



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 février 2026

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

Audition - Inscription - DUVYZAT 8,86 mg/mL (CT-21526)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bien, on va attaquer. On fait rentrer le laboratoire.

(Anne Gourion, Marie-Céline Boval et le Dr Cécile Halbert rejoignent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, messieurs, dames. Merci de nous avoir rejoints pour l'audition concernant DUVYZAT, qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes de présentation, puis nous aurons 10 minutes de discussion, et il y aura un minuteur qui s'affichera sur l'écran.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous examinez aujourd'hui la demande d'audition de la spécialité DUVYZAT à base de givinostat en suspension buvable. Le DUVYZAT est indiqué pour le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne chez les patients ambulants âgés de 6 ans et plus recevant un traitement concomitant par corticostéroïdes. Le DUVYZAT est inhibiteur des histones désacétylases, administré par voie orale. Ce médicament a obtenu son AMM le 6 juin 2025 et il s'agissait d'une AMM conditionnelle. Cette spécialité a également fait l'objet d'un accès compassionnel préalable.

Lors de votre évaluation le 10 décembre 2025, vous aviez émis un avis défavorable au remboursement dans le traitement de la dystrophie musculaire de Duchenne chez les patients ambulants âgés de 6 ans et plus et recevant un traitement concomitant par corticostéroïdes. Vous aviez estimé qu'à ce jour, les corticostéroïdes constituent la seule famille thérapeutique à avoir démontré un effet bénéfique sur la motricité, avec un profil de tolérance au long cours défavorable. Les recommandations actuelles préconisent de débiter les corticostéroïdes chez un enfant marchant au moment où le développement moteur stagne, soit habituellement entre 5 et 6 ans.

Compte tenu de la qualité de son effet jugée non cliniquement pertinente et de son profil de tolérance, avec des événements indésirables majoritairement gastro-intestinaux, diarrhée, vomissements et douleurs abdominales ; également des événements hématologiques avec des thrombopénies, une hypertriglycémie et une diminution des plaquettes, qui s'ajoutent au profil de tolérance défavorable au long cours des corticoïdes. Ainsi, DUVYZAT n'a pas de place dans la stratégie thérapeutique de la dystrophie musculaire de Duchenne chez les patients ambulants âgés de 6 ans et plus recevant un traitement concomitant par corticostéroïdes.

Le SMR rendu était insuffisant pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale, et il n'y avait pas d'ASMR associé. Je rappelle également que, conjointement à cette demande, il y avait une demande d'accès précoce qui a été refusée également.

Je laisse la parole au laboratoire.

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

M^{me} BOVAL.- Merci beaucoup. Monsieur le Président, Madame la cheffe de projet, Mesdames et Messieurs les membres de la Commission, merci pour votre accueil. Permettez-moi de vous présenter les intervenants de ce jour : le Docteur Cécile Albert, qui exerce au sein de l'hôpital La Timone à Marseille, la directrice médicale de la filiale France d'Italfarmaco, Anne Gourion, et moi-même, en charge de l'accès au marché de la filiale France.

DUVYZAT, pour qui ? DUVYZAT est indiqué conformément à son AMM à la prise en charge des patients ambulants âgés de 6 ans et plus atteints de la dystrophie musculaire de Duchenne. Son indication n'a pas obtenu à ce jour d'appréciation positive pour l'obtention du remboursement.

Ce que nous souhaitons, c'est que les patients français puissent bénéficier de DUVYZAT demain via une prise en charge. Pour cela, nous souhaitons vous apporter un éclairage nouveau et complémentaire sur la tolérance et l'efficacité de DUVYZAT.

Le Docteur Cécile Albert, en lien direct avec ses patients, vous apportera cet éclairage, je vous laisse la parole.

M^{me} HALBERT.- Bonjour et merci. Je suis neuropédiatre, responsable de la partie pédiatrique du Centre de référence des maladies neuromusculaires à Marseille, à La Timone. Je m'occupe de la deuxième plus grande cohorte de patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne après Necker pour la France, soit 55 patients, ce qui représente 9 % des patients qui sont actuellement rentrés dans le registre en France.

