



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 7 avril 2021

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.

Seul l'avis d

atoire

1. OXLUMO – Examen

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Donc pour ce dossier, Monsieur Cochat a un départ et il vient de quitter. Concernant nos experts externes, compte tenu de la rareté de la maladie et de la difficulté pour recruter des experts, Monsieur Chauveau va être auditionné dans le cadre de la dérogation permise par la charte de l'expertise sanitaire – étant donné qu'il a des liens. Il en est de même pour Madame Guebré. Elle n'est pas présente, mais elle a été recrutée dans le même cadre. Je fais rentrer Monsieur Chauveau.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Le chef de projet va vous présenter très rapidement le dossier puis Patrick Niaudet nous présentera très rapidement la maladie. Ensuite, nous écouterons le rapport de Dominique Chauveau qui sera commenté par Patrick Niaudet et on fera la conclusion de Madame Guebré.

Le chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Vous examinez aujourd'hui la demande d'inscription de la spécialité OXLUMO en solution injectable, qui est du masiran, sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 dans tous les groupes d'âge. La spécialité OXLUMO a été désignée comme médicament orphelin depuis 2016 et a été rendue disponible en France dans le cadre d'ATU nominative depuis 2019 et d'ATU de cohorte depuis fin 2020 dans la même indication de l'AMM.

Le laboratoire, dans cette indication, revendique un SMR important, un ISP et une ASMR II dans la stratégie thérapeutique. Voilà pour les revendications du laboratoire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Patrick Niaudet, à toi. Je crois que tu as des diapositives à nous montrer.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui. On parle des hyperoxaluries primitives, qui sont des maladies rares, maladies du métabolisme de glyoxylate et qui aboutissent à une production très importante d'oxalate. L'oxalate étant peu soluble, il va se déposer dans différents organes sous forme d'oxalate de calcium. Dans la mesure où est éliminé principalement dans les urines, le rein est le premier organe touché par ces dépôts d'oxalate de calcium. Ceci conduit à une insuffisance rénale terminale dans de très nombreux cas.

Il y a trois formes génétiques connues des hyperoxaluries primitives et elles sont toutes de transmission autosomique récessive. Le type 1, qui nous intéresse aujourd'hui, est de loin le plus fréquent et représente environ 80 % des cas, avec une prévalence d'1 à 3 cas par 1 million d'habitants. Le type 1 est secondaire déficit enzymatique en alanine glyoxylate aminotransférase (AGT) qui est une enzyme du peroxysome hépatique. Le type 2, qui représente environ 10 % des cas, est en rapport avec un déficit en glyoxylate hydroxy dehydrogenase. Le type 3, encore plus rare, est un déficit en 4-hydroxy oxoglutarate aldolase.

On parle là uniquement de l'hyperoxalurie primitive de type 1. Il existe plusieurs formes. D'abord, nous avons la forme infantile, responsable du quart des cas, qui se révèle par une insuffisance rénale précoce étant souvent révélatrice de la maladie. Elle est caractérisée du point de vue de l'échographie, par une néphrocalcinose massive. On le voit bien sur la photo

de droite. Sur la forme infantile, vous voyez sur le cliché la néphrocalcinose massive. Ce sont des enfants qui se présentent au cours de la première année avec une insuffisance rénale particulièrement sévère. Les formes de l'enfant représentent environ 30 % et peuvent être des lithiases rénales récidivantes – on voit ici des calculs radio opaques – souvent bilatérales, multiples, éventuellement associées à une néphrocalcinose et déjà souvent une insuffisance rénale débutante.

Dans ces formes-là, l'évolution se fait vers l'insuffisance rénale avant l'âge de 20 ans dans la moitié des cas. 30 % des cas sont des formes qui sont dépistées à l'âge adulte par des lithiases, éventuellement une insuffisance rénale, et c'est la biopsie qui peut éventuellement montrer ces cristaux d'oxalate de calcium. Enfin, quelques cas sont découverts lors de la récurrence. Ce sont des cas où le diagnostic n'a pas été posé. Ils arrivent à la transplantation rénale et il y a une récurrence immédiate, ce qui est évalué à 10 % des cas.

L'oxalate de calcium est éliminé dans les urines et tant que la fonction rénale est normale, le taux d'oxalate dans le sang reste normal. Dès que la fonction rénale se dégrade, on voit une augmentation exponentielle de l'oxalémie. Quand l'oxalémie augmente et quand le débit de filtration glomérulaire chute en dessous de 30 à 40 millilitres par minute, l'oxalate se dépose au niveau de l'os et est responsable de douleurs et de fractures. On voit là une forme assez évoluée et vous imaginez que ces patients peuvent avoir comme problème avec une impotence complète quand ils sont dans cet état-là.

