothérapies. Et donc, chez l'enfant, premièrement, c'est un traitement qui avait soulevé énormément d'espoir, puisque l'on a vu des enfants pouvoir marcher à un âge normal, alors que, normalement, ils mouraient tous. Donc, initialement, des effets spectaculaires. Et, malheureusement, quand même, des échecs, des échappements au traitement.

Et sur cette étude française, qui est l'une des rares études qui reprennent de manière tout à fait œcuménique les patients suivis, depuis le début, chez les enfants, 64 enfants ont été suivis en France. Si l'on voit le côté négatif, 37, soit près de 60 %, sont décédés malgré le traitement. Mais le côté positif est que 27 sont en vie aujourd'hui. Et il est certain que, sans enzymothérapie, tous ces enfants seraient décédés. Néanmoins, la survie se fait avec un handicap, et l'on ne peut pas trop entrer dans le détail, mais beaucoup de ces enfants ont une atteinte motrice, une atteinte respiratoire. Voilà pour les enfants.

Pour les adultes, avec le registre français, on a pu faire l'une des rares études sur le suivi à long terme. Des patients ont été traités jusqu'à plus de dix ans. Et ce que l'on voit très bien, c'est qu'il y a un effet seuil du traitement par MYOZYME. Dans les deux premières années, les patients s'améliorent un peu et se stabilisent. Je vous présente le test de marche et la capacité respiratoire, la capacité vitale. Ensuite, on assiste à une dégradation chez beaucoup de patients. En ce qui concerne la capacité vitale, en réalité, il n'y a même pas de réelle amélioration. Il y a une stabilisation au début, puis une pente douce. Mais, versus les groupes contrôles, cette pente est moins importante. Et donc, l'effet de Myozyme est évident, mais plus dans les premières années.

On a mené un autre travail avec les Néerlandais, qui est l'équipe la plus reconnue dans le domaine de la maladie de Pompe, et l'on observe les mêmes résultats. Ce sont les patients qui avaient été dans le premier essai LOTS. Et vous voyez encore l'atteinte musculaire, le test de marche qui s'améliore dans les deux ou trois premières années, puis qui rediminue par la suite. Et, en termes respiratoires, on casse la courbe de décroissance. On vous montre le début du traitement. Avant, les malades se dégradent de manière assez rapide et sous traitement, ils se dégradent moins. Ce sont les effets de l'enzymothérapie par MYOZYME.

Et point très important, qu'il faut avoir en tête, parce que l'on est finalement, toujours, dans de petits effectifs, beaucoup de critiques, toujours, sur le plan statistique, méthodologique. Et il est très difficile, pour des petits effectifs, d'avoir des données parfois très fines. Et il faut aussi avoir en tête qu'il y a des variations individuelles très importantes. D'un patient à l'autre, il y a des réponses différentes. Il y a des patients qui répondent, qui s'améliorent clairement et d'autres qui, même depuis le début du traitement, ne répondent pas au MYOZYME. Et donc, l'on peut imaginer que l'on va avoir finalement les mêmes risques d'échec avec d'autres enzymothérapies.

Le sujet du jour est le NEXVIADYME. Deux nouvelles enzymothérapies ont été l'objet de l'étude, comme vous le savez, ces dernières années, avec deux papiers dans le même numéro du Lancet Neurology. Et l'étude du NEXVIADYME, l'étude COMET, est la seule étude de ces

deux traitements qui a montré un résultat positif en termes d'objectifs. Puisque l'objectif était la non-infériorité de l'atteinte respiratoire. Et l'objectif a été atteint.

Pour illustrer les résultats, je voulais vous montrer, en parallèle, les résultats de l'étude LOTS sur le MYOZYME, et de l'étude COMET. Dans l'étude COMET, on voit que l'atteinte respiratoire et l'atteinte musculaire répondent mieux que sur MYOZYME. Mais il n'y a pas de supériorité statistique. On a l'impression qu'il y a une meilleure réponse, mais c'est une non-infériorité. Mais avec, quand même, déjà, l'impression, pour le clinicien, que l'on peut faire mieux, pour certains patients au moins.

Et donc, depuis que le NEXVIADYME est en accès précoce, comme la cheffe de projet vous l'a dit, on collecte les données dans le registre Pompe. Ces données sont réparties dans toute la France. Là aussi, j'anticipe les critiques sur les données manquantes. Le challenge que l'on a en France, c'est qu'il y a une quarantaine de centres dans lesquels ces patients sont traités, parfois un seul patient par centre, parfois dix ou vingt dans les gros centres, comme Paris et Lille. Et vous imaginez que tous les centres n'ont pas les mêmes moyens. Et il est très difficile d'avoir, tous les six mois, toutes les données que l'on souhaiterait avoir. Ce sont les problèmes de la vraie vie. Néanmoins, on a une excellente collaboration, globalement, avec les centres de référence neuromusculaire FILNEMUS, et métabolique, G2M. Et je m'efforce de faire au mieux pour collecter ces données au niveau national.

On a mis en place, et cela est important, aussi, une RCP, depuis que le NEXVIADYME peut être prescrit. Puisque les conditions de prescription sont les échecs ou les échappements au MYOZYME. On discute des dossiers en RCP, tous les deux mois, sur Rofim, la RCP habituelle des filières. Et l'on présente les patients au cas par cas pour prendre une décision de switcher ou pas. Il n'y a pas toujours une indication de switch, mais l'on peut rentrer dans le détail de la clinique, chaque patient, vraiment, est particulier. Ces RCP sont en place depuis deux ans.

Et juste un exemple, on s'aide beaucoup du registre, encore, puisque l'on extrait les courbes d'évolution des patients. C'est là-dessus que je vais insister pour les cas pratiques. Vous voyez les courbes de capacité vitale et de test de marche. C'est un exemple. On voit un patient qui répond plutôt bien, parce que, pour nous, une bonne réponse, c'est une stabilisation. On n'attend pas de miracle, maintenant, dans les maladies musculaires, mais l'on attend plutôt une stabilisation des malades. Et, au bout d'un certain temps, en l'occurrence, presque dix ans, le patient décroche, s'aggrave. Sur le test de marche, vous voyez que c'est flagrant, il perd la marche pratiquement. Il y a l'échelle MFM. Et quand on a ce type de résultat, on décide d'un switch, parce que l'on a envie d'essayer un traitement qui, potentiellement, pourrait, à nouveau, stabiliser les patients. Voilà donc, un exemple au type.

Je voudrais, ensuite, vous montrer trois exemples. J'ai essayé de choisir des patients avec un suivi assez long. Un premier patient, monsieur qui a participé au premier essai du MYOZYME, à l'essai LOTS. Ce patient a été switché en 2022. Vous voyez la courbe de capacité vitale assise. On mesure la capacité vitale assise et couchée, parce qu'il y a une atteinte diaphragmatique et que l'atteinte diaphragmatique se voit bien quand il y a une chute en position couchée, mais pas toujours, forcément. Et vous voyez que le patient se dégrade au bout de quatre à cinq ans. Et, au moment du switch, il y a une amélioration de la capacité vitale. Le dernier

point, cela rediminue un petit peu, mais il y a aussi des variations d'une épreuve à l'autre. Et j'insiste aussi sur la nécessité d'avoir, vraiment, plusieurs années de suivi, si l'on veut conclure. Je pense que cela va être comme pour le MYOZYME, il faudra plusieurs années pour voir comment ces patients évoluent. Ensuite, la CV couchée. C'est pareil, on le voit se dégrader à partir de 2013. Et, au moment du switch, les deux points suivants montrent une amélioration de la CV couchée. Toujours pour le même patient, une dernière donnée, l'échelle MFM. Cela fait partie des quelques échelles qui sont pratiquées dans tous les centres. C'est une échelle avec des tests de motricité pour évaluer la motricité proximale, axiale, distale. Le patient est assez stable sur cette échelle jusqu'en 2013. Ensuite, cela dégringole et, après le switch, cela se stabilise. On est content quand on a ces données-là, c'est certain.

Un autre exemple, une dame, née en 1992, longue durée de traitement, 2006, le début du MYOZYME. Sur la CV assise, il y a une dégradation assez régulière. Vous voyez que chaque cas est quand même différent. Il n'y a pas une grosse stabilisation, mais elle se dégrade lentement. Donc, on décide du switch en RCP et l'on a l'impression, quand même, après le switch, que la patiente se stabilise. Et donc, l'on a gagné, quand même, quelques années, vraisemblablement, de stabilisation de la maladie.

Pour la même patiente, la CV couchée, lente. Pareil, cela va bien dans le même sens. À nouveau, une amélioration. Donc, on est vraiment content quand on voit ces données-là. Et le test de marche. La réponse en termes de marche ou de respiration n'est pas toujours parallèle. Et c'est pour cela qu'il est très important de faire toutes les analyses. Il y a des patients qui se dégradent plus sur la marche ou sur la respiration et la réponse est aussi variable. En l'occurrence, réponse quand même assez spectaculaire après le switch.

Et un dernier exemple, que je voulais vous montrer, parce que l'autre indication, pour nous, du switch du NEXVIADYME, ce sont les réactions allergiques. Il s'agit d'une patiente. D'une part, elle se dégrade sur le test de marche, très progressivement. Donc, il n'y a pas eu d'amélioration initiale. Mais, en plus, cette patiente a fait des réactions allergiques. Elle a fait de vraies réactions de type allergique médiée IgE, avec un allergologue qui a confirmé les choses. Avec, donc, un haut risque de réactions graves. Elle a été mise sous un protocole pratiquement de goutte-à-goutte de perfusion qui est extrêmement long, plus de six heures de perfusion, en hôpital de jour. Tout cela est très, très compliqué à mettre en place. Et donc, l'indication du switch était aussi l'allergie. Cette patiente a été switchée en 2022. Avec, d'une part, une amélioration de la marche et une stabilisation de la capacité respiratoire. Mais aussi une amélioration de la tolérance à l'enzymothérapie, puisque l'on a pu diminuer les antihistaminiques et la perfuser en trois heures trente au lieu de six heures, ce qui est considérable comme gain de temps et d'organisation. Voilà les intérêts cliniques et allergiques.

On va présenter, lors du prochain congrès de la World Muscle Society, les données qui ont été présentées par le laboratoire, mais que nous avons analysées de notre côté, avec les 47 patients switchés. Et l'on voit qu'en termes de tests de marche, surtout, on casse la dégradation dans les deux premières années. Donc, cela confirme que l'on peut avoir une rupture de la dégradation des patients après le switch.

Et je ne suis pas d'enfant, mais j'ai contacté mes collègues de Necker hier, en urgence, comme nous sommes très coordonnés, elles m'ont présenté deux diapos que j'ai extraites d'une présentation d'un très joli mémoire, sur les enfants qui ont été switchés sur Necker. Il y a 11 formes infantiles sur ce tableau. Elles ont été switchées en raison de dégradations motrices, surtout, mais parfois non-réponse cardiaque et/ou respiratoire, avec des délais de traitement de NEXVIADYME qui vont de 1 à 5 ans, donc ils ont quand même un bon recul. Les résultats sont quand même très intéressants. Il y avait quatre patients qui avaient encore une cardiopathie hypertrophique – chez l'enfant, c'est une des principales complications. Trois sur quatre se sont normalisés avec le NEXVIADYME. En termes de respiration, 40 % d'évolution favorable avec un sevrage de la ventilation pour deux sur cinq, ce qui est quand même très important aussi. Une meilleure réponse motrice. Et sept de ces enfants avaient un support nutritionnel, je pense, une alimentation entérale ou un apport. En tout cas, trois ont pu être sevrés du support. Et dernier point, pas de réaction aux perfusions d'avalglucosidase, alors que quatre des enfants sous MYOZYME avaient eu des allergies.

Mes conclusions personnelles de ces données en vie réelle, c'est qu'outre le fait que, dans l'essai COMET, j'insiste, les données scientifiques montrent qu'il y a une même infériorité de ce traitement, mais pas de supériorité, d'où toutes les questions que l'on se pose. Dans notre expérience, celle que j'ai vécue dans le service, mais aussi, au niveau national, de nombreux patients switchés ont pu s'améliorer ou stopper leur dégradation dans les une, deux, voire trois années qui ont suivi le switch.

En termes d'effets secondaires, je pense qu'il y en a plutôt moins. En tout cas, on n'a pas vu d'effets secondaires graves et on a l'impression d'une meilleure tolérance. Cela nécessite, bien sûr, d'être confirmé sur le plan scientifique. Et dernier point, facilité de reconstitution. On avait un gros problème avec le MYOZYME qui était le nombre de flacons. Avec le NEXVIADYME, il y en a moitié moins. C'est plus facile pour la pharmacie. Et ce sera peut-être plus facile si, malheureusement, à l'avenir, on nous force à traiter les patients à domicile. Donc, je rejoins ce que disait l'association de l'AFM, avec laquelle on a beaucoup discuté. Pour nous, c'est une grosse préoccupation parce qu'il va être très, très difficile de sortir les patients de l'hôpital. S'il y a moins de flacons, ce sera un petit mieux, mais il y a beaucoup d'autres problèmes. Donc, on peut aussi en discuter si vous le voulez. Je m'arrêterai là. Et merci d'avoir permis de vous montrer ces diapositives.

