



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 23 novembre 2022

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.

1. NEXVIADYME - Audition – Inscription

(Martine Bruynincks, Valeria Marcos, Anaïs Brassier et Anthony Behin rejoignent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Nous allons pouvoir démarrer l'audition de NEXVIADYME, qui va nous être présenté d'abord par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez quinze minutes précisément pour nous présenter vos données, puis nous aurons dix minutes de discussion par la suite. Je laisse la parole au chef de projet.

Un chef de projet, pour la HAS.- Merci et bonjour à tous. Vous recevez le laboratoire SANOFI dans le cadre de l'audition concernant la spécialité NEXVIADYME, avalglucosidase alfa, dans l'indication du traitement enzymatique substitutif à long terme des patients atteints de la maladie de Pompe (déficit en α -glucosidase acide). Le 5 octobre 2022, la commission a voté un SMR important dans les formes infantiles de la maladie de Pompe et un SMR faible dans les formes tardives de la maladie de Pompe.

Il a été décidé, dans les formes infantiles, prenant en compte :

- les données disponibles exploratoires majoritairement non comparatives issues d'une étude de phase 2 multicohorte portant sur des patients atteints de la forme infantile de la maladie qui ont montré une stabilisation des paramètres cardiaques ou musculaires, une absence de dégradation lors que ces patients étaient préalablement traités par avalglucosidase alfa et présentaient un déclin ou une réponse insuffisante sous ce premier traitement ;
- l'absence de données quant à l'évolution à plus long terme des atteintes cardiaques, musculaires et neurologiques provoquant à terme un handicap et sur la survie globale des patients ;
- la gravité de cette forme de la maladie de Pompe et le besoin médical partiellement couvert, le profil de tolérance de NEXVIADYME qui apparaît favorable dans la population pédiatrique ;

que NEXVIADYME n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu de niveau dans les formes infantiles.

Prenant en compte :

- les résultats d'une étude démontrant la non-infériorité mais pas la supériorité de NEXVIADYME par rapport à MYOZYME en termes de bénéfice transitoire sur le critère de jugement cliniquement pertinent fonctionnel à savoir la capacité vitale forcée évaluée après 49 semaines de traitement chez des patients naïfs de tout traitement par enzymothérapie ;
- les incertitudes sur l'efficacité à long terme de NEXVIADYME ;
- le profil de tolérance de NEXVIADYME, qui apparaît favorable ;

la commission a considéré que NEXVIADYME n'apportait pas d'amélioration du service médical rendu dans la stratégie des formes tardives.

Je laisse maintenant la parole au laboratoire.

Martine Bruyninckx.- Merci. Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, bonjour. Nous vous remercions d'avoir accepté la tenue de cette audition portant sur l'ASMR de NEXVIADYME dans les situations d'échec au traitement par MYOZYME. Je suis Martine Bruyninckx, Directrice accès au marché et je suis accompagnée du Docteur Valeria Marone, Directrice médicale, et des experts, le Docteur Anaïs Brassier et le Docteur Anthony Behin.

Dans le projet d'avis du 5 octobre 2022, la commission a octroyé à NEXVIADYME un SMR important dans les formes infantiles, un SMR faible dans les formes tardives ainsi qu'une ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique des formes tardives et des formes infantiles de la maladie de Pompe. Nous ne revenons pas dans cette audition sur les niveaux de SMR ni sur l'ASMR de niveau V dans la stratégie thérapeutique qui comprend MYOZYME chez les patients naïfs de traitement, qui a fait l'objet d'une précision dans nos observations écrites.

Nous souhaitons aujourd'hui apporter un éclairage complémentaire à la commission concernant le besoin médical non couvert et le bénéfice apporté par NEXVIADYME dans les deux formes de la maladie chez les patients en échec à MYOZYME et nous sollicitons une ASMR IV dans cette sous-population.

La maladie de Pompe est une maladie rare, grave et invalidante mettant en cause le pronostic vital à plus ou moins long terme. Elle nécessite une prise en charge continue pour améliorer, stabiliser, ralentir la progression de la maladie. C'est une maladie évolutive conduisant au décès de cause respiratoire pour les patients en échec à MYOZYME en l'absence de prise en charge thérapeutique. Le besoin médical y est important et reste non couvert notamment chez les patients en échec à MYOZYME en l'absence d'alternative thérapeutique. Ce besoin est confirmé par les demandes DATU qui ont été sollicitées et est reconnu par l'autorisation d'accès précoce octroyée par la commission dans cette indication.

Je laisse maintenant la parole au Docteur Behin pour vous parler de son expérience de NEXVIADYME chez les patients atteints de la forme tardive.

Anthony Behin.- Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs, bonjour. Je suis neurologue dans le centre de référence de pathologie neuromusculaire de la Salpêtrière, donc à l'institut de myologie, ce qui m'a donné l'occasion depuis 2004 de suivre un certain nombre de patients atteints de la maladie de Pompe et de voir un peu les évolutions ces dernières années.

L'intérêt de NEXVIADYME chez l'adulte ressort de plusieurs études cliniques. L'étude COMET est une étude de phase 3 qui a permis de comparer NEXVIADYME et MYOZYME chez 100 patients naïfs de traitement en multicentrique. Dans l'étude COMET, le critère principal de jugement était la non-infériorité de NEXVIADYME par rapport à MYOZYME jugée sur la capacité vitale forcée. Ce critère a été démontré.

Malheureusement, la supériorité statistique n'a pas été atteinte, ce qui n'a pas permis de faire une comparaison statistiquement valide des autres paramètres. Néanmoins, l'ensemble des

paramètres secondaires de jugement montraient de meilleurs résultats nominaux avec NEXVIADYME qu'avec l'alglucosidase, ce qu'on a pu constater sur les paramètres objectifs d'évaluation comme sur les paramètres rapportés par le patient.

En conclusion, nous retenons un bénéfice qui nous semble cliniquement pertinent de NEXVIADYME observé dès 49 semaines et qui se confirme à 97 semaines sur les données de survie.

La deuxième étude intéressante est l'étude NEO-EXT, qui est une étude d'extension en ouvert au long cours de l'étude NEO-1, qui traitait des patients naïfs et des patients qui avaient été au préalable traités par MYOZYME. Dans le cadre de ce que nous montrons ici, nous allons principalement nous intéresser à ces patients traités au préalable. Il y en avait onze qui ont été exposés pendant une durée médiane de 70 mois, soit environ 6 ans.

Qu'observe-t-on chez ces patients au long cours ? On observe une stabilisation durable de la capacité vitale chez l'ensemble des patients, comme vous pouvez le voir dans le graphique en bas à gauche. On observait des paramètres variables en fonction de l'âge sur les paramètres moteurs, notamment sur la distance de marche de 6 minutes, en particulier des résultats meilleurs chez les patients les plus jeunes, ce qui n'est pas forcément pour nous étonner, à la fois parce que le diagnostic plus tardif implique très vraisemblablement pour la majorité des patients des lésions plus importantes et parce qu'un certain nombre de paramètres, notamment comorbidités, peuvent influencer sur ces résultats.

La durabilité à long terme de NEXVIADYME chez ces patients atteints de la forme tardive paraît donc réelle et le bénéfice clinique est intéressant à noter dans le cadre d'une pathologie dont il faut rappeler qu'elle est spontanément évolutive et où le MYOZYME chez l'adulte, dans une majorité de cas, se traduit par une amélioration d'une stabilisation initiale puis par un déclin.

Que possède-t-on de données en vraie vie ? Nous avons regardé à partir du registre français de la maladie de Pompe ce qui se passait chez les patients qui ont été placés en ATU avec un switch de MYOZYME à NEXVIADYME. Ces données sont très préliminaires, puisque vous voyez que nous aurons beaucoup de points de suivi. Ce sont des patients qui ont été traités au long cours, avec une durée médiane d'exposition de 11,3 ans. 15 patients ont été switchés avec une forme tardive et les patients retenus ont eu au moins 5 mois de traitement par NEXVIADYME.

Qu'observe-t-on ? En ce qui concerne la capacité vitale, on observe une stabilisation, une amélioration des paramètres. En ce qui concerne les 6 minutes, on observe des paramètres un peu variables. Manifestement, certains patients s'améliorent. En ce qui concerne la MFM, sur une échelle française d'évaluation de la motricité, certains patients présentent une amélioration, d'autres une stabilisation. Aucun patient ne présente une dégradation très significative.

L'impression d'ensemble est celle d'une stabilisation voire d'une amélioration, mais le recul est insuffisant pour pouvoir tirer des conclusions définitives.

Je vous présente l'exemple de la patiente que j'ai suivi dans le cadre de NEO-EXT en switch, qui est la seule patiente que j'ai eu l'occasion de voir dans ce cas de figure. C'est une patiente

qui a une maladie de Pompe tout à fait typique, avec une marche acquise un peu tardivement à 15 mois, limitée en sport à l'école, avec un déficit moteur axial et proximal des membres à partir de 27 ans et un diagnostic posé à cette époque-là.

Elle est traitée pendant 5 ans par MYOZYME, avec une amélioration au début, qui se traduit sur le 6 minute walk test par un passage de 500 à 513 mètres, puis une dégradation avec un passage à 466 mètres. De même, on a une évolution analogue sur la capacité vitale.

Qu'observe-t-on à partir du moment où cette patiente est sous NEXVIADYME ? On observe une stabilisation à la fois en valeur nominale et en pourcentage des paramètres de capacité vitale et une stabilisation, avec au départ pas mal de variations, mais autour d'une échelle faible, entre 450 et 500 mètres de périmètre de marche, largement corrélées au degré d'activité physique de la patiente, au fait qu'elle a pu faire des chutes, à des petites variations pondérales et des paramètres multiples qui peuvent varier en fonction des évaluations. Globalement, ce sont des paramètres qui ne se sont pas dégradés, qui ne suivent pas l'évolution classique d'une malade de Pompe avec le temps.

Que peut-on conclure au total pour ces formes adultes ? C'est :

- un bénéfice cliniquement pertinent dans les essais cliniques avec NEXVIADYME qui nous paraît confirmé avec la pratique courante dans la mesure du faible recul que nous avons ;
- la durabilité à long terme du bénéfice observé par le biais de NEO-EXT, notamment sur le plan respiratoire, un peu sur le plan moteur en fonction de l'âge, et en tout cas par rapport à une situation de déclin observée sous MYOZYME et a fortiori sans traitement ;
- une tolérance par ailleurs globalement favorable, puisqu'aucun effet indésirable grave n'a été observé chez les patients qui ont été traités ;
- une simplification de la prise en charge dans la mesure où NEXVIADYME exige moins de flacons à reconstituer, ce qui représente donc un gain de temps infirmier pour la préparation.

Je vais maintenant passer la parole à Anaïs Brassier, pédiatre, pour vous présenter son expérience chez les enfants.

Anaïs Brassier.- Bonjour, Monsieur le Président, Mesdames et Messieurs. Je suis pédiatre à l'hôpital Necker. Je suis spécialiste en maladies métaboliques et je m'occupe spécifiquement des maladies lysosomales. Je suis également Présidente sur le plan national du Comité d'évaluation des thérapeutiques dans les maladies lysosomales.

Concernant l'étude MINI-COMET, dont je suis l'une des investigatrices principales, c'est une étude de phase 2 de tolérance qui comportait trois cohortes et qui a inclus 22 patients pédiatriques avec une forme infantile précoce, qui étaient traités auparavant par MYOZYME, au moins pour six mois de durée, et qui avaient soit un déclin clinique, pour les cohortes 1 et 2, soit une réponse sous-optimale au traitement par MYOZYME pour la cohorte 3, avec une

étude initialement pour la cohorte 3 de MYOZYME versus avalglucosidase. Il y avait une période initiale de 25 semaines, puis une période d'extension de 221 semaines.

Actuellement, l'essai clinique est fini et a été relayé par un autre essai clinique. Nous avons des résultats préliminaires qui sont disponibles pour une durée de suivi de 145 semaines, donc à peu près 2 ans et 8 mois. Les premiers résultats ont montré, chez ces 22 patients, soit une stabilisation soit une amélioration sur différents paramètres, notamment la fonction motrice, avec des scores assez compliqués de fonction motrice et des tests plus simples. Ils ont montré sur les paramètres cardiaques, une stabilisation. Sur des échelles et des questionnaires de qualité de vie et des échelles motrices, ils ont montré une stabilisation, une amélioration. Ce sont donc des premières données qui sont très favorables chez des patients qui étaient traités antérieurement par MYOZYME avec un déclin ou une réponse insuffisante à ce traitement.