La dystrophie musculaire de Duchenne est une maladie évolutive, grave et irréversible. C'est une maladie évolutive parce que, premièrement, elle aboutit à la perte de la marche vers l'âge de 10-12 ans, après une perte de la marche vers 12 ans, suivie d'une perte de la fonction motrice des membres supérieurs, à scoliose, prise en charge par des corsets, puis une chirurgie d'arthrodèse, enfin l'atteinte des muscles respiratoires et cardiaques qui débute également dans l'adolescence.

C'est une maladie grave parce que la diminution progressive de la fonction des membres supérieurs amène à une baisse d'autonomie à l'adolescence, qui est une phase où on est censé gagner en autonomie. Le jeune va devoir être alimenté par quelqu'un d'autre, y compris en milieu scolaire, ne va plus réussir à mettre ses lunettes, à faire plein de gestes de la vie courante. C'est grave parce que l'atteinte des muscles respiratoires et cardiaques évolue vers une insuffisance respiratoire et cardiaque terminale, qui sont les causes du décès à l'âge d'environ 40 ans.

C'est une maladie irréversible du fait de sa physiopathologie. Il s'agit d'une dégénérescence musculaire qui est remplacée par du tissu fibro-adipeux, et le tissu fibro-adipeux ne se contracte pas, d'où la perte de fonction musculaire des patients. Le tissu fibro-adipeux entraîne encore plus de rétraction, ça aggrave les scolioses et les rétractions des quatre membres.

La DMD, c'est tout cela.

Elle est irréversible et grave. Aujourd'hui, l'enjeu est donc de décaler son évolution. On n'a pas de traitement qui puisse la guérir actuellement ou qui empêche complètement de l'arrêter. La perte de la marche, a priori, ce n'est pas grand-chose. Pourtant, décaler la perte de la marche, on le sait, cela a été prouvé par des études, permet de décaler l'atteinte respiratoire et d'être moins grave pour l'atteinte respiratoire.

Pourquoi j'insiste ? C'est que cela permet de décaler l'âge de l'arthrodèse, voire d'éviter que des patients aillent jusqu'à une arthrodèse. L'arthrodèse, c'est un risque en termes de mortalité, c'est un risque en termes de morbidité, avec la nécessité de mettre en place une VNI, des douleurs, des risques infectieux. L'arthrodèse, c'est encore du temps de vie hyper médicalisé qui est pris par la maladie : un séjour en réanimation en sortie de bloc puis en service de chirurgie, enfin un long séjour de rééducation par la suite.

Lorsque j'accompagne ces patients aujourd'hui, je les accompagne avec des corticoïdes et des IEC qu'on met de façon précoce. Ce n'est pas curatif, mais cela a tout de même permis de décaler l'âge de la perte de la marche et l'évolution un peu de la maladie et d'ouvrir un champ de vie à l'âge adulte pour ces patients. Depuis que nous avons les corticoïdes et les IEC, dans les annonces diagnostiques, nous évoquons la vie adulte, nous évoquons le fait que le jeune pourra faire des études. L'arrivée d'une nouvelle molécule, pour nous, c'est rallonger un peu ce chemin de vie.

La corticothérapie, oui, il y a des effets indésirables connus, mais ils sont intégrés dans le suivi des patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne. L'efficacité des corticoïdes n'a pas été démontrée sur une phase III, mais en vie réelle, après de nombreuses années de prescription.

Je vais vous parler de ce que j'ai vécu il y a vingt ans en arrière. J'étais interne, je voulais déjà m'occuper d'enfants avec des maladies neuromusculaires. Je suis partie faire un inter-CHU à Montréal. J'arrive à Sainte-Justine et je vois des patients adolescents atteints de dystrophie musculaire de Duchenne qui sont dans un meilleur état de santé que ceux que je connaissais en France. Au Canada, comme aux États-Unis, il y a vingt ans, les corticoïdes sont déjà utilisés depuis plus de quinze ans dans cette indication. Leurs effets indésirables sont connus, managés et acceptés au vu de la pathologie. Les corticoïdes permettent de ralentir l'évolution de la maladie. Dans leur cohorte, beaucoup d'adolescents sont passés à l'âge adulte sans passer par la case arthrodèse, par exemple. Je vous le dis parce que, cela m'avait beaucoup marquée, cela m'a tellement marqué que cela a été mon sujet de thèse de médecine.

Aujourd'hui, un nouveau traitement ne cherche pas à viser à épargner la cortisone. On n'est pas dans une maladie auto-immune, néphrologique ou autre. L'objectif ici, ce n'est pas l'épargne cortisonique. L'objectif, c'est de rajouter encore un peu de temps de vie à l'âge adulte pour ces patients et de décaler encore un peu la maladie.

Au regard du besoin thérapeutique, du bon contrôle de la tolérance de la corticothérapie, maîtrisée dans nos pratiques, que dire du profil de tolérance du givinostat ? Dans l'étude EPIDYS, qui est l'étude phase III, pivotale, de la molécule, trois gros types d'effets indésirables ont été mis en évidence. La première chose, ce sont les troubles digestifs : diarrhée, vomissement, on est environ à un tiers des patients. Ce sont des troubles digestifs qui surviennent le premier mois d'introduction de la molécule. Ils sont gérables, et n'aboutissent

pas à des hospitalisations ni à des déshydratations. Ils sont facilement acceptés par les patients et les familles au vu du fardeau de la maladie. On peut les diminuer si on diminue les doses et si jamais on arrête le traitement, ils disparaissent immédiatement, mais de toute façon, ils s'arrêtent au bout de quatre à six semaines.

Deuxième effet, l'hypertriglycéridémie : elle est progressive, on la voit apparaître sur les bilans sanguins, elle est maîtrisable, c'est-à-dire que si on change de dose, qu'on diminue les doses, elle s'amende et elle vient se stabiliser. Si on arrête le médicament, elle disparaît complètement. J'insiste sur l'hypertriglycéridémie, parce qu'avoir une hypertriglycéridémie sans augmentation du cholestérol chez des patients qui ont une espérance de vie qui est autour de 35-40 ans, je ne sais pas en termes de morbidité ce que cela peut vouloir dire.

La thrombocytopénie, c'est pareil, elle arrive de façon très progressive sur les bilans. On a des bilans tous les 15 jours, on passe de 250 000 à 150 000 à 100 000 plaquettes. Elle n'aboutit pas à des situations morbides pour le patient, on n'a pas d'hospitalisation dessus, on réduit les doses, les plaquettes remontent et si on doit arrêter le médicament, les plaquettes remontent définitivement au taux qu'on avait avant le traitement.

D'ailleurs, on va voir les impacts en termes de sortie d'étude. Dans cette étude, on a 118 patients traités, 3 patients vont sortir d'étude à cause des effets indésirables et 4 vont arrêter définitivement le traitement. Vous voyez ici que l'impact de ces effets indésirables est tout de même facilement maîtrisable. Au vu du fardeau de la pathologie, finalement, on peut se dire que ces effets indésirables sont assez acceptables pour les patients. Quand on en parle avec eux, c'est également leur avis. Pour nous, médecins, ils se managent facilement.

Maintenant que nous avons vu le profil de tolérance du givinostat, que dire de son profil d'efficacité ? Il s'agit de la première et pour le moment de la seule étude de phase III qui valide statistiquement et significativement son critère principal dans cette maladie, où on traite les patients avec des médicaments qui ont été validés en vie réelle. C'est la première et c'est à noter parce que des phases II dans cette maladie, il y en a eu d'autres : ataluren, sauts d'exons, vamolorone, tamoxifène, etc.

Je vais prendre un petit temps pour revenir sur ataluren. J'insiste sur l'ataluren parce que ça a marqué les esprits, j'imagine des autorités de santé, mais évidemment des médecins et encore plus des familles et des patients. Je voudrais rappeler qu'ici, nous ne sommes pas dans la même situation. Ataluren n'a jamais validé une phase III, contrairement à givinostat. La deuxième chose qui est très différente, c'est que givinostat s'adresse à tous les patients atteints de dystrophie musculaire de Duchenne, contrairement aux sauts d'exons, contrairement à l'ataluren qui s'adressait à 10 % des patients, contrairement aux thérapies géniques où des mutations génétiques sont exclues du traitement.

Dans cette étude, le critère de jugement principal est pertinent : le temps pour monter des quatre marches, au vu de la maladie et de l'âge des patients qui sont rentrés dans l'étude. L'amélioration relative statistiquement significative est de 14 % sur ce critère principal. L'objectif de ralentissement du déclin de la fonction motrice est atteint. On pourrait se dire que 1,78 seconde de différence après 18 mois de traitement ou 14 % d'amélioration relative statistiquement significative, ce n'est pas grand-chose. Mais arriver à un ralentissement du déclin de la fonction motrice, c'est ce qu'on a déjà obtenu avec les corticoïdes, mais de

renforcer cet effet, on pourrait se dire que peut-être cela va permettre de pouvoir décaler encore l'âge de la perte de la marche. C'est réduire la gravité de l'insuffisance respiratoire derrière et c'est réduire le pourcentage de patients qui iront à l'arthrodèse.

Ce tableau a été présenté par les auteurs de la publication de l'essai. Je reviens très rapidement sur le critère de jugement principal qui est sur la première ligne. À droite, on peut voir 0,86 en traitement d'effets, c'est les fameux 14 % d'amélioration relative dont je viens de parler, et à gauche, on nous montre son effet standardisé qui sort à 2,14. Dans la littérature on s'accorde à dire que l'effet est important au-dessus de 1.

Concernant les critères de jugement secondaire qui ne sont pas statistiquement significatifs, en tant que clinicienne, ce que je vois, c'est que la tendance est positive, plutôt rassurante et encourageante dans le potentiel du produit, car ils sont tous en faveur du givinostat. Cliniquement, globalement, tout va dans le même sens. Évidemment, on aurait préféré que ce soit statistiquement significatif.

Le givinostat répond pour nous, cliniciens, à un besoin médical majeur. Pour preuve, dès l'annonce de la possibilité de l'accès compassionnel, immédiatement, dans la communauté neuromusculaire enfants, nous avons travaillé au cadre qui nous semblait souhaitable. Vous savez que nous sommes organisés en RCP avec une réunion en visio tous les quinze jours environ. On a travaillé sur deux axes. Le premier a été de définir pour quels patients. Évidemment, les patients avec les critères retenus dans l'essai de phase III : plus de 6 ans, ambulants, taux de plaquettes et de triglycérides corrects, et pas de QT long. Nous avons immédiatement rajouté entre nous un critère supplémentaire : « ne pouvant être inclus dans une autre étude ».

Là, j'attire toute votre attention. Vous savez qu'actuellement, il y a d'autres études en cours en France, que ce soit sur du saut d'exons ou en thérapie génique, et qu'une bonne partie des patients ne répondent pas aux critères d'inclusion dans ces essais ouverts actuellement en France. Soit ils ont des séropositivités aux AAV qu'on utilise dans la thérapie génique, il y a beaucoup de critères de fonction motrice qu'ils ne peuvent pas remplir, des critères de poids, etc. Il reste toute une série de patients qui ne rentreront pas dans les essais qui sont ouverts actuellement en France. Il n'y a pas de compétition.

La deuxième chose sur laquelle nous avons immédiatement voulu travailler, c'est tout faire pour qu'il n'y ait pas de perte de données de vie réelle. Il a été mis en place un protocole d'utilisation thérapeutique de suivi de patients via la BNDMR, comme on l'avait fait pour le SKYCHARIS dans le Friedreich.

Pour conclure, et juste avant de repasser la parole à Madame Boval, je vous rappelle qui je suis ici. Je ne suis pas un laboratoire pharmaceutique, je suis neuropédiatre. Les patients dont on parle, ce sont les patients que l'on suit quotidiennement. Pour nous, ne pas poursuivre avec ce traitement, c'est amener de l'incompréhension pour les familles. Les familles sont tout de même très renseignées sur ce qui peut se passer en Europe. Pour les enfants, à notre sens, c'est risqué de perdre du temps dans une maladie qui est irréversible. 16 des 20 centres ont commencé l'accès compassionnel. Le niveau de preuve est pour nous, cliniciens spécialisés, suffisamment convaincant pour que les patients puissent avoir un accès pérenne au traitement dans une filière qui est déjà très structurée et au sein de l'Europe, avec une AMM

européenne obtenue. Évidemment, nous serions en difficulté si cet accès ne pouvait pas avoir lieu.

Je vous remercie. Madame Boval, je vous laisse la parole pour finir.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci, mais je ne vais pas vous laisser la parole, Madame Boval, je suis désolée parce que le temps est largement dépassé. Par souci d'équité avec les autres laboratoires, on va s'arrêter là. En revanche, on peut passer au temps de discussion. Je ne sais pas s'il y a des questions dans la commission. Éric Bonnefoy.

M. Le Pr BONNEFOY-CUDRAZ, membre de la CT. - Le médicament permet-il une épargne de corticoïdes et de réduire les doses ?

M^{me} HALBERT. - Je prends la parole pour répondre. Non, le médicament ne permet absolument pas une épargne cortisonique et ce n'est absolument pas l'effet recherché. C'est-à-dire qu'actuellement, toutes les études dans la dystrophie musculaire de Duchenne sont faites avec comme critère d'inclusion plus de six mois à dose stable de cortisone et aucune étude ne recherche l'épargne cortisonique. On cherche plutôt des effets en plus des effets qu'on a déjà avec les corticoïdes. On n'est pas dans une maladie auto-immune, donc on n'est pas dans cette ambiance.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Mathieu Roustit.

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT. - Bonjour, je vous remercie pour votre présentation qui rappelle bien le fardeau de la maladie et le besoin thérapeutique, c'est incontestable. J'avais une question et vous l'avez soulignée. Ce qu'on a pointé, c'est tout de même la pertinence clinique du gain. Certes, il y a un gain statistique, vous l'avez dit. Je voulais savoir si vous avez utilisé le terme de « on espère finalement que cette différence sur le gain à monter quatre marches se traduira par un allongement du délai jusqu'à l'arthrodèse » ou autre. Mais a-t-on des données sur la pertinence de ce critère très intermédiaire et le gain tout petit d'une seconde et quelques sur ce test intermédiaire ? Cela prédit-il un quelconque effet qui se traduirait par un bénéfice clinique pour les patients ?

M^{me} HALBERT. - Ça 2,78 seconde ou 14 %, c'est une démonstration d'efficacité, même modeste, mais d'efficacité. Ce n'est pas un espoir, c'est un bénéfice réel prouvé statistiquement, sur une molécule qui a un profil de sécurité qui est tout de même satisfaisant et rassurant. A ce stade, dans cette maladie qui est grave et irréversible, oui, pour nous, c'est un changement de trajectoire, modeste, mais c'est tout de même un changement de trajectoire possible pour cette maladie. Maladie qui, je le rappelle, est traitée actuellement par des corticoïdes pour lesquels il n'y a pas de phase III, et qui, en vie réelle, nous ont montré leur intérêt.

M. Le Pr COCHAT, Président. - Merci. Véronique Minard.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT. - Bonjour, merci pour votre présentation. Une question rapide qui fait suite à la question de Mathieu Roustit. Je vois la pertinence clinique que vous soulignez et la perspective positive que vous envisagez pour les patients. Pouvez-vous nous rappeler la médiane de suivi dans l'essai, je retourne à la publication. Cette médiane

de suivi a-t-elle été mise à jour, puisque la publication date de 2024 et qu'on est en 2026. Je regardais la période d'inclusion, a-t-on des données plus matures ? C'est ma première question.

J'en ai une deuxième, rapide. Les corticoïdes étaient-ils autorisés dans l'essai ? Le contrôle était un placebo. Je voulais rediscuter un peu de ce point, c'est-à-dire le bénéfice apporté par ce médicament en comparaison aux corticoïdes.

M^{me} HALBERT.- Je réponds à la deuxième question et je laisse la parole à Marie-Cécile pour la première. Pour la deuxième question, les patients sous placebo étaient bien sûr traités par corticoïdes. Il n'y a plus de patients qui ne sont pas traités par corticoïdes à l'heure actuelle en France et généralement dans le monde.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Dans les deux bras, ils recevaient des corticoïdes, plus placebo ou plus le nouveau médicament, d'accord.

M^{me} HALBERT.- Tout à fait.

M^{me} BOVAL.- L'étude pivot a été finalisée, il n'y a pas de données plus matures. Par contre, au terme de l'étude EPIDYS, OLE a été mise en place pour le suivi des patients. Ces patients sont suivis et on récolte des données tous les deux ans jusqu'à 2029.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Anne-Pierre Pickaert.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- C'était une question assez similaire à celle de Véronique. C'était par rapport au graphique avec le temps au test des quatre SC. On voit effectivement qu'à la semaine 60, pour les patients qui sont sous givinostat, les valeurs remontent. C'était une curiosité de voir ce qui se passe à la centième semaine, semaine 140. Avez-vous ces données ? C'est marqué « EPIDYS est la première étude de phase III positive ». Il y a un graphique, peut-être que je ne lis pas correctement, mais j'ai l'impression qu'effectivement, givinostat a la courbe. On voit à la semaine 12, 24, 36, 48 et, à la semaine 60, on voit que ça décolle et ça remonte vers la semaine 72. C'était cette notion de comprendre ce qui se passe à la semaine numéro 100, par exemple.

M^{me} HALBERT.- On n'a pas les données précisément à la semaine 100.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Je dis 100 parce que je vois que c'est régulier, mais c'est peut-être 100 ou 140.

M^{me} GOURION.- Comme le soulignait Marie-Céline, on est passé après EPIDYS sur une extension où on n'avait pas de critères d'efficacité. Après, on est vraiment sur une étude d'extension avec un suivi.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- Quand vous dites « étude de suivi », c'est sans critère d'efficacité. On est sûr de la tolérance et qualité de vie, c'est ça ?

M^{me} BOVAL.- Oui, le critère principal de l'étude de suivi était effectivement les données de tolérance. Après, effectivement, on a des données d'efficacité, mais c'est un critère uniquement secondaire. Ce n'est pas le critère primaire de l'étude.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Madame Halbert, j'ai apprécié vos commentaires sur l'imprégnation cortisonique et la place qu'elle avait et le fait que vous ayez mentionné que les résultats n'étaient pas significatifs finalement. Je voulais vous questionner un peu en amont sur quelle était la différence attendue au moment du *design* de l'essai clinique et quelle a été la différence observée ? Que pouvez-vous nous dire là-dessus ? Comment vous l'interprétez ?

M^{me} HALBERT.- Concernant le critère primaire, qui est le temps de montée de quatre marches, qui est un temps fonctionnel, nous sommes dans une pathologie pour laquelle nous n'avons pas de critère d'étude, et c'est un gros souci dans cette maladie, avec un MCID. C'est-à-dire qu'on n'a pas de MCID validé dans cette pathologie, quels que soient les tests fonctionnels que l'on utilise. C'est la première chose. Ici, dans cette étude, était attendue une différence de 2 secondes à la fin de l'étude. C'est 1,78 qui ressort, mais 2 secondes, ce n'est pas un MCID non plus. C'était ce qui avait été défini par les gens qui ont *designé* l'étude à l'époque, mais cela n'a pas de valeur en soi. Une fois de plus, il n'y a pas de MCID dans cette maladie. L'objectif actuel, que ce soit pour toutes les molécules, c'est d'ajouter du ralentissement d'évolution de la maladie au ralentissement déjà obtenu avec le corticoïde.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ce seuil avait tout de même été défini par des experts comme vous, j'imagine, qui avaient été sollicités par le laboratoire. Cette définition de seuil a conditionné tout un tas de choses dans l'analyse, dans la construction statistique et dans l'analyse statistique. C'est vrai que cela ne me met tout de même pas très à l'aise pour faire ressortir, même après ce que vous venez de dire, une significativité. Comprenez que ce soit un peu délicat sur le plan méthodologique.

Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Vous avez signalé que le traitement actuellement est un traitement à base de corticostéroïdes et vous avez indiqué aussi les IEC. Pourquoi les IEC sont-ils indiqués dans la mesure où ce ne sont pas des comparateurs cliniquement pertinents ? Quelle est l'indication des IEC dans cette maladie ?

M^{me} HALBERT.- Cette maladie touche le muscle strié des membres et touche aussi le muscle cardiaque, puisque la dystrophine a des isoformes cardiaques. Il y a une atteinte cardiaque dans cette maladie et une atteinte avec une composante de fibrose qui est précoce, avant ce que l'on peut voir apparaître en échographie. À l'heure actuelle, le *gold standard*, c'est l'utilisation précoce des IEC à partir de l'âge de 8 ans pour tous les patients en prévention de cette fibrose. Depuis que l'on utilise des IEC dans ce cadre, en effet, on décale aussi l'atteinte cardiaque.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je crois qu'il n'y a plus d'autres questions. Merci beaucoup pour votre présentation et pour vos réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée.

(Anne Gourion, Marie-Céline Boval et le Dr Cécile Halbert quittent la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des commentaires ou des questions ? Anne-Pierre.

M^{me} PICKAERT, membre de la CT.- C'est juste pour rappeler la contribution de l'association AFM-Téléthon qui insiste beaucoup sur le retard de la perte de la marche qui permet de préserver aussi les capacités respiratoires. C'est une attente forte de l'association, que de pouvoir retarder cette perte de la marche. C'était un rappel des attentes fortes de l'association à ce sujet.

M. Le Pr COCHAT, Président.- L'ANSM est-elle là ? Si oui, pourriez-vous nous parler un peu du positionnement de la France auprès de l'EMA sur ce produit ? En attendant, Matthieu ?

M. Le Pr ROUSTIT, membre de la CT.- C'est juste un commentaire très rapide, mais je trouve vraiment dommage d'avoir fait un essai randomisé dans une maladie rare. On voit que les attentes des patients sont très fortes et d'avoir un critère de jugement avec, comme tu l'as souligné Pierre, un seuil qui paraît complètement arbitraire et qui n'est pas corrélié finalement à un bénéfice clinique, avec, je n'ai pas été complètement convaincu par l'impact sur la trajectoire, sans données de long terme. C'est vraiment dommage de dépenser toute cette énergie et ces ressources pour faire un essai et ne pas avoir des conclusions plus impactantes.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je suis entièrement de ton avis.

M^{me} MAITENAZ, ANSM.- Je me permets, je suis évaluatrice clinique à l'ANSM. Effectivement, la France a donné une opinion divergente sur ce produit à l'EMA. Pour l'historique de la procédure, le CHMP était négatif sur la majorité de la procédure. Il y a eu un revirement de situation au dernier moment, suite à une audition d'une association de patients. Effectivement, si vous lisez l'EPAR, les gros pays ont fait une opinion divergente, il y a tout de même pas mal d'opinions divergentes sur des problèmes statistiques.

Effectivement, il y avait un problème d'imputation des données manquantes. Le laboratoire a fait une imputation simple des données manquantes qui, en général, sous-estime la variabilité. D'après ce que j'ai compris, on effectue plutôt une imputation multiple des données manquantes. Il y a eu des analyses de sensibilité qui ont été faites en attribuant une imputation multiple. Cela ne sortait pas statistiquement. La robustesse des résultats de l'analyse primaire n'est pas confirmée. Il y avait donc ce problème d'imputation des données manquantes. Il y avait un problème d'endpoints secondaires qui ne sont pas sortis aussi, le mécanisme d'action n'était pas très bien compris et une toxicité non négligeable.

En résumé, les données d'analyse primaire ne peuvent pas être prises en compte avec des doutes au niveau de la méthodologie statistique, ce qui est le problème principal, et les problèmes autres. C'est pour cela que la France a voté une opinion divergente négative.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Pour autant, il n'y a pas eu d'AMM conditionnelle ?

M^{me} MAITENAZ, ANSM.- Oui, c'est une AMM conditionnelle.

M. Le Pr COCHAT, Président.- J'avais oublié, excusez-moi. C'est intéressant ce que vous nous avez dit. Hugues.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Du coup, l'AMM est conditionnée par quels résultats ? Je n'ai pas compris qu'il y ait des résultats d'efficacité très probants à l'avenir. J'aimerais bien savoir sur quoi elle est conditionnée.

M^{me} MAITENAZ, ANSM.- Il y a deux *specific obligations* qui conditionnent cette AMM. Il y a un essai randomisé, en double aveugle, contrôlé, contre placebo, pour confirmer l'efficacité et la sécurité, date d'échéance 31 juillet 2033. Et il y a une étude non interventionnelle basée sur des registres, date d'échéance décembre 2037.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- D'accord, c'est une information importante. Il va y avoir un nouvel essai thérapeutique phase III confirmatoire.

M^{me} MAITENAZ, ANSM.- C'est demandé.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- C'est un élément très important.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Absolument. Y a-t-il d'autres demandes de précision ? En l'état, c'est vrai qu'il y a des éléments intéressants, dans ce qui nous a été présenté. J'ai trouvé que l'experte a été assez loyale dans la traduction de son expérience, mais pour autant, le Bureau évoquait le maintien de l'évaluation antérieure, c'est-à-dire SMRI. Je vous laisse voter. Si vous votez autre chose, dites directement votre vote SMR, ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant le maintien, c'est 15 voix pour, 6 voix contre et 1 abstention.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, c'est maintien, SMRI.

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