



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 8 janvier 2020

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. **REVELA – Extension d'indication**

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Tous les membres peuvent participer.

[REDACTED], pour la HAS.- Dans le traitement de l'hyperphosphorémie associée à l'insuffisance rénale chronique, REVELA a obtenu l'indication chez l'enfant âgé de six ans au moins dont la surface corporelle est d'au moins 0,75 m².

REVELA est déjà disponible en comprimés à 800 mg et en suspension buvable à 2,4 g chez l'adulte.

Le carbonate de sévélamer, le principe actif, est un polymère (non absorbé) chélateur de phosphates qui se caractérise par l'absence de métal et de calcium.

Son indication est le traitement de l'hyperphosphorémie associée à l'insuffisance rénale chronique chez l'enfant avec les caractéristiques que j'ai décrites.

Sur le besoin médical, rapidement, puisque M. Niaudet pourra insister, le besoin médical n'est que partiellement couvert à plusieurs titres. D'abord, on ne dispose pas de chélateur de phosphore adapté à l'usage pédiatrique en France. Nous avons des médicaments disponibles chez l'adulte, mais selon leur AMM, ils n'ont pas de posologie recommandée chez l'enfant. C'est spécifié dans les RCP. Néanmoins, les chélateurs sont utilisés chez l'enfant.

Nous avons un besoin médical à disposer de médicaments indiqués chez l'enfant, bien tolérés et (j'insiste sur ce point, car on en discutera ensuite) présentés sous une forme adaptée à l'usage pédiatrique.

Concernant les comparateurs, j'ai évoqué les choses. Notez que les chélateurs à base de sels de calcium sont utilisés chez l'enfant, hors AMM. Concernant les données disponibles, je ne vais pas développer, mais simplement le dossier repose principalement, voire même exclusivement, sur les résultats d'une étude comportant deux phases. C'est une étude de phase II, comparative, randomisée contre placebo multicentrique. C'est la première phase. Elle a duré deux semaines. Le critère principal était le contrôle de la phosphorémie. Puis, il y a un suivi des patients sans groupe contrôle où a été évalué le maintien du contrôle de la phosphorémie. Aucune étude n'a été présentée par le laboratoire pour comparer le carbonate de sévélamer avec un autre chélateur de phosphore.

Les résultats sont en faveur du médicament rapport au placebo. L'effet observé est maintenu lors de la phase contrôle.

Concernant le profil de tolérance, globalement, il n'est pas particulièrement préoccupant. Des troubles digestifs sont notés.

Sur les revendications du laboratoire, il revendique un SMR important chez l'enfant dans cette extension d'indication. Il ne revendique pas d'ASMR ni d'ISP. L'estimation proposée par

le laboratoire pour la population cible aboutit à une population cible de 120 enfants âgés de 6 à 18 ans. Nous aurions tendance à la considérer comme correctement évaluée.

Voilà pour l'introduction. Le Professeur Niaudet était en charge de rapporter sur ce dossier.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Merci [REDACTED]. Nous donnons la parole à Patrick Niaudet.

M. le P^r NIAUDET.- Un petit rappel pour dire qu'au cours de l'insuffisance rénale chronique, il y a une diminution de l'élimination rénale de phosphore. À un stade précoce, le mécanisme compensateur pour maintenir un niveau normal de phosphorémie est une hormone qui est le fibroblast growth factor-23 (FGF-23), produite par les ostéocytes, qui diminue la réabsorption rénale de phosphore et diminue l'absorption intestinale de phosphore. À un stade plus avancé d'insuffisance rénale, une résistance au FGF-23 apparaît et la phosphorémie augmente.

L'augmentation de la phosphorémie entraîne une baisse de la calcémie dans la mesure où le rapport phosphocalcique dans le plasma doit rester constant. Cela s'accompagne d'une augmentation de la parathormone, qui est également une hormone phosphaturiante produite par les glandes parathyroïdes, qui élève la calcémie. Cette baisse de la calcémie est aussi en rapport avec une diminution de taux de Vitamine D active dans la mesure où l'activité de la 1-alpha hydroxylase est d'origine rénale et qu'au cours de l'insuffisance rénale, il y a une diminution de la vitamine D active. Secondairement apparaît une hyperparathyroïdie secondaire. C'est la cause de l'ostéodystrophie rénale.

Il y a eu de nombreuses études chez les adultes montrant que le taux de phosphorémie était un prédicteur indépendant de mortalité au cours de l'insuffisance rénale chronique et était associé à des calcifications valvulaires et vasculaires. Plusieurs études pédiatriques ont montré que les anomalies du métabolisme phosphocalcique au cours de l'insuffisance rénale chronique étaient associées à des anomalies des parois vasculaires et des calcifications coronaires.

Pour ces raisons, il est indispensable et hautement souhaitable de maintenir une phosphorémie normale chez les enfants à la fois en insuffisance rénale chronique et traités par dialyse. Plusieurs mesures le permettent. La première consiste à réduire les apports en phosphore. Vous savez que le phosphore est contenu essentiellement dans les protéines. Il faut donc réduire les apports protidiques, ce qui est souvent difficile à faire dans la mesure où ça peut être responsable de troubles de la croissance staturale et, chez l'enfant plus grand, il est très difficile d'obtenir une observance correcte à cette restriction du régime alimentaire.

Chez les enfants en dialyse, que ce soit la dialyse péritonéale ou l'hémodialyse, l'épuration du phosphore est généralement insuffisante pour maintenir des taux de phosphorémie normale. Il est nécessaire d'utiliser les chélateurs du phosphore.

Les premiers utilisés dans les années 70 étaient à base d'aluminium. Ils ont été totalement abandonnés, car responsables de graves complications d'encéphalopathie aluminique, d'anomalies osseuses, d'anémie, etc.

À partir des années 80, ce sont les chélateurs à base de sels de calcium qui ont été utilisés et qui ont l'avantage de positiver la balance calcique chez ces patients souvent en balance calcique négative. Mais les doses de carbonate de calcium ou d'acétate de calcium nécessaires pour contrôler la phosphorémie sont souvent importantes et peuvent s'accompagner d'une hypercalcémie favorisant les dépôts vasculaires de calcium et qui peuvent être responsables de lésions osseuses dans la mesure où l'hypercalcémie s'accompagne d'une augmentation de la parathormone, augmentation responsable de l'ostéopathie à dynamique.

Nous sommes à la recherche, chez les patients qui sont insuffisamment contrôlés ou en hypercalcémie, d'avoir recours à d'autres chélateurs. C'est là qu'apparaît le sévélamer. Dans un premier temps, les essais ont été effectués avec le chlorhydrate de sévélamer, commercialisé sous le nom de RENAGEL. Il y a eu des essais comparatifs entre le chlorhydrate de sévélamer et les sels de calcium qui ont montré que l'effet chélateur était identique mais que le produit phosphocalcique était souvent plus élevé chez les enfants recevant les sels de calcium.

Ce qui est important aussi, c'est que quand ils reçoivent le sévélamer, ils ont un meilleur contrôle de la calcémie et peuvent recevoir de la vitamine D active, ce qui est recommandé dans l'ostéodystrophie rénale.

Je remarque que les deux publications qui ont concerné le chlorhydrate de sévélamer et l'ont comparé aux sels de calcium comme chélateur de phosphore ne sont pas citées dans le dossier du laboratoire. Cela peut se comprendre dans la mesure où il s'agit du carbonate de sévélamer que présente le laboratoire. Il aurait pu le faire, mais le chlorhydrate de sévélamer est de moins en moins utilisé dans la mesure où il est responsable d'acidose, ce qui n'est pas le cas avec le carbonate de sévélamer.

Comme l'a indiqué [REDACTED], il y a eu instant, l'essai multicentrique randomisé versus placebo a été effectué avec le carbonate de sévélamer chez des enfants ayant une hyperphosphatémie.

Je ne reviens pas sur les résultats, sauf pour dire que cela montre l'efficacité par rapport au placebo. En termes de tolérance, il y a quelques troubles gastro-intestinaux légers ou modérés, mais identiques dans les deux groupes.

Contrairement à ce que dit le dossier du laboratoire, ce n'est pas un traitement de première intention. Les recommandations actuelles, dans le cadre de l'hyperphosphorémie, c'est les chélateurs à base de sels de calcium, dans la mesure où ils sont efficaces et bien tolérés pour obtenir une baisse de la phosphorémie et du taux de PTH. Chez les patients hypercalcémiques, donc à risque de développer des calcifications, le carbonate de sévélamer est indiqué, car aussi efficace en termes de contrôle de la phosphorémie et du taux de PTH, et il permet en outre la prescription de dérivés actifs de la vitamine D avec moins de risques d'épisodes d'hypercalcémie.

Je pense que le carbonate de sévélamer vient en deuxième position.

Le laboratoire demande une extension sous forme de sachet dosé à 2,4 g de carbonate de sévélamer pour les enfants de six ans et plus. Il est à noter que le RCP qui consacre une partie de sa rédaction à la population pédiatrique ne donne aucune indication des doses recommandées chez l'enfant de plus de six ans. Sachant que le contenu du sachet, une fois dilué, doit être utilisé dans les 30 minutes et ne peut être conservé, cela aboutit à une perte considérable du produit. En effet, chez les enfants, le sévélamer est habituellement débité à la dose de 800 mg deux à trois fois par jour, dose qui peut être augmentée jusqu'à 1600 mg trois fois par jour. La présentation de sachets à 2400 mg n'est pas adaptée pour le jeune enfant. Le laboratoire s'il souhaite une extension d'indication devrait mettre à disposition des sachets dosés à 800 mg de sévélamer. Actuellement, dans les services de néphrologie pédiatrique, on prend les comprimés moins dosés que l'on pile et que l'on donne pour éviter ce gaspillage d'un produit qui est quand même coûteux.

En conclusion, je propose en conclusion un SMR important et une ASMR de niveau V, comme le demande le laboratoire. Et je propose de demander au laboratoire de mettre à disposition, s'il veut une extension pédiatrique, des sachets dosés plus faiblement, à 800 mg.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Tout à fait. Merci beaucoup.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Je suis d'accord avec la demande. Mais dans l'étude, ils avaient bien des sachets à 800 mg.

M. le P^r NIAUDET.- Le laboratoire ne le donne pas.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ils savent le faire pour l'étude mais pas pour les patients.

M. le D^r BLONDON.- J'ai une question à Patrick. Les objectifs pour la phosphorémie, c'est de la normaliser.

M. le P^r NIAUDET.- Oui.

M. le D^r BLONDON.- Dans l'étude, 27 % des enfants sont normalisés. Est-ce un bon résultat ? Que faut-il en penser ?

M. le P^r NIAUDET.- Effectivement, dans l'étude, on peut mieux faire. Oui. De toute façon, cela marche, cela fait baisser la phosphorémie. Il est sûr que les doses qu'ils avaient n'étaient peut-être pas suffisantes.

Les enfants de 6 ans ou de 18 ans, ce n'est pas le même poids. La posologie est en fonction du poids du patient.

M^{me} le D^r GARNIER.- J'avais la même question, si le critère de jugement était pertinent sur la normalisation de la phosphorémie pour l'âge. Mais il me semble que le laboratoire avait trois formes à disposition, 400 mg, 800 et 2,4, et ils n'ont en commercialisation que les sachets à 2,4 et les comprimés à 800. Est-ce que je me trompe ? Est-ce que les formes existent ?

[REDACTED], pour la HAS.- Comme l'a dit M. Niaudet, nous insistons sur le fait que le conditionnement n'est pas très adapté à la prise en charge des enfants les plus jeunes.

Comme vous le faites remarquer, il ne doit pas être compliqué de trouver une solution, puisque ces sachets existent, ne serait-ce que dans l'étude.

M^{me} le D^r GARNIER.- Le RCP précise que les trois formes existent, mais apparemment, il n'y a pas de commercialisation. C'est 400, 800 et 2,4. Dans le RCP, on les trouve, mais ne sont commercialisés en France que les sachets adultes.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est pas commercialisé.

[REDACTED], pour la HAS.- C'est leur politique commerciale. À moins que j'ai oublié de mentionner des conditionnements éligibles à la demande de prise en charge, mais je ne crois pas, en pratique, c'est leur politique commerciale. La proposition de M. Niaudet est de leur demander de mettre à disposition les conditionnements adaptés.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est justifié.

M^{me} le D^r GARNIER.- La population cible ne serait que les enfants dialysés. Quelle est la population cible ?

M. le P^r NIAUDET.- Ce sont essentiellement les enfants dialysés. Au stade de l'insuffisance rénale chronique, avant le stade de la dialyse, nous arrivons à contrôler avec les sels de calcium sans avoir d'hypercalcémie. C'est exceptionnel avant le stade de la dialyse. La population cible me paraît adaptée.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Ils ont calculé 120.

M. le D^r BLONDON.- De nouveau, l'AMM est indiqué clairement en deuxième intention ou pas ?

[REDACTED], pour la HAS.- Non.

M. le P^r NIAUDET.- Est-ce que les sels de calcium sont considérés comme un médicament ? Le carbonate de calcium est-il considéré comme un médicament ?

[REDACTED], pour la HAS.- Nous avons eu beaucoup de discussions, notamment avec Claire, pour alimenter le chapitre des comparateurs. Nous avons mentionné les produits à base de calcium utilisés chez l'adulte. J'ai bien fait ressortir le fait que l'AMM précisait qu'ils n'étaient pas adaptés à l'enfant. Nous avons fait apparaître le fait que ces enfants sont pris en charge. Donc il y a un usage hors AMM de ces spécialités. Nous ne pouvons pas dire qu'il n'y a pas de comparateur mais pas les spécialités commercialisées en France. Il aurait été ennuyeux de mentionner ces noms de marque comme des comparateurs cliniquement pertinents pour ensuite critiquer la forme pharmaceutique qui n'est pas adaptée pour RENVELA.

Oui, il y a des comparateurs, c'est-à-dire des produits à base de sels de calcium. Les praticiens s'adaptent avec ce qui est disponible, donc font des préparations galéniques. Mais les spécialités disponibles en France, en particulier à base de carbonate de calcium, ne sont pas adaptées à l'enfant. C'est ce que mentionnent les comparateurs cliniquement pertinents. C'est pourquoi dans la présentation, nous avons indiqué qu'il n'y a pas de

comparaison faite par rapport à un comparateur actif, c'est-à-dire un chélateur à base de sels de calcium, qui aurait été légitime.

M. le P^r NIAUDET.- Les essais comparatifs ont été effectués avec l'autre produit.

[REDACTED], pour la HAS.- Effectivement. Le RCP mentionne qu'il y a une équivalence thérapeutique avec les deux sels, chlorhydrate et carbonate. Le laboratoire a présenté des données disponibles pour ce sel. C'est normal, c'est ce médicament que l'on évalue et pas l'autre. Nous sommes rassurés sur la démonstration. Cela renforce un peu la démonstration sur la capacité du produit à contrôler la phosphorémie à deux semaines sur un nombre d'enfants assez limités. Il y a un taux d'attrition important. Il n'y a pas de raison de penser que cela ne marche pas. Cela marche chez l'adulte. Pour rappel, quand la commission a évalué ce produit en 2009 chez l'adulte, elle a considéré que le SMR était important sans ASMR dans la prise en charge.

M^{me} le D^r GARNIER.- Quand la phosphorémie initiale est inférieure à 5 mg/dl, la moitié des patients n'a pas de réponse thérapeutique. Quand la phosphorémie initiale est inférieure à 7 mg/dl, dans le document préparatoire, la moitié des patients n'a pas de réponse thérapeutique.

Ce n'est pas la première fois que je m'insurge sur des extensions pédiatriques où le laboratoire ne fait aucun effort d'adaptation de forme pharmaceutique. C'est le strict minimum. Là, outre le fait que nous sommes obligés de jeter une partie du produit, nous devons faire une dilution de l'ensemble du sachet et de prélever, donc de faire un calcul pour prélever la quantité qui correspond par rapport à la concentration en fonction de la dose à donner à l'enfant. C'est quand même tiré par les cheveux.

M. le P^r NIAUDET.- Je suis bien d'accord, mais c'est bien pourquoi, en pratique, ce n'est pas effectué actuellement. Actuellement, ce sont les comprimés qui sont pillés.

[REDACTED], pour la HAS.- Autant nous voulions insister sur le conditionnement non adapté, autant il faut reconnaître l'intérêt du produit. C'est une spécialité adaptée à l'enfant. Ils font l'effort de faire l'AMM. Comme l'a dit M. Niaudet, le contrôle de la calcémie peut poser un problème s'il y a une hypercalcémie. Les chélateurs à base de calcium sont utilisés au long cours, à dose élevée, avec la dialyse, etc. Nous sommes contents d'avoir un sel de sévélamer, le carbonate de préférence plutôt que le chlorhydrate. Comme on ne peut pas utiliser les sels d'aluminium et de magnésium. Il y a quand même une démonstration avec un essai contrôlé. Le top aurait été la normalisation sur un peu plus longtemps, mais il n'y a pas de raison de penser que cela fonctionne moins bien que chez l'adulte.

M. le P^r NIAUDET.- J'insiste pour dire que le sévélamer a énormément amélioré la prise en charge de l'ostéodystrophie rénale chez l'enfant. Nous étions confrontés avec des enfants, dont le régime était extrêmement contraignant, difficile à suivre, hypercalcémiques parce qu'on essayait de baisser la phosphorémie avec des épisodes d'hypercalcémie. Nous jonglions avec la vitamine D et les sels de calcium. Avec dans un premier temps le RENAGEL et maintenant le carbonate de sévélamer, nous avons beaucoup amélioré la prise en charge de ces patients.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Vous vous sentez capables de voter ?

(Réponse positive)

La firme demande un SMR important et une ASMR V en traitement de première intention : contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique atteinte d'insuffisance rénale chronique.

M. le P^r CLANET.- Il y a un souci. Cela te gêne, mais [REDACTED] a écrit dans le document qu'il n'y avait pas de comparateur ayant AMM. Nous ne pouvons pas recommander que c'est en deuxième intention et dire qu'il n'y a pas de comparateur.

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a des comparateurs qui ne sont pas des spécialités pharmaceutiques.

M. le P^r CLANET.- Vous avez écrit qu'il y avait des comparateurs ayant l'AMM, mais il n'y en a pas. Il faut résoudre le problème.

[REDACTED], pour la HAS.- Si on raisonne en termes de spécialités pharmaceutiques (fabriquées industriellement, etc.), il n'y a pas de comparateur. Pour autant, nous prenons en charge l'hyperphosphorémie avec les produits disponibles hors AMM. Mais il y a des recommandations et c'est mentionné. C'est un usage établi. Ce n'est pas un hors AMM.

M. le P^r CLANET.- Il faut le préciser comme cela.

M. le D^r BLONDON.- Les enfants sont traités actuellement.

M. le P^r NIAUDET.- Nous ne pouvons pas dire que c'est en première intention. Si on met en première intention, ils n'auront pas de sels de calcium dans un premier temps. Il faut trouver une solution, mais je suis à priori contre le fait d'indiquer que c'est un médicament de première intention.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Formellement, il y a des comparateurs en termes de molécules, mais ces molécules ne sont pas adaptées à l'usage pédiatrique.

M^{me} DEGOS, Présidente.- C'est hors AMM.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Mais c'est recommandé.

D'après la définition d'un comparateur cliniquement pertinent, dès lors qu'une molécule est recommandée, c'est un comparateur cliniquement pertinent. La difficulté, c'est que la forme et le conditionnement ne sont pas adaptés à l'usage pédiatrique.

Nous pouvons dire qu'il y a des comparateurs recommandés, dont les carbonates. Ce sont des comparateurs cliniquement pertinents, néanmoins, vous soulignez que ces comparateurs n'ont pas un conditionnement adapté à l'usage pédiatrique.

M. le P^r NIAUDET.- Nous avons du carbonate de calcium. Cela existe.

[REDACTED], pour la HAS.- Je peux lire la formulation proposée : « Il n'existe pas de comparateur cliniquement pertinent ayant l'AMM. Les spécialités disponibles en France chez l'adulte n'ont pas l'AMM chez l'enfant et sont généralement disponibles aux présentations inadaptées à l'usage pédiatrique. Néanmoins des chélateurs de phosphore, dont des sels de calcium, à base de carbonate de calcium notamment, sont recommandés par les experts et utilisés dans la prise en charge des enfants atteints d'insuffisance rénale chronique pour le contrôle de leur hyperphosphorémie.

M. le P^r NIAUDET.- Chez l'adulte, qu'en est-il ?

[REDACTED], pour la HAS.- Il y a des comparateurs.

M. le P^r NIAUDET.- C'est quoi ?

[REDACTED], pour la HAS.- CALCIDIA, FOSRENOL, RENAGEL...

Le RCP précise que ces produits ne doivent pas être utilisés chez l'enfant. Reprenez le document. J'ai repris ce qu'indiquait le RCP. Le RCP ne donne pas d'indication sur les posologies. Il n'y a pas d'information pour la recommander. Il aurait été paradoxal de citer ces spécialités comme des comparateurs cliniquement pertinents.

M^{me} DEGOS, Présidente.- En pédiatrie, c'est souvent le cas.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je ne comprends pas pourquoi la proposition disant qu'il y a des comparateurs cliniquement pertinents, puisqu'il y a des molécules recommandées (on sourcerait la recommandation), mais actuellement, il n'y a pas de conditionnement adapté spécifiquement à l'enfant. C'est un regret parce que ce n'est pas la bonne galénique.

M. le P^r NIAUDET.- Il n'y a pas l'AMM chez l'enfant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous regrettez que les médicaments ne disposent pas d'AMM.

[REDACTED], pour la HAS.- En faisant cela, nous aurons du mal à demander à ce laboratoire qui a l'AMM chez l'enfant de proposer des dosages adaptés. On ne peut pas d'un côté leur opposer des comparateurs qui ne sont pas adaptés chez l'enfant et leur imposer de commercialiser un produit.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Cela n'a rien à voir.

M. le P^r NIAUDET.- C'est un problème d'AMM et non pas de dosage. Pour le CALCIDIA, on utilise un, deux ou trois sachets par jour. Ce n'est pas un problème de dosage. Le problème de dosage, c'est pour ce laboratoire et non pas pour les sels de calcium.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Le comparateur cliniquement pertinent est utilisé hors AMM chez l'enfant. Pour ce médicament, le conditionnement n'est pas adapté au besoin chez l'enfant.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous le disons.

Une fois réécrits les comparateurs, c'est de la deuxième intention, et il faut utiliser en première intention ces comparateurs qui n'ont pas l'AMM.

M. le P^r GUEYFFIER.- Comment comparer à des comparateurs hors AMM ?

M. le P^r NIAUDET.- Ils ont l'AMM chez l'adulte et non pas chez l'enfant. C'est aberrant. Sous le prétexte que cela n'a pas l'AMM, nous ne pourrions pas les utiliser et les comparer. Il y a une aberration, là.

M. le P^r GUEYFFIER.- Pourquoi ne pas mettre le sévélamer en première intention ?

M. le P^r NIAUDET.- Il faudrait donner du calcium en plus pour maintenir la calcémie. Aucun néphrologue pédiatre ne donnerait en première intention du sévélamer. Les sels de calcium, c'était un progrès considérable. Avant nous avons l'encéphalopathie aluminique. Quand nous sommes passés aux sels de calcium, elle a disparu. Nous n'allons pas revenir en arrière sous ce prétexte.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Je cherchais la définition d'un comparateur dans la doctrine.

« Un comparateur cliniquement "pertinent" peut être un médicament (actif ou placebo, avec ou sans AMM), un dispositif médical, un acte ou toute autre thérapie (ou méthode diagnostique) non médicamenteuse. Il se situe au même niveau de la stratégie thérapeutique que le nouveau médicament et est destiné aux mêmes patients. »

C'est la définition de votre doctrine. Nous pouvons revenir dessus.

M^{me} DEGOS, Présidente.- Avec tout cela, nous allons pouvoir voter. La firme demande un SMR important et un ASMR V en deuxième intention.

Qui est pour un SMR important ?

(Il est procédé au vote.)

SMR important : 15 voix

SMR modéré : 1 voix

La firme demande un ASMR V, qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR V : Unanimité

Il n'y a pas de demande d'ISP.

La population cible est de 120 patients.

M. le D^r LENGLINÉ.- Il faut voter le miroir ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Ou mettre uniquement dans les indications.

Nous adopterons la fois prochaine pour reposer un peu les choses et relire la partie comparateurs pour que vous soyez tous en phase avec cela.