(Monsieur Cochat reprend la présidence de séance.)

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci bien. Sylvie, si tu peux nous dire un mot méthodo. Ensuite, on aura une discussion rapide parce que l'on a déjà un petit peu empiété sur le temps.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. - Je voulais rappeler que c'était le troisième renouvellement d'accès précoce, qui fait suite, quand même, à une AMM qui a été donnée en juillet 2022. Je vous rappelle que l'on a vu le dossier, à la fois sur la forme tardive qui reposait sur un essai, comme l'a rappelé la cheffe de projet, de non-infériorité versus le Myozyme, sur des adultes naïfs de traitement, ce qui ne correspond pas à l'indication qui est revendiquée, et pour laquelle on a donné un ASMR faible et une ASMR V. Et, chez les enfants, on a

effectivement des données comparatives, uniquement sur 22 enfants, qui ont conduit la Commission à donner, là encore, une absence d'amélioration du service médical rendu.

Donc, cela me pose question sur le renouvellement d'un accès précoce, dans la mesure où les critères que l'on nous demande d'évaluer étudient, notamment, s'il s'agit d'un traitement innovant et quelles sont les données qui nous permettent de confirmer cet aspect innovant. Et quand je regarde les données qui nous ont été présentées, je voulais revenir sur la variabilité d'évolution individuelle que vous nous avez montrée à travers ces spaghetti-plots de données individuelles, qui justifient, à mon sens, l'évaluation nécessaire sur des essais comparatifs et non sur des données observationnelles sélectionnées.

Le laboratoire, à l'appui de cette troisième demande, nous donne des données du registre français de la maladie de Pompe. Ce sont des données en grande partie descriptives. Avec un biais de sélection que je considère comme important, puisque 20 patients sont exclus sur la base d'une durée de traitement insuffisante ou de traitement associé, ou de données manquantes. Et, en réalité, il y a des données manquantes, également, sur les malades qui sont retenues. C'est-à-dire qu'il y a 28 formes infantiles et 47 formes tardives qui sont retenues, les fameux 75 sujets analysés. Quand on les regarde, il y a des visites à deux ans, il n'y a plus que 14 des formes infantiles, c'est-à-dire la moitié, et 28 des formes tardives, ce qui est un peu plus de la moitié. Puis, à 3 ans, puisque c'était quand même l'objectif d'avoir des données à 36 mois, on n'a plus que 7 enfants présents et 15 adultes.

Donc, selon moi, il est difficile de considérer que l'on a des données de bonne qualité, même si je conçois parfaitement toutes les difficultés que représentent la constitution d'un registre et la qualité des données, bien évidemment, cela représente un coût humain important. Mais le fait est que, pour l'instant, on dispose de données qui me semblent de qualité insuffisante pour pouvoir assurer, si tant est que l'on en attendît grand-chose, le fait de considérer que ce médicament est innovant.

Enfin, les comparaisons qui portent sur la situation après le switch MYOZYME/NEXVIADYME ne sont que des comparaisons brutes et directes, qui omettent de prendre en compte les biais de confusion potentiels qui existent entre l'état des malades au moment du changement MYOZYME/NEXVIADYME.

Je m'interroge, en conclusion, sur la levée d'incertitude que l'on attend sur ces accès précoces, renouvelés de façon itérative. Même si je conçois bien que ce n'est sûrement pas du registre de la Commission que de s'interroger sur ces renouvellements itératifs, sans savoir quand on les interrompt, alors que l'AMM a été donnée il y a trois ans.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Sylvie. Je crois que tu as, quand même, soulevé le problème important, pour que Monsieur Laforêt comprenne bien. Il est vrai que l'on a un expert dont on sait qu'il a, quand même, des liens d'intérêt avec le laboratoire et qui a argumenté, finalement, sur pas mal de cas cliniques et peu de données regroupées. Ce qui est toujours un peu gênant dans cette situation. D'un autre côté, on a l'industriel qui redemande un accès précoce, alors que le droit commun a été validé, peut-être pas aussi bien qu'il l'aurait

souhaité. Et donc, les négociations bloquent au niveau du ministère, pour le prix. On est un petit peu coincé.

On sait aussi que la durée de vie du MYOZYME est un petit peu conditionnée, actuellement. Et, en gros, j'ai envie de vous reposer une question, mais je crains de connaître la réponse. Ce que l'on voudrait savoir pour ce renouvellement, ce troisième renouvellement, c'est y a-t-il vraiment une place spécifique, soit en première ligne, soit, comme vous l'avez montré, pour plusieurs patients isolément, en relais du MYOZYME ? La vraie question est celle-là. Après, on verra au jour le jour par rapport à la durée de vie du MYOZYME.

M. le Dr LAFORET. - Oui. Je me permets quand même de préciser que je n'ai pas présenté de données statistiques parce que la cheffe de projet m'a demandé de parler de mon expérience. Donc, j'ai essayé de coller au plus à la clinique. Parce que vous avez les dernières diapositives, on a déjà fait un papier sur le switch à un an qui montre une stabilisation du test de marche, discrète, mais elle est là. On l'étend à deux ans. On est le pays où il y a le plus de switches et donc, on peut faire cette analyse.

J'insiste sur le fait que ces données cliniques, quand vous avez à la fois la CV, le test de marche, la MFM, tous les paramètres qui s'améliorent, pour moi, clinicien, c'est une amélioration, ce n'est pas un biais. Et l'on sait très bien qu'il y a des biais. Les patients peuvent se détériorer parce qu'ils ne font pas de kiné, parce qu'il y a des problèmes de ventilation. On tient compte de tout cela quand on discute de ces patients. Et mon avis est partagé aussi par les autres cliniciens. Vous pouvez interroger aussi d'autres collègues en France, on se concerta beaucoup. Notre impression, la mienne et notre impression, c'est qu'il y a un intérêt du NEXVIADYME, dans les switches, puisque, sur tous ces patients, la majorité, au bout de dix ans, se dégrade. Si on les laisse sous MYOZYME, ils vont continuer à se dégrader. Et l'on voit qu'avec le NEXVIADYME, on les stabilise. Combien de temps ? Je ne sais pas. Bien sûr, ils vont peut-être se redégrader, mais, pour moi, c'est un plus indiscutable. Plus l'aspect des réactions allergiques, qui sont probablement moindres, à confirmer dans le temps. Donc, je n'ai pas d'état d'âme sur le fait que je défends ce traitement, aujourd'hui, malgré mes liens d'intérêts. La pédiatrie aussi, c'est important.

Cela dit, oui, il faudrait des données agrégées, il faudrait des données internationales. On a des collaborations avec les Néerlandais. Il y a un problème, qui est souvent très compliqué, c'est le partage des données avec les registres, avec des questions de confidentialité. Je n'ai toujours pas résolu ce partage des données avec l'international. Donc, si quelqu'un peut m'aider, je suis partant. S'il y avait des cohortes de 300 patients, on aurait plus de données.

Ensuite, première intention, on est d'accord, COMET, ce n'étaient pas les switches. La non-infériorité était pour les patients naïfs. Aujourd'hui, si j'avais le choix, je les mettrais sous NEXVIADYME, puisqu'il y a une non-infériorité, donc pourquoi ne pas aller directement vers le traitement le plus utile, le plus facile à manier. Et avec peu de risques qu'il fonctionne moins. Et faire des études comparatives, évidemment, on serait content. Dans les maladies rares, je n'ai pas d'exemple de laboratoire qui accepte de faire des études comparatives. Et, aujourd'hui, lancer un traitement MYOSYME versus NEXVIADYME me paraît, quand même, compliqué.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, là-dessus, je suis d'accord. Mais, au-delà de la notion même de RCP, avez-vous défini, entre vous, des critères précis de switch ?

M. le Dr LAFORET.- C'est une bonne question. Les critères sont, quand même, assez subjectifs, dans la mesure où l'on s'aide de nos données cliniques et de nos pentes, que je vous ai montrées. On n'a pas fait de calcul en termes de pourcentage. On en a beaucoup discuté. Dit-on, c'est à partir de 10 % de dégradation ou pas ? On ne l'a pas fait parce qu'il est toujours très difficile, aussi, de faire ces calculs. Donc, on a choisi des critères cliniques. Évidemment, ce n'est pas quand il y a un point, vous l'avez vu, je vous ai montré des évolutions sur dix ans, ce n'est pas à six mois d'intervalle, donc, quand, sur dix ans, vous voyez que, tous les six mois, le malade se dégrade, pour le clinicien, c'est indiscutable, il se dégrade. Mais, pour répondre à notre question, il n'y a pas, aujourd'hui, de critères chiffrés de switch. Nos critères sont dégradation motrice, aide d'une canne, mise sous ventilation, etc. C'est clinique.

M. le Pr COCHAT, Président.- D'accord. Merci. Albert Trinh Duc ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Monsieur Laforêt, pouvez-vous nous rappeler si, dans COMET, les réactions allergiques avec NEXVIADYME étaient bien inférieures, voire inexistantes par rapport à MYOZYME ?

M. le Dr LAFORET.- Non, je n'ai plus en tête cela. Non, pas plus.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Vous mettez cet élément en avant en disant que c'est plus sécurisant, ils font moins de réactions. Mais, dans COMET, cela était-il confirmé ?

M. le Dr LAFORET.- Je pourrai vous répondre, je peux relire l'article dans cinq minutes et vous le redire. De mémoire, il n'y avait pas plus de réactions, c'est sûr. Beaucoup moins ou pas, je ne peux pas vous le dire. Sachant que les réactions sont, quand même, assez rares, globalement, il ne faut pas dramatiser. Les réactions avec le MYOZYME sont rares, mais il y en a. Et il faut que l'on confirme, dans la durée, qu'avec le NEXVIADYME, il y en a moins. Mais je n'ai pas les chiffres en tête.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Parce que j'avais l'impression que, dans votre discours, c'était ce que vous mettiez un peu en avant. C'est-à-dire qu'en passant à NEXVIADYME, on avait moins de risques d'avoir des réactions allergiques. N'ai-je pas bien compris ?

M. le Dr LAFORET.- Mon discours est, encore une fois, de terrain. Je vous ai montré quelques patients que l'on a switchés. Des adultes, il y en a peu qui avaient de grosses réactions allergiques que l'on a switchés. Mais, dans l'exemple que je vous ai montré, il y a moins de réactions allergiques. Je n'ai pas encore colligé tous les autres cas. Et chez les enfants, les données de mes collègues pédiatres, il y a zéro réaction allergique, alors qu'il y en avait quatre avec le MYOZYME. Donc, je suis convaincu qu'il y en a plutôt moins.

Cela étant, les réactions allergiques peuvent arriver tardivement. On a vu, avec le MYOZYME, des réactions allergiques au bout de plusieurs années. Donc, là aussi, il faudra suivre ses patients dans la durée. On est dans des maladies qui évoluent sur des décennies. Vous avez

vu que, pour le MYOZYME, il a fallu plus de dix ans pour avoir une idée précise de l'évolution. En l'occurrence, on n'en est qu'au début. Je pense que si l'on casse cette dynamique, mais il faut interroger d'autres experts, c'est mon sentiment, si l'on casse cette dynamique d'un nouveau traitement qui aide, qui apporte un peu plus, on ne saura jamais, en effet, s'il a fonctionné, ou pas. Donc, je trouve qu'il serait vraiment très dommage de ne pas pouvoir continuer et utiliser le NEXVIADYME, qui ne pose vraiment aucun problème.

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

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je voudrais juste rappeler deux points de contexte. Le droit commun, pour NEXVIADYME, avait été prononcé dans une indication plus large, puisque c'était le traitement de la maladie. Dans l'accès précoce, le périmètre qui nous intéresse est bien en échec au MYOZYME, en cas d'avalglucosidase alpha. En octobre dernier, lorsque le collège a renouvelé pour la deuxième fois l'accès précoce, il a demandé au laboratoire toutes nouvelles données qui permettaient d'étayer l'efficacité ou la tolérance du produit. Dans le cas présent, à savoir chez les patients en échec au MYOZYME, les seules données disponibles sont celles issues du registre, puisque l'usage qui est fait, en France, de NEXVIADYME, aujourd'hui, est en échec au Myosine. Donc, ce sont des données descriptives, mais c'est tout ce que nous avons, en France, en tout cas, pour reprendre ces données-là en échec au MYOZYME. Voilà pour bien rappeler le périmètre.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Très bien. S'il n'y a pas d'autres questions ou commentaires, on vous remercie beaucoup pour votre présentation et vos réponses à nos questions, un peu tordues, mais importantes. Merci. Bonne fin de journée.

M. le Dr LAFORET.- Je m'y attendais. Je les connais, à présent. Merci beaucoup. Au revoir.

(M. Laforêt quitte la séance.)

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

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- En résumé, on ne sortira jamais de l'indécision ou de l'incertitude plus exactement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. On est d'accord. Mais, c'est toujours pareil. On fait des mélanges de science et de non-science.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Dans dix ans, si on l'écoute. Dans dix ans.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, mais le problème ne vient pas que de ses propos, il vient aussi de la position de remboursement du médicament qui n'est pas réglée. Et cela, il n'y est pour rien.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a un an, on a demandé au laboratoire des données sur ces malades qui sont en échec.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- En octobre dernier.

Une cheffe de projet pour la HAS.- En octobre dernier, Sylvie, on avait demandé cela.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Donc, ce qui m'étonne, c'est qu'ils n'aient pas donné les moyens, qu'ils ne se soient pas donné les moyens d'avoir des données de meilleure qualité. Il aurait même pu financer une partie du registre. Peut-être est-ce ce qu'il a fait, d'ailleurs. Parce que, quand on regarde, même les données au début du traitement, il y a plein de données manquantes, très, très rapidement. Je trouve qu'on leur demande quelque chose et ils le font vraiment à minima. Je ne comprends pas pourquoi il n'y a pas plus de prise en compte de ce que l'on a demandé. Et on a l'impression que même le rapport est mal rédigé. Je ne sais pas ce qu'en pense notre cheffe de projet, qui l'a bien regardé aussi.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais cela m'ennuie que l'on stoppe l'accès au médicament.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En même temps, on a montré qu'il n'était pas inférieur aux MYOZYME. Effectivement, c'est en échec. Mais, comme on vient de le voir, je ne suis pas sûre d'avoir compris ce qui définit l'échec. Parce que, même quand on regarde les courbes qu'il nous a montrées à propos de trois cas, à la fin, je trouve que c'est une interprétation. Mais on se demande pourquoi, tout à coup, il a switché, parce que, parmi les malades, certains avaient l'air stables avant même le switch.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ils en discutent en RCP, je pense qu'ils ne prennent pas la décision comme cela. On ne peut pas faire abstraction de ces données cliniques, Sylvie, ce n'est pas possible.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Mais ce sont des données à propos de trois cas qu'il a sélectionnés. Il y en a quatre-vingt-quinze autres qu'il ne nous a pas montrés.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Quand on a fait appel au Professeur Laforêt, comme on en avait discuté préalablement en bureau, l'idée était d'avoir son expérience en tant que clinicien. Il est, effectivement, gestionnaire du registre maladie de Pompe et il participe au RCP national, donc il voit passer les cas. Et il est vrai que je lui ai posé la question en amont de l'examen : « Qu'est-ce qui fait switcher de MYOZYME vers NEXVIADYME ? » Et je pense qu'il l'a exprimé aussi clairement que ce qu'il pouvait, c'est au cas par cas, sur la clinique et l'évolution. Ils n'ont pas vraiment de facteurs prédictifs de réponse ou autres qui permettraient de switcher vers NEXVIADYME. Il a relaté, en tout cas, son expérience de clinicien, telle qu'il la vit au quotidien.

M. le Pr COCHAT, Président.- Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Quand on voit l'évolution, globalement, on a vu qu'ils allaient tous s'échapper. Ne faudrait-il pas revoir le MYOZYME, qui a été quand même valorisé, si je ne me trompe pas, dans les précoces, à un ASMR II, c'est cela ? Si mes enseignements sont bons.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Je vérifie juste pour l'ASMR.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Et quand on le compare au KAFTRIO, par exemple, et le bénéfice que cela a, lui donner la même valorisation, mais peut-être me trompé-je.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce n'est pas dans le même registre.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Il y a un problème de temporalité aussi.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Oui, je sais que ce n'est pas le même registre. Mais la taille de l'effet avec un épuisement qui est quand même assez rapide...

Une cheffe de projet pour la HAS.- Concernant l'épuisement de l'effet de MYOZYME, effectivement, il nous a présenté des données à plus long terme. Il expliquait que l'épuisement dépendait des patients, mais qu'il pouvait arriver au bout de plusieurs années. Concernant NEXVIADYME, l'épuisement de l'effet, pour l'instant, est difficile à déterminer, puisque l'on a un recul, à peu près, de trois ou quatre ans parce que le médicament était disponible, un petit peu, en ATU avant l'accès précoce. Selon lui, il est encore trop tôt pour voir des échappements de traitement. Mais il est conscient que c'est un risque, que les patients switchés par NEXVIADYME finissent également en échec. Finalement, le positionnement de NEXVIADYME, tel qu'il est actuellement dans l'accès précoce, c'est un traitement de dernier recours et pour essayer de rattraper des patients qui ne répondraient plus à MYOZYME.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On avait donné un III, me semble-t-il.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Au moins un III.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Oui. Un ASMR II, mais en 2006.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Et l'ASMR a été réévalué.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Il a été réévalué. Et j'ai l'impression que c'est, maintenant, un III.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Merci.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Et le positionnement exprimé par le Professeur Laforêt par rapport à NEXVIADYME, c'est un positionnement, finalement, qui reflète celui du droit commun. En tout cas, les cliniciens ont la volonté de le positionner en première ligne de traitement.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Et c'est SMR important et ASMR III dans la forme infantile et SMR faible et ASMR IV dans la forme tardive pour MYOZYME.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Dans la forme tardive.

M. le Pr COCHAT, Président.- Michel ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vais, à nouveau, me faire l'avocat du diable. Dans ce contexte, nous avons, effectivement, un certain nombre de principes et nous discutons sur une population de patients qui est de moins d'une centaine, peut-être une cinquantaine de

patients, 75 patients. Donc, on est, quand même, dans une situation où, pour des raisons qui sont les nôtres, c'est-à-dire que nous avons accepté l'accès précoce, on est un peu coincé parce que, et on le savait dès le début, ces registres ne permettent pas d'avoir des confirmations, ou pas, de ces effets. Vous avez vu que, sur le MYOZYME, puisque vous en discutez, il y a une amélioration évolutive momentanée, et qu'ensuite, cela se redégrade à une vitesse peut-être un petit peu moins rapide que les gens qui ne sont pas traités.

Et l'impression que l'on a avec NEXVIADYME, à moins que ce soit un effet placebo, mais je ne vois pas comment il pourrait être cohérent sur l'ensemble des quelques critères dont il a parlé, c'est que l'on voit, ensuite, que cela se redégrade aussi. Ce n'est certainement pas le traitement KAFTRIO, mais je crois, quand même, que, dans le contexte, il ne serait probablement pas très éthique, même si cela se discute sur le plan scientifique, de ne pas le renouveler. Vous allez me dire, tout de suite, combien d'années va-t-on le renouveler ? Mais c'est autre chose. Dans la situation, il me semble, quand même, que l'on peut aussi se poser la question comme cela.

M. le Pr COCHAT, Président. - Oui, je te rejoins.

M. le Pr ROUSTIT, membre de la CT. - Je vais donc, justement, la poser. Combien d'années le renouvelle-t-on ? Plus sérieusement, avec ces AP itératifs, on est dans une situation, quand même, assez inconfortable. Et l'on sait qu'il n'y aura pas d'autres données. Puisque, comme tu l'as rappelé, Michel, c'est une situation tellement rare, on imagine bien qu'il n'y aura pas de nouvelles données. Et en même temps, il est vrai que c'est embêtant de ne plus octroyer d'accès aux médicaments pour les patients qui en bénéficient. Donc, comment se sort-on de cette situation-là ? Sachant qu'il y a le droit commun qui existe. Peut-on dire qu'en l'absence de nouvelles données, on donne un dernier renouvellement et qu'il faut négocier un prix ? Comment peut-on sortir de cela ? C'est la première fois que je vois cette situation.

M. le Pr COCHAT, Président. - On ne peut pas mettre des conditions à l'accès précoce, c'est difficile. C'est plus une démarche globale, pas forcément centrée sur ce médicament pour lequel on essaie d'avancer à notre niveau. On va aussi avoir des échanges avec le CEPS. Mais je propose que l'on ne discute pas de cela maintenant, sans quoi, l'on ne s'en sort pas et l'on ne réglera pas le problème aujourd'hui.

M^{me} MASIA, pour la HAS. - La seule option réglementaire qui mettrait fin à l'accès précoce, c'est l'inscription du droit commun au remboursement.

M. le Pr COCHAT, Président. - Voilà, exactement.

M^{me} MASIA, pour la HAS. - Qui est possible, grâce à l'avis de droit commun que vous avez rendu, puisque le SMR était suffisant. Mis à part cela, il n'y a pas de nombre limite de renouvellements d'accès précoce.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président. - Sauf si l'on estime que l'un des critères d'une évaluation n'est plus rempli.

M^{me} MASIA, pour la HAS. - Exactement.

M. le Dr LENGLINÉ, Vice-Président.- Comme le plan de développement approprié.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Voilà, tout à fait.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je propose de voter.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- On vote sur les quatre critères pour le renouvellement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, on vote « renouvellement, oui ou non ».

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Donc, pour ou contre le renouvellement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. le Pr COCHAT, Président.- J

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants. Il y a 16 voix pour le renouvellement et 4 voix contre.