Ici, ce sont les données en ATU chez l'enfant. Il y a actuellement 10 patients en France qui sont traités sous ATU avec le NEXVIADYME. Comme pour les adultes, nous avons qu'un recul assez faible pour les patients en ATU mais on peut voir sur ces premiers résultats que concernant la capacité vitale forcée sur le graphique de gauche et concernant le score moteur MFM sur le graphique de droite, il y a également pour certains patients une amélioration et pour d'autres une stabilité, en sachant qu'il manque des points sous MYOZYME.

Par exemple, concernant la capacité vitale forcée, ce sont des épreuves qui ne peuvent pas être réalisées chez des enfants petits. Les enfants de moins de 6 ans ne peuvent pas avoir d'épreuve fonctionnelle respiratoire, et pareil pour le score moteur. Le MFM est un score assez complexe et certains enfants n'avaient pas pu avoir de score avant, ou alors parce qu'ils n'étaient pas marchants. Il y a donc une stabilisation ou une amélioration pour les patients sous NEXVIADYME avec peu de recul en ATU.

Juste pour illustrer une patiente que je suis, qui est dans l'étude MINI-COMET avec un recul maintenant de 4 ans, c'est une patiente âgée de 5 ans et 8 mois, un premier enfant qui a été diagnostiqué avec une maladie de Pompe classique à l'âge de 8 mois avec un statut CRIM négatif et qui a été traité dès l'âge de 9 mois par MYOZYME avec un protocole d'immunomodulation préventif. Malheureusement, l'évolution sous MYOZYME a été défavorable. Entre l'âge de 9 mois et de 19 mois, cette patiente s'est aggravée avec des hospitalisations en réanimation pour des infections graves. C'est une enfant qui avait fait des fausses routes alimentaires et qui a nécessité d'abord une sonde nasogastrique puis la pose d'une gastrostomie, et également une dégradation respiratoire avec une hypoventilation et une hypercapnie ayant nécessité une ventilation non invasive. Cette patiente a été incluse dans le protocole MINI-COMET avec traitement par NEXVIADYME à l'âge de 19 mois devant cette aggravation sous MYOZYME.

Les résultats sont très concluants chez cette patiente, avec une évolution sous 4 ans de traitement. Cette enfant n'a pas refait d'infection grave et n'a pas eu d'hospitalisation en réanimation. Elle a eu un sevrage d'une part de l'alimentation entérale à l'âge de 2 ans et 9 mois et d'autre part un sevrage complet de sa ventilation non invasive à l'âge de 3 ans et 3 mois, avec des perfusions qui ont été très bien tolérées avec le NEXVIADYME.

Sur le plan moteur, comme vous pouvez le voir avec les échelles à droite, cette patiente a eu une évolution motrice tout à fait favorable. Elle a pu acquérir la marche à l'âge de 3 ans et

demi et elle est capable maintenant de réaliser le test de marche de 6 minutes et de marcher plusieurs mètres seule. Elle s'est améliorée également sur le plan du langage et elle a une croissance statur pondérale satisfaisante.

Au total, pour la forme infantile, on voit que pour les enfants qui ont un échec à MYOZYME il existe une urgence à trouver une alternative thérapeutique pour ces patients, et le NEXVIADYME offre cette opportunité. Les données de MINI-COMET et de l'ATU sont en faveur d'un bénéfice supplémentaire de NEXVIADYME chez les patients pédiatriques, avec bien sûr une hétérogénéité, comme nous l'avons montré. Ce traitement est intéressant aussi pour les patients qui ont une réponse sous-optimale au MYOZYME.

La tolérance de NEXVIADYME a été très bonne chez tous les patients de MINI-COMET et en ATU, avec aucun effet secondaire grave. Il y a en plus, comme chez les adultes, une facilité de préparation pour l'infirmière, puisqu'il y a deux fois moins de flacons, ce qui représente du temps gagné. Ce sont des patients que l'on peut essayer de mettre en hospitalisation à domicile pour ces raisons.

Je vous remercie.

Martine Bruyninckx.- Merci. Compte tenu du bénéfice médical important chez les patients en échec à MYOZYME, de l'absence d'alternative thérapeutique dans cette population, du bénéfice supplémentaire apporté par NEXVIADYME chez ces patients tel qu'observé dans les études cliniques et l'ATU, reconnu dans le projet mais et décrit par les experts qui vous ont exposé leur expérience de NEXVIADYME, nous sollicitons la reconnaissance des bénéfices supplémentaires apportés par NEXVIADYME par une amélioration du service médical rendu mineure dans la prise en charge des patients en échec à MYOZYME.

Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes à votre disposition pour répondre à vos questions.

Pierre Cochat, Président.- Parfait. Merci beaucoup pour le respect du temps. Je laisse la parole à la CT s'il y a des commentaires ou des questions. J'ai une petite question à propos des échecs du MYOZYME. Pour ceux qui déclinent c'est logique, mais les deux experts ont parlé des réponses sous-optimales. Comment les définissez-vous ? Y a-t-il un consensus là-dessus ? Mon autre question est plus de curiosité. Sait-on pourquoi certains patients ne répondent pas bien au MYOZYME ? Ont-ils un génotype particulier ?

Martine Bruyninckx.- Je laisse la parole au Docteur Behin et au Docteur Brassier.

Anthony Behin.- En ce qui concerne l'adulte, la question de la réponse sous-optimale est difficile. Beaucoup de patients que nous avons sont des patients qui présentent un déficit important, installé, qui sont parfois diagnostiqués tardivement. La question de la réponse sous-optimale va se poser à mon avis davantage en pédiatrie que pour les patients adultes.

Chez les adultes, c'est principalement le déclin qui va nous embêter, c'est-à-dire des patients qui vont être non plus stabilisés ou améliorés dans une certaine mesure, mais qui vont réellement décliner dans les paramètres moteurs et ventilatoires. C'est une situation qui est commune, comme je l'ai indiqué. C'est une situation qui peut poser des problèmes

d'interprétation, notamment en cas de comorbidités, et dont on essaie de limiter l'incidence, à la fois par des évaluations très régulières et très standardisées, où les échelles sont répétées habituellement sur une base semestrielle, et par une réflexion pluridisciplinaire autour des cas qui sont problématiques.

À partir du moment où on se pose des questions sur la pertinence de la notion de déclin, il va y avoir une réflexion autour des paramètres que l'on a recueillis, de l'avis du principal médecin responsable, avec une décision collégiale qui est prise.

Pierre Cochat, Président.- Ce ne sont pas des normes internationales ? C'est par équipes ?

Anthony Behin.- Non, il y a des critères qui avaient été définis mais qui restent relativement vagues en termes de déclin. C'est-à-dire qu'on parle de déclin, mais on n'a pas forcément de chiffres. C'est 3 %, 5 %, 10 %.

Pierre Cochat, Président.- D'accord.

Anaïs Brassier.- Je peux compléter pour la partie pédiatrique. Pour la réponse sous-optimale, il n'y a pas de critère prédéfini. Chez les enfants, il y a probablement plus de réponses sous-optimales que chez l'adulte. Il y a les vrais déclinés avec un échec de MYOZYME, et il y a les patients qui ont eu une amélioration initialement sous MYOZYME ou qui ont une stabilité, mais qui gardent des paramètres moteurs ou respiratoires qui ne sont pas satisfaisants.

Par exemple, un enfant qui va acquérir la marche mais qui garde un déficit moteur axial sévère et qui ne peut pas courir, on ne considère pas qu'il ait une évaluation motrice satisfaisante, donc cela peut concerner un nombre important de patients. Après, comme pour les adultes, on fait des RCP nationales pour discuter du cas de ces enfants et pour que la décision soit la plus collégiale possible.

Après, pourquoi certains patients répondent-ils mal au traitement ? J'ai plusieurs éléments de réponse. Le génotypage donne plutôt des renseignements pour les patients pédiatriques sur la question de savoir s'ils vont être CRIM positifs ou CRIM négatifs, c'est-à-dire quant à savoir s'ils ont un peu d'enzyme résiduel fonctionnel ou non. Les patients qui sont dits CRIM négatifs, donc qui n'ont pas de protéine résiduelle, sont théoriquement considérés comme les patients les plus graves, même si ce n'est pas toujours vrai, parce qu'ils ont beaucoup plus de risques que les patients CRIM positifs de développer des anticorps anti-MYOZYME et éventuellement anti-NEXVIADYME à des titres très élevés.

Quand ces anticorps sont à des titres très élevés, du coup, l'enzymothérapie ne marche pas. Généralement, parallèlement à des taux d'anticorps très élevés, ce sont des patients qui ont en général un déclin moteur et/ou respiratoire contemporain, et là on est obligé de faire de l'immunomodulation lourde, avec du méthotrexate, du rituximab, etc. Cela complique la prise en charge de ces patients. Il y a donc en partie le génotype, et du coup le fait de développer des anticorps qui entraîne cette mauvaise réponse au traitement.

Pierre Cochat, Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je retiens ce que vous avez dit, Madame Brassier, sur le fait que plus le diagnostic était précoce, plus éventuellement la thérapeutique intervenait tôt, et plus on avait de chances probablement de stopper la dégradation.

Je ne suis pas spécialiste de cette maladie, vous l'imaginez, mais j'ai vu comme vous-même probablement cet article absolument stupéfiant du New England qui, sur un cas, montre que si la thérapeutique pouvait intervenir in utero, apparemment, il n'y aurait pas de progression. Du fait probablement de la situation immunologique particulière du fœtus, il n'y a pas ces problèmes d'anticorps.

Êtes-vous en train de vous acheminer, s'il y avait un diagnostic anténatal possible du fait systématiquement, vers une thérapeutique extrêmement précoce, et dans le cas d'espèce in utero ?

Anaïs Brassier.- Tout à fait, j'ai effectivement entendu le topo et vu l'article. Un enfant qui a été traité in utero n'a qu'un an, mais il va parfaitement bien. J'ai vu des vidéos, il marche, il a l'air tout à fait bien sur le plan moteur. Après, cela demande de voir l'évolution à plus long terme. On ne peut pas encore répondre.

Après, il y a le dépistage néonatal de la maladie de Pompe dans de nombreux pays, beaucoup aux États-Unis, mais dans d'autres pays aussi, et c'est vrai que du fait de les traiter très tôt, on a l'impression quand même que ce sont globalement des patients qui vont mieux avec un recul modéré également, puisque le plus vieux patient pédiatrique traité a 14 ans. Nous avons le recul de quelques années, mais il semblerait que les traiter plus tôt soit mieux, donc les formes traitées en période néonatale ont l'air de se porter mieux que celles qui sont traitées plus tardivement.

Anthony Behin.- Si je peux me permettre d'ajouter une chose concernant l'adulte, les lésions sont déjà très installées quand on va faire le diagnostic, mais ce qu'on montrait sur les données à long terme de NEO-EXT notamment va tout à fait dans ce sens. Cela correspond également à quelque chose qui est notre expérience clinique. Les patients plus jeunes sont généralement meilleurs répondeurs que les patients beaucoup plus âgés.

D'autre part, concernant le traitement très précoce des affections génétiques, je pense que d'une façon générale, les données qui ressortent d'autres pathologies, et je pense notamment à l'amyotrophie spinale dans laquelle on dispose maintenant d'un certain recul, vont tout à fait dans le sens de l'idée qu'un traitement très précoce sera beaucoup plus efficace qu'un traitement une fois les lésions installées et probablement pour partie irréversibles.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Cela peut éventuellement nous inciter à donner une valeur ajoutée relativement faible chez l'adulte, où malheureusement, vous n'y pouvez rien, mais les lésions sont bien installées. Au contraire, chez l'enfant et le petit enfant, il y a une prospective d'amélioration bien meilleure.

Anthony Behin.- Mais elle n'est pas nulle pour les adultes, dans la mesure où nous observons tout de même chez nos patients jeunes une amélioration relative, mais une amélioration tout de même des paramètres moteurs et une stabilisation de paramètres ventilatoires qui sont voués à se dégrader. Dans le cadre du traitement par MYOZYME et de l'histoire naturelle, nous

disposons de données assez précises quant à la quantification de la dégradation ventilatoire et celle-ci est tout à fait significative au cours des années, à 2 % par an environ.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Michel ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci pour vos présentations. Dans la suite de ce que vous disiez, Docteur Behin, j'aurais une question. Quand vous parlez du déclin de ces patients, en particulier chez l'adulte, et qu'il s'agisse des paramètres moteurs ou respiratoires, voyez-vous un déclin continu ou, comme dans les maladies dégénératives en particulier pour les aspects moteurs, des périodes pendant lesquelles il y a une grande stabilité, puis une variabilité, un déclin, etc. ? Autrement dit, est-ce que c'est moins régulier et moins une pente continue dans la vraie vie en histoire naturelle ?

Anais Brassier.- Quand on prend l'ensemble des données, on arrive à des pentes relativement linéaires, par rapport par exemple à une pathologie comme la facio-scapulo-humérale qui évolue avec des phases de grande stabilité, ou même par rapport aux formes d'amyotrophie spinale de type 3 où l'on a des patients qui vont être très stables parfois à l'âge adulte pendant des périodes d'une décennie. Les patients avec une maladie de Pompe vont globalement, en tant que groupe, se dégrader de manière relativement linéaire.

À l'échelle individuelle, les choses sont toujours un peu plus compliquées. Chez un patient qui aurait le même poids, la même activité physique, exactement les mêmes paramètres de vie au quotidien, on est quand même dans quelque chose où on a une dégradation d'année en année qui va se voir. Nous avons quelques patients sous MYOZYME qui arrivent à avoir une stabilité au long cours, mais globalement l'essentiel des patients va individuellement se dégrader.

Après, on est toujours frappé, quand on prend les données du registre, par la grande variabilité qui peut exister chez un patient donné entre Noël 2021, Noël 2022, etc., à la fois pour des questions d'activité, de motivation, de poids, de comorbidités, de chutes qui ont pu intervenir dans l'intervalle, de dépression à ce moment-là, tout un ensemble de paramètres qui vont un peu flouter parfois l'évaluation et qui rendent justement nécessaire cette évaluation fréquente, semestrielle, qui nous permet de gommer un peu cet effet des moments où l'on va avoir des paramètres qui vont pouvoir varier un peu.

Je pense que dans l'avenir, ce sont des choses qui pourront probablement être contournées notamment par des outils de vie réelle. Certaines applications, des montres connectées, des choses sur le portable, permettront d'avoir peut-être davantage une image lissée sur l'activité du patient sur une période donnée. Ce qui est certain en tout cas, c'est que dans l'interprétation individuelle d'un cas, nous allons faire énormément de choses qui tiennent à ces choses qui n'apparaissent pas forcément dans la courbe brute, c'est-à-dire essayer d'expliquer pourquoi le point est plus ou moins que la fois précédente.

La plupart du temps, nous arrivons à avoir des explications. Pour revenir à ce que vous disiez au tout début, sommes-nous dans une maladie avec de grandes périodes de stabilisation ? Clairement, sans traitement, une fois le processus engagé, ce n'est pas tellement le cas. C'est possiblement le cas chez certains patients traités, mais chez ces patients-là on n'envisagera pas nécessairement le switch.

Pierre Cochat, Président.- Merci. Le temps imparti est terminé. Nous vous remercions pour vos présentations et vos réponses à nos questions.

(Martine Bruynincks, Valeria Marcos, Anaïs Brassier et Anthony Behin quittent la séance.)

Pierre Cochat, Président.- Je ne sais pas ce que vous en pensez, mais on reste quand même sur une méthodologie assez fragile.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il faudrait des études comparatives, d'une part, et surtout d'éviter de nous présenter des cas cliniques isolés.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ce n'est pas admissible.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Ce n'est pas très convaincant.

Pierre Cochat, Président.- Non. Je trouve aussi. Il était difficile de s'en sortir compte tenu des essais qu'ils avaient à nous fournir.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- D'autant plus que l'échec de MYOZYME n'est pas très bien défini.

Pierre Cochat, Président.- Exactement, surtout en pédiatrie.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- On manque de critères. On ne sait pas très bien à quel moment ils décideraient de faire le switch.

Pierre Cochat, Président.- Alors que ce serait faisable. Ils pourraient prendre des chiffres ou une évolution de CVF, des choses comme cela.

Etienne Lengliné, Vice-Président.- Oui, mais quand on regarde les parcours des malades, on a l'impression qu'il y a beaucoup de variabilité, même sous MYOZYME. Il y avait même un patient, dans les courbes qui ont été montrées, qui s'améliorait avant d'avoir le switch.

Pierre Cochat, Président.- Absolument. Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je pense que le défi, dans cette maladie, est que la variabilité intrinsèque des marqueurs, qu'ils ne s'expliquent pas bien si j'ai bien compris, est probablement plus importante que l'effet médicament.

Pierre Cochat, Président.- Oui, absolument.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Il est clair que la supériorité de l'un sur l'autre n'est pas apportée. Quand ils ont projeté les diapositives et qu'on voyait des points de toutes les couleurs sur toute la surface de la diapositive, est-ce qu'ils pensaient qu'ils allaient convaincre ? C'est très bizarre.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois qu'ils sont convaincus. C'est le problème.

Pierre Cochat, Président.- Oui. Je propose que nous votions entre le maintien et le non-maintien de l'évaluation, qui était un SMR important et un SMR faible dans les formes tardives.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ils veulent une indication particulière, d'après ce que j'ai compris. Non ?

Pierre Cochat, Président.- Ils voulaient une ASMR IV dans les deux formes de la maladie chez les patients en échec au MYOZYME, avec cette notion d'échec au MYOZYME qui est mal définie. Il y avait aussi la demande d'ajout d'une phrase sur les études NEO-1, NEO-2, NEO-EXT. Peut-être que le chef de projet peut nous reparler de cet aspect.

Un chef de projet, pour la HAS.- Tout à fait. Les cas cliniques présentés par le laboratoire sont issus de l'étude notamment NEO-1 et NEO-EXT. Ce sont deux études qui ont été réalisées pour les formes tardives de la maladie. NEO-1 est une étude de phase 1-2 de tolérance, de pharmacodynamie, où l'efficacité était complètement exploratoire. C'était une étude qui avait inclus 10 patients adultes naïfs de tout traitement, 14 patients adultes traités par MYOZYME et seulement 8 des 24 patients qui ont reçu le traitement à la posologie de l'AMM.

L'étude NEO-EXT est l'extension de cette étude NEO-1, qui a concerné 19 patients avec un passage à la posologie de l'AMM pour l'ensemble des patients intervenu entre 18 mois et 24 mois. Ce sont des données que nous n'avons pas décrites dans l'avis étant donné que pour les formes tardives, nous avons l'étude COMET qui était une étude de phase 3 de non-infériorité chez les patients naïfs de tout traitement. Voilà pour vous remettre dans le contexte.

Pierre Cochat, Président.- Je ne vois pas bien s'il est utile de le modifier. Je dirais que non, mais je ne sais pas ce que vous en pensez. Quant à l'évaluation que nous avons faite précédemment, c'était un SMR important et une ASMR V dans la forme infantile et un SMR faible et une ASMR V dans la forme tardive, et il n'y avait pas d'ISP. Je vous propose de faire un vote global, si vous en êtes d'accord, de maintien ou non du vote précédent. Je propose d'inclure la non-modification des phrases qu'ils ont souhaité modifier dans la notion de maintien du vote précédent, si vous en êtes d'accord.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Il y a 21 voix pour le maintien de l'avis et 1 abstention.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais juste une précision. Le laboratoire avait proposé, pour la formulation de l'ASMR, une modification très succincte. L'ASMR reste à V dans la stratégie thérapeutique, c'est ce que nous avons écrit. Ils souhaiteraient ajouter « incluant la spécialité MYOZYME », même si c'est une évidence puisque c'est le seul autre traitement spécifique de la maladie. Est-ce que j'ajoute cette mention qui est sous-entendue ?

Pierre Cochat, Président.- Quand on dit « incluant MYOZYME », cela laisse penser qu'il y a d'autres stratégies. Or, il n'y en a pas.

Un chef de projet, pour la HAS.- Dans la stratégie, il n'y a que MYOZYME.

Pierre Cochat, Président.- Personnellement, je ne le mettrais pas. Je ne sais pas ce que vous en pensez.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est implicite.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est implicite. C'est toujours gênant de mentionner un produit et en l'occurrence cela l'est encore plus, surtout en disant « incluant notamment MYOZYME ».

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