Au niveau du myocarde, il y a des troubles de la conduction. Au niveau de la rétine, il y a de multiples dépôts rétiens, responsables d'une baisse de l'acuité visuelle. Au niveau des artères, il y a des gangrènes distales et des difficultés pour l'hémodialyse. Au niveau des articulations, nous le voyons bien ici au niveau des doigts, ou encore des nerfs périphériques avec des neuropathies. Ces patients sont particulièrement sévères et dans le temps, c'étaient des patients qui mourraient de ces différentes complications.

Le gène dont les mutations sont responsables de la maladie est situé sur le chromosome 2. Plus de 190 mutations différentes ont été identifiées, la plupart étant des mutations qui entraînent une perte majeure ou complète de l'activité enzymatique. Certaines de ces mutations sont responsables d'un déficit fonctionnel par défaut d'adressage d'enzyme, qui reste dans le cytoplasme ou dans la mitochondrie au lieu d'aller dans le peroxysome.

Pour poser le diagnostic de l'hyperoxalurie primitive de type 1, il y a d'abord l'augmentation de l'oxalurie avec un débit urinaire supérieur à 1 millimole corrigée pour 1,73 mètre et par jour ou, souvent chez l'enfant parce que le recueil des urines de 24 heures est difficile, l'augmentation du rapport oxalate sur créatinine dans les urines. Dans les urines, on peut observer des cristaux d'oxalate de calcium monohydratés – cela s'appelle la whewellite. Vous voyez ici un énorme calcul d'oxalate de calcium.

J'ai rappelé que l'oxalémie est normale si le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 40 millilitres par minute. On peut aussi avoir un dosage urinaire de glycolate augmenté. Pour confirmer le diagnostic, on recherche les mutations. C'est important si l'on envisage une transplantation hépatique pour confirmer qu'il s'agit bien d'une anomalie du gène de l'AGT. Si le diagnostic a été porté dans une famille, un diagnostic prénatal est possible.

Jusqu'à présent, le traitement est essentiellement conservateur. On peut conseiller de limiter

les aliments riches en oxalate – comme le chocolat ou le thé – mais la part de l'oxalate exogène par rapport à la surproduction endogène est minime et ceci n'a pratiquement pas d'effets. Pour diminuer la production endogène, le cofacteur de l'AGT étant la pyridoxine, on peut le prescrire à des doses de 5 à 21 milligrammes par kilo et c'est efficace dans environ 20 % à 30 % des patients pour diminuer l'oxalurie, surtout pour certains variants. L'étude génétique est intéressante pour éventuellement savoir s'ils seront sensibles à la pyridoxine. Généralement, c'est essayé en suivant l'oxalurie. Si cela n'a pas d'efficacité au bout d'un mois ou de deux mois, il n'y a pas de raison de continuer ce type de traitement.

Pour prévenir les dépôts d'oxalate de calcium dans les reins, il faut une dilution maximale de l'urine. Pour ce faire, il faut avoir des apports hydriques qui soient supérieurs à trois litres par mètre carré et par 24 heures. Ce sont des apports considérables, qui doivent être donnés en continu au cours du nyctémère pour éviter que les urines ne se concentrent. Souvent nous avons besoin d'une voie gastrique nocturne, soit par sondage, soit par gastrostomie chez les plus petits. Au moment de l'adolescence, c'est difficile. Ce sont des traitements extrêmement contraignants. Il y a inhibition de la cristallisation par des suppléments de citrate de potassium, de magnésium ou de sodium.

Les résultats de ce traitement conservateur avaient été étudiés par une plus d'une dizaine d'années chez des patients de la société de néphrologie pédiatrique. C'étaient essentiellement des traitements d'hyperdialyse et des suppléments de citrate et de pyridoxine. On voit que ce traitement conservateur avait été débuté à un âge moyen de 4 ans, avec un suivi de plus de sept ans avec un débit de filtration glomérulaire normal au début – 92 millilitres par minute en moyenne. Si l'on regarde au dernier suivi, nous voyons que ce traitement conservateur avait permis chez 17 des 27 patients d'avoir une fonction rénale stable ou améliorée. Chez 8 des 27 patients, il y avait une dégradation et chez 4, une évolution vers l'insuffisance rénale terminale, souvent parce que le traitement a été mal suivi.

Au stade de l'insuffisance rénale terminale, la dialyse est insuffisante pour prévenir les dépôts dans les différents organes. En effet, la génération d'oxalate est de 4 à 8 millimoles par jour et même avec une épuration par hémodialyse quotidienne associée éventuellement à une dialyse péritonéale, cela n'enlève pas plus que d'1 à 4 millimoles par jour. Pendant cette phase, nous avons un stockage dans les différents tissus de l'organisme de 4 à 6 millimoles par jour. Pour cette raison, il est indiqué d'essayer si possible d'éviter la dialyse par une transplantation combinée foie et reins préemptive. Malgré tout, la dialyse peut être nécessaire en particulier chez les nourrissons en attente d'une transplantation foie/reins en fonction du poids de l'enfant ou pour encadrer une transplantation foie/reins, c'est-à-dire commencer par une transplantation hépatique et faire suivre d'une transplantation rénale une fois que l'oxalémie a bien diminué.

Concernant les options de transplantation, les reins seuls sont exceptionnels. Ce sont uniquement et éventuellement pour des formes tardives et sensibles à pyridoxine quand ils ont des variants de ce type. La transplantation du foie seul est discutable. Elle a été essayée mais elle est pratiquement abandonnée. Cela pouvait se discuter avec un débit de filtration glomérulaire supérieur à 40 millilitres minute et avant que les dépôts n'arrivent dans les différents organes en dehors du rein. Cela nécessite une hépatectomie, avec une morbidité relativement élevée.

Le traitement de choix, c'est foie + reins et c'est recommandé dès que le débit de filtration glomérulaire tombe en dessous de 30 millilitres par minute. Comme je le disais à l'instant, c'est foie + reins avec une dialyse intensive permettant d'épurer les stocks et de réduire les risques de dépôt rénaux sur le transplant. Foie + reins est le premier choix si le débit de filtration glomérulaire est supérieur à 15 millilitres par minute. Dans tous les cas, il est indiqué de poursuivre le traitement conservateur – à savoir l'hyperhydratation – jusqu'à normalisation de l'oxalurie.

La dernière diapositive vous montre les résultats de la transplantation rénale. Nous sur la courbe supérieure les patients insuffisants rénaux en dehors de l'hyperoxalurie primitive, la transplantation combinée foie + rein en trait plein pour la survie des greffes de rein. On voit qu'à 5 ans, 80 % des transplants rénaux sont toujours fonctionnels alors qu'avec une transplantation isolée du rein, les résultats sont catastrophiques avec une survie uniquement de l'ordre de 15 % à 5 ans. Voilà où on en est aujourd'hui. On va maintenant discuter de ce nouveau médicament. Je passe la parole à Dominique.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci. Finalement, le foie est également aux néphrologues. Allons-y, Dominique.

Dominique Chauveau.- Merci Françoise. Merci Patrick de cette introduction, qui nous éclaire sur l'histoire naturelle de la maladie. Si vous avez mon rapport sous les yeux, je vous prie de m'excuser de l'erreur adressée par (*inaudible 3 :38 :48*). Vous pouvez peut-être jeter un coup d'œil sur un élément de progression de la maladie rénale qui est indiqué dans la deuxième figure à la page 2 de ce rapport. Il vous montre bien – c'est un papier de 2015, nord-américain – pour l'oxalurie chez des patients répartis en quatre quartiles combien l'abondance de l'oxalurie va impacter la vitesse de progression vers l'insuffisance rénale terminale. Vous voyez que quand elle est inférieure à 1,6 millimole par litre ou au contraire supérieure à 2,4 millimoles, le risque de progression vers l'insuffisance rénale est considérable dans un cas et beaucoup plus modéré dans le premier cas. Cela va être important dans la discussion thérapeutique.

Le produit qui est soumis à votre vigilance aujourd'hui est le lumasiran. C'est un ARN interférent qui cible l'ARN messager de l'hydroxy acid oxidase 1. Il réalise, comme les médicaments de cette classe médicamenteuse, une inhibition traditionnelle et en particulier, pour le dire grossièrement, c'est l'expression du gène indésirable et aboutit à une diminution de la synthèse de l'oxalate, qui est le métabolisme terminal dans l'espèce humaine ayant la responsabilité de (*inaudible 3 :40 :31*) de toute la (*inaudible 3 :40 : 34*).

Trois études ont été réalisées pour étayer de l'intérêt de l'utilisation du lumasiran. Elles sont proposées dans le dossier qui vous a été adressé. La première s'appelle ILLUMINATE A et est un essai de phase 3 multicentrique en double aveugle. Je rappelle que la maladie est une maladie orpheline et il a été réalisé chez 39 patients âgés de 6 à 60 ans avec une fonction rénale normale plutôt altérée mais tout de même avec quelques-uns ayant un débit de filtration (*inaudible 3 :41 :19*) pouvant s'abaisser jusqu'à 30 millilitres par minute. Il a été procédé par tirage au sort pour les principes actifs ou les placebos, à une posologie qui dépend du poids des individus (3 mg/kg). Les injections sont répétées à un mois d'intervalle pour les quatre premiers et après 6 pour les derniers.

Dans cet essai, 56 % des patients avaient une forme de la maladie sensible à la vitamine B6 où a été utilisée de la pyridoxine dans le traitement régulier. La qualité de suivi est tout à fait remarquable puisque 38 sur 39 sont inclus dans l'analyse finale. L'objectif principal de l'essai est la variation de l'oxalurie de 24 heures entre N0 et N6. C'est le critère principal d'efficacité de l'essai. C'est probablement un critère intermédiaire ainsi qu'un (inaudible 3 :42 :27) intermédiaire pertinent dans la mesure où je vous ai introduit, dans la figure que je vous ai déjà montrée, à l'importance de l'oxalurie comme élément pronostic tout à fait considérable, à la fois dans la mucogénèse et probablement comme contributeur à la néphrocalcinose dont Patrick nous a montré les différentes formes.

Les critères secondaires de l'essai concernent entre autres la variation en pourcentage de l'oxalémie plasmatique, entre l'inclusion et (inaudible 3 :43 :02) et la proportion de patients dont l'oxalémie à N6 est inférieure à 1,5 (inaudible 3 :43 :08) à la normale. La diapositive en page 3 de mon rapport comporte la photo vous montrant l'impact sur l'excrétion urinaire d'oxalate de 24 heures, qui est un petit peu diminuée contre placebo (- 8 % en moyenne à six mois) et franchement diminuée par rapport au placebo sous lumasiran. Vous voyez que ce résultat est obtenu dès le deuxième et qu'il se maintient au fil du temps sans échappement apparent et que l'écart type des réponses est extrêmement étroit.

C'est une variation significative de concentration de (inaudible 3 :44 :00) du début d'oxalurie des 24 heures est observé quels que soient les groupes d'âge (6-12, 12-18 ou plus de 18 ans) et quel que soit le débit de filtration de (inaudible 3 :44 :14) normal ou proche de la normale, c'est-à-dire supérieur à 60 ou inférieur à 60. Finalement à l'issue de l'étude, la moitié des patients ont une concentration d'oxalate dans la valeur normale.

L'oxalémie – sa concentration plasmatique – qui d'une certaine façon doit pouvoir contribuer à l'oxalose dont parlait Patrick Niaudet reste globalement inchangée dans le groupe placebo mais diminue en moyenne de 50 % dans le groupe de patients traités par lumasiran. Un des points essentiels du produit testé est l'absence d'effets indésirables sérieux ou l'absence de décès dans l'étude. Elle est certes brève dans le temps et comprend un petit nombre de patients mais les principaux effets indésirables notés sont la réaction au site d'injection, qui concerne un gros tiers des patients traités par le lumasiran. Durant l'ensemble de l'essai – qui a été prolongé de six mois supplémentaires en phase d'extension – le laboratoire fournissait des informations montrant que les résultats observés en N6 se maintenaient en N12.

Pour résumer, cet essai montre – sur un critère intermédiaire dont j'ai essayé de montrer l'importance – l'abaissement de l'oxalurie de 24 heures en essai net, rapide et important de l'abaissement de l'excrétion urinaire et de la concentration plasmatique d'oxalate. Voilà ce que je peux dire sur cet essai. J'ajoute encore que ces résultats ont été publiés la semaine passée dans le New England Journal of Medicine. Voilà ce que je pouvais dire pour l'essai A.

L'essai B est un essai de phase 3, multicentrique, ouvert et ayant testé l'efficacité et la sécurité du lumasiran chez des enfants. La classe d'âge ici utilisée est la forme infantile dont Patrick Niaudet a parlé tout à l'heure. Cette sous-population a une maladie particulièrement sévère et vient à la connaissance de mes collègues pédiatres précédemment. Il ne s'agit pas d'un essai comparatif. Les patients inclus avaient un débit de filtration (inaudible 3 :47 :08) supérieur à 45 millilitres minute. Ils reçoivent, selon un schéma identique à celui du premier essai, une dose du médicament, effectivement liée au poids, qui est celle mentionnée pour

les enfants de plus de 20 kilos et pour ceux qui font moins de 20 kilos, la posologie est de 6 milligrammes par kilo à l'occasion de chaque injection en raison des différences de métabolisme et de l'oxalate – si j'ai bien compris – dans la population des (*inaudible 3 :47 :42*). Pour des raisons évidentes de recueil, ce n'est pas l'oxalurie des 24 heures qui a été mesurée mais c'est le rapport oxalate sur créatinine. L'ampleur de l'essai est de l'ordre de ce qui a été observé dans l'étude précédente, c'est-à-dire l'abaissement du rapport de 70 % chez les patients qui reçoivent du lumasiran.

Un autre point d'intérêt est un marqueur intermédiaire du (*inaudible 3 :48 :16*). Patrick a mentionné l'existence d'une micro calcinose. Dans cet essai (*inaudible 3 :48 :24*) avec une micro calcinose et chez 8 d'entre eux, l'échographie indique une régression de cette micro calcinose. C'est une donnée intéressante et probablement pertinente. On se souvient que des greffes hépatiques (*inaudible 3 :48 :43*) ont été réalisées assez tôt et que la régression de la micro calcinose avait été observée comme marqueur de l'activité enzymatique (*inaudible 3 :48 :54*).

Enfin, le laboratoire Alnylam a proposé un troisième essai qui (*inaudible 3 :49 :02*) multicentrique et qui a pour caractéristique de s'intéresser aux patients en insuffisance rénale avancée avec un débit de filtration glomérulaire inférieur à 45. C'est une étude très préliminaire. Il y a deux groupes de patients. Deux d'entre eux ont une (*inaudible 3 :49 :22*) persistante. Quinze, de mémoire, sont encore sous dialyse. J'ai juste regardé ce qui concernait les dialysés parce que pour les autres, il me semble que les informations sont trop minces. (*inaudible de 3 :49 :38 à 3 :49 :42*), c'est-à-dire les taux de ferrite et d'oxalate, qui sont un facteur influençant directement le développement de l'oxalose systémique.

Sur les dialysés, la valeur moyenne dans cette étude est de 110 micromoles par litre et je rappelle que la valeur normale a été mentionnée par Patrick et est de l'ordre de 5 ou 6 micromoles par litre. Nous sommes dans des valeurs 20 ou 25 fois supérieures. Les résultats donnés indiquent une baisse de l'ordre de 40 % à trois mois. Dans ce groupe de malades, ils sont tous traités. L'efficacité biologique est incontestable. Elle est modérée et certainement insuffisante pour ramener à court terme l'oxalémie à des valeurs normales ou proches de la normale. Il serait intéressant d'avoir des données plus longues à 6, 12 voire davantage mois de traitement car comme ça a été mentionné, l'oxalémie à ce stade est la différence entre l'extraction dialytique de la molécule et la production hépatique mais aussi la modification de (*inaudible 3 :50 :56*) dans lequel l'oxalate est déposé dans (*inaudible de 3 :50 :55 à 3 :51 :00*). Voilà ce que je peux dire de ces trois études.

Quelques mots maintenant sur la tolérance du médicament. Je l'ai mentionné. La douleur au lieu d'injection est l'effet indésirable le plus fréquent et concerne 32 % des 81 patients traités. C'est habituellement transitoire, considérée comme léger et n'a pas provoqué de suspension ou d'arrêt de traitement. Aucun effet indésirable grave n'a été observé dans l'un ou l'autre essai. Les (*inaudible 3 :51 :35*) contre le médicament dirigés contre le lumasiran ont été décelés chez 6 sur 100 patients ou sujets normaux volontaires testés et sur ce panel d'individus, il n'y a pas eu de modification des données pharmacocinétiques. J'ajoute que la présence (*inaudible 3 :51 :54*) semble être très transitoire.

Mathilde Grande, pour la HAS. - Merci beaucoup, Patrick Chauveau. Nous allons demander au chef de projet de résumer le rapport de Madame Guebré.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui. Je ne vais pas revenir sur la maladie et la prise en charge puisque nos deux rapporteurs l'ont bien résumé. Pour sa conclusion et ses remarques, elle mentionne que les données actuelles sur le traitement montrent un bénéfice sur des paramètres biologiques pertinents comme l'oxalurie et l'oxalate plasmatique qui sont des paramètres importants à l'origine de la physiopathologie de la maladie. Les données actuelles permettent d'envisager un bénéfice réel chez des patients avec une expression anormale d'oxalate urinaire et ayant une fonction rénale suffisamment préservée, dans un objectif de préserver la fonction rénale en évitant la survenue de calculs, de néphrocalcinoses et de complications. Ceci est d'autant plus vrai chez les patients pédiatriques pour lesquels la forme diagnostiquée chez les plus jeunes peut être sévère et entraîner une dégradation rapide de la fonction rénale et une morbidité importante.

Le deuxième point est que la stratégie de traitement symptomatique est difficilement applicable dans cette population et nécessite une prise en charge lourde. Cependant, il faudra avoir les résultats sur les patients présentant une insuffisance rénale plus sévère pour vérifier si le traitement permet une baisse de l'oxalémie suffisante pour éviter la poursuite de dégradation de fonction rénale et l'oxalose systémique ainsi que chez les patients qui sont déjà dialysés pour avoir un impact réel sur la stratégie de prise en charge, qui est actuellement lourde.

On pourrait imaginer la possibilité de baisser les fréquences de dialyses pour améliorer la qualité de vie des patients une fois les chiffres d'oxalémie en dessous d'un certain seuil, ou, mieux leur permettre d'avoir accès à la greffe de rein seule sous traitement par le MAXERAN ayant permis d'atteindre des niveaux d'oxalémie acceptables. Le choix du critère principal réduction de l'oxalate urinaire est pertinent pour toutes les études dont la population cible avec un débit de filtration glomérulaire est supérieure à 45 millilitres par minutes, dans la mesure où l'augmentation de l'excrétion urinaire d'oxalate est le mécanisme physiopathologique associé aux conséquences cliniques de la maladie et dans la mesure où l'évaluation initiale de l'étude est de six mois – qui est une durée non suffisante pour avoir les effets sur la fonction rénale et les critères cliniques.

Elle note également qu'il n'y a pas eu d'effets montrés sur la survenue d'événements liés aux calculs rénaux et sur la qualité de vie, que les populations étudiées dans les études permettent d'avoir un panel large représentant les patients souffrant d'HP1 et de permettre d'avoir une bonne idée de l'efficacité dans la population. L'observance et la tolérance du traitement semblent bonnes. Les effets indésirables rapportés sont principalement des réactions au site d'injection réversibles. Il n'y a pas d'effets indésirables graves liés aux produits rapportés pour l'instant. Une vigilance doit par contre être apportée quant à la possible apparition d'anticorps ANTI-MAXERAN et l'évolution des titres au long cours, étant donné que le traitement sera initié pour être poursuivi à vie. Les données montrées sont plutôt rassurantes sur l'effet à court terme mais il est possible qu'il y ait des apparitions d'anticorps ciblant différents épitopes pouvant potentiellement impacter la pharmacocinétique et l'effet du traitement.

En conclusion, étant donné la gravité de la maladie et l'absence de traitement spécifique ayant prouvé son intérêt, le service médical rendu du traitement doit être considéré comme important. Concernant le progrès thérapeutique, les résultats des études présentées par le laboratoire sont une indication pour une recommandation d'ASMR III, à réviser en fonction des résultats de l'étude ILLUMINATE C dans les cohortes A et B – je le rappelle : ce sont les

patients dialysés ou non dialysés avec une insuffisance rénale sévère à terminale – qui pourront, si elles sont positives, faire évoluer vers une ASMR II étant donné les perspectives pour les patients.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Très bien. Patrick, est-ce que tu as des commentaires à faire ou est-ce que tout cela te paraît à peu près clair ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je peux redire deux ou trois mots ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui mais en bref, parce que l'on a déjà bien avancé notre temps.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est pour revenir avec les courbes sur l'étude ILLUMINATE A, où l'on voit une baisse tout à fait significative (en moyenne de 1,24 millimole par 24 heures) de l'oxalurie *versus* – 0,2. Si l'on part d'une oxalurie de 1,83 on voit que cela va se réduire de 65 % et, surtout, que l'on atteint des valeurs normales ou quasi normales chez 84 % des patients.

Ensuite, sur le taux d'oxalémie quand il est légèrement augmenté, nous voyons que cela baisse de 7,5 micromoles. Ensuite, dans la phase d'extension, nous voyons que l'effet se maintient dans le groupe traité jusqu'à 12 mois et que dans le groupe placebo qui va recevoir le traitement, ils rejoignent la même courbe que ceux traités.

Dans l'essai ILLUMINATE B qui concerne uniquement des enfants de moins de 6 ans ayant une fonction rénale préservée, la réduction du rapport oxalate sur créatinine urinaire est de 71 % et donc tout à fait significative. L'essai ILLUMINATE C dont on a parlé est en simple bras, chez des patients ayant une insuffisance rénale inférieure à 45 millilitres minute et une oxalémie supérieure à 20 micromoles par litre. Il n'y a que deux patients non dialysés et au départ, ils avaient une oxalémie qui était pour l'un à la limite supérieure de la normale ou très peu différente et pour l'autre à 134 micromoles par litre et donc très pathologique. La baisse n'est que de 16 %. Chez les 15 patients dialysés, la diminution de l'oxalémie avant la dialyse, qui était initialement en moyenne de 110 micromoles par litre, est de 40 %. Cela veut dire que cela va baisser de 110 vers 60 micromoles par litre et 60 micromoles par litre, c'est très pathologique.

Comme cela a été dit, la tolérance est bonne. Ce sont essentiellement des réactions au site d'injection. Je voulais aussi dire qu'actuellement, une équipe française avait mis en évidence les effets bénéfiques du STIRIPENTOL, qui est un anticonvulsivant utilisé dans la maladie de Dravet. Ce STIRIPENTOL inhibe le lactate déshydrogénase, qui est l'enzyme qui transforme le glyoxylate en oxalate. Cette équipe a montré que le STIRIPENTOL réduit la production de gènes d'oxalate et d'oxalurie. Une étude clinique pilote ouverte et prospective multicentrique est en cours et on devrait en avoir les résultats au mois de juillet prochain.

Je pense que le lumasiran constitue un progrès majeur chez les patients atteints de la maladie, mais on garde un doute sur son apport en cas d'insuffisance rénale avancée car je ne suis pas du tout certain que chez ces patients-là, cela éviterait le besoin d'une transplantation foie/reins et en particulier comme nous l'avons vu dans l'essai ILLUMINATE C. Les données ne sont pas suffisantes mais je ne pense pas que cela l'évitera. Pour moi, cela justifie certes un SMR important et une ASMR III, comme cela a été proposé par l'expert précédent. Voilà ce

que je voulais dire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci beaucoup Patrick, c'est clair. Il y a une contribution de patients. Jean-Pierre Thierry ?

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Merci. C'est une contribution d'AIRG France, l'Association pour l'Information et la Recherche sur les Maladies Rénales Génétique. C'est une association agréée d'à peu près 600 adhérents. Ils ont contacté des patients via les médecins, via un groupe de néphrologues et de néphro-pédiatres. Il y a 12 patients : 5 adultes et 7 enfants ont répondu à l'enquête. Sur l'impact de la maladie, il est important. Il y a un poids énorme de l'hyperhydratation jour et nuit, chez l'enfant notamment avec une difficulté à respecter la contrainte, des moqueries à l'école et des problèmes de déglutition. Il y a un gros problème de scolarisation. Pour les adultes, il y a des douleurs importantes liées aux coliques néphrétiques et toujours la difficulté liée à l'hyperhydratation avec un impact important. Cela revient à plusieurs reprises : il y a une forte crainte de la dialyse et de la transplantation ainsi que de la généralisation de la maladie à d'autres organes. Les parents d'enfants anticipent surtout la dialyse et la transplantation, qui sont une crainte maximale ainsi que la généralisation. Il y a beaucoup de séjours hospitaliers chez les enfants et leur scolarisation ainsi que la présence en crèche sont difficiles. À l'adolescence, c'est très difficile et avec beaucoup d'idées noires.

Sur les thérapeutiques, ils rappellent qu'il n'y a que la vitamine B6, la pyridoxine et les citrates. Il y a évidemment de grandes attentes. Ils donnent des expériences avec le médicament sans préciser exactement le nombre de patients concernés mais en précisant que « c'est un grand espoir pour nous et nos enfants » et qu'il y a peu de contraintes et que c'est donc un traitement positif, simple et peu contraignant avec peu d'effets secondaires pour l'instant. Un adulte décrit le traitement comme un médicament miracle et commence à avoir de nouveaux projets. Les parents disent aussi qu'ils sont soulagés et qu'ils voient l'amélioration de la qualité de vie. Un patient enfant est cité chez qui le bouton de gastrostomie a été retiré, avec évidemment un impact psychologique énorme. Néanmoins, l'hyperhydratation n'est pas encore diminuée chez tous les patients en dehors du recul. Voilà ce que je peux dire et il y a donc une grosse attente concernant ce médicament, de la part à la fois des adultes, des enfants et des parents d'enfants.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci Jean-Pierre. Patrick, je voudrais te poser une question à propos du commentaire que tu as fait sur l'oxalurie des dialysés. Est-ce que tu penses que le fait que cet oxalurie reste élevée justifie un traitement différent des patients avec insuffisance rénale sévère ? Est-ce qu'il faut avoir une ASMR différente ou est-ce qu'il faut les considérer à part ? Comment tu vois les choses ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce n'est pas l'oxalurie, c'est l'oxalémie. Quand ils sont en insuffisance rénale terminale, l'oxalurie est faible du fait du débit de filtration. Ce que je disais concernant ma crainte c'est que chez les patients dialysés, le fait de diminuer l'oxalémie pré-dialytique de 100 à 60 micromoles par litre n'est pas suffisant pour éviter la poursuite de l'accumulation d'oxalate dans les tissus. Si ces résultats se confirment, je vois mal que le traitement ne reste pas pour ces patients la transplantation foie/reins. Ils auront de toute façon besoin d'une transplantation rénale mais pour une transplantation rénale dans ces conditions, même avec le traitement, il faut éliminer toute la surcharge. Après

transplantation, si cela s'est accumulé dans les tissus, l'oxalate est libéré progressivement dans la circulation et va se déposer dans le rein. Cela explique que les survies de transplantations rénales isolées soient catastrophiques : il y a une récurrence immédiate avec des néphrocalcinoses massives.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ok. Hugues.

Hugues Blondon, membre de la CT.- Oui. La première question, c'est : est-ce qu'il juge que le recul est suffisant dans les données des essais pour une maladie qui dure pour la vie ? Ça, c'est la première chose. La deuxième chose, c'est qu'ils nous avaient alertés, dans un dossier précédent avec des oligonucléotide anti-sens, sur la possibilité d'atteintes rénales liée à ces oligonucléotide anti-sens et qui serait peut-être un effet de classe. Qu'en est-il pour celui-ci ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je ne vois pas bien à quoi tu fais allusion. Pour la première question sur l'effet à long terme, c'est sûr qu'il faudra un recul plus important. Toutefois, étant donné le mécanisme d'action, je ne m'attends pas à une perte d'efficacité sauf dans les cas où il pourrait y avoir des anticorps contre le produit. Pour le moment, cela n'est pas du tout ce qui est observé. Sur la deuxième question, je ne comprends pas.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est un petit ARN interférent, mais il n'a pas ces effets indésirables de famille que nous avons vus, que ce soit la thrombopénie ou l'insuffisance rénale – tout au moins à ma connaissance, mais on peut demander à Dominique Chauveau également.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est vrai : ce ne sont pas des oligonucléotide anti-sens mais des ARN interférents.

Dominique Chauveau.- Et pour ce qui est de la titration vénérulaire étudiée dans l'étude A, elle est restée fixe au fil du temps pendant les six mois. Ce n'est pas très long et il y a un défaut de recul : les questions que vous posez sont très justes. Toutefois, dans l'utilisation de ces ARN interférents dans d'autres domaines de la médecine, il ne me semble pas qu'il y ait d'effet néphrologique ayant été rapporté.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord. Serge Kouzan, question ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Oui, c'était un petit peu la même question qu'Hugues. Qu'est-ce qui est prévu de la part de l'industriel pour alimenter les données d'efficacité, c'est-à-dire la traduction du bénéfice biologique en bénéfice clinique ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Nous voyons bien que chez ces patients, quand ils ont une fonction rénale préservée, la baisse de l'oxalurie est ramenée à des taux d'oxalate dans les urines qui est normal. Il n'y a aucune raison que cela n'ait pas un effet bénéfique qui se poursuive.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est un bon critère de jugement.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pour moi, ce critère de jugement est imparable. Il est excellent. Le primum movens, c'est l'augmentation de la concentration urinaire d'oxalate de calcium. À partir du moment où la quantité d'oxalate de calcium est normale dans les urines,

il n'y a aucune raison de penser qu'il va y avoir un échappement au traitement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Michel Clanet, une question.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui. D'abord, le patisiran est également un médicament que nous avons vu. C'est un ARN interférent qui a été utilisé plus longuement dans les neuropathies amyloïdes et il n'y a pas d'effets indésirables ayant été notés. Deuxièmement, en ce qui concerne l'oxalurie comme marqueur de substitution, un papier est sorti il n'y a pas très longtemps et montre que c'est un marqueur de substitution intermédiaire de bonne qualité mais pas total. Le troisième point, c'est la question que je voudrais poser à Dominique Chauveau : dans son rapport, il fait référence à une dizaine de pourcent de patients qui sont peu ou pas répondeurs. Il soulève le problème d'une explication pas bien connue mais est-ce qu'il peut nous en dire un petit peu plus sur ce sujet ?

Dominique Chauveau.- Moi, je suis curieux des explications. Il y a deux choses qui peuvent être évoquées. D'abord, c'est : « est-ce qu'il y a un problème de dose ? » Finalement, il y a peut-être des variations du métabolisme du lumasiran ou de l'oxalate, qui sont objets de variations individuelles que l'on ne connaît pas. Ça, c'est une première explication. Deuxièmement, en ce qui concerne la portée d'effets ou l'absence d'effets des ARN interférents, il me semble que l'une des explications potentielles confirme la possibilité qu'il y ait un dérèglement du métabolisme induit par l'utilisation des ARN interférents chez certains individus. Voilà ce que je lis dans quelques données d'utilisation des ARN interférents et en oncologie notamment.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Mathilde note qu'il y a un registre. Ce registre s'appelle Oxaleurope, c'est bien ça ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, tout à fait.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord. Et il est en cours ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, et il y a tous les centres français.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Qui participent à Oxaleurope ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Il sera peut-être opportun de capitaliser sur les données de ce registre si vous voulez avoir des données de suivi au regard du recul de six mois.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Tout à fait. Ce registre doit faire partie de notre étude post-inscription.

Dominique Chauveau.- Je prends la parole juste un instant. Cela me semble indispensable que pour un projet thérapeutique de cette nature et en dépit des espérances suscitées par la biologie intermédiaire, on ait effectivement des données de longue durée qui permettront ou non de dire si on discerne l'insuffisance terminale sur les patients qui sont traités suffisamment tôt.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bien sûr. *A priori*, le registre permettra de répondre à cette question.

Dominique Chauveau.- La propriété de ces registres est souvent confiée aux entreprises pour leurs (*inaudible 4 :13 :21*) et cela m'a toujours semblé être une espèce de contresens dans les responsabilités de la santé publique.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ça, c'est au néphrologue de prendre la main.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui. Oxaleurope, est-ce que c'est sûr que c'est le laboratoire qui a ce registre ? Il y a un registre des hyperoxaluries qui date de bien avant que le laboratoire n'ait été impliqué dans le traitement.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il va falloir que l'on tire au clair ce problème et qu'il n'y ait pas deux registres concurrents.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Le chef de projet peut nous répondre. Oxaleurope est-il un registre d'Alnylam ou un registre indépendant ?

Le chef de projet, pour la HAS.- J'aurais dit indépendant mais il faut que je vous confirme cela.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je pense que c'est un registre indépendant.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, je le confirme. C'est un registre indépendant. Néanmoins, si vous demandez une étude post-inscription, on pourra demander à ce que votre demande s'appuie sur un registre existant pour éviter la mise en place d'un registre Alnylam qui pourrait être concurrent et disperser la collecte de données.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Il faut le faire le bilan des registres existants que l'on s'arrange pour qu'il n'y en ait qu'un seul.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Là-dessus, je pense que Pierre sait exactement où cela en est.

Dominique Chauveau.- (*intervention inaudible de 4 :14 :53 à 4 :14 :56*).

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Le chef de projet, est-ce que vous pouvez nous rappeler ce que demande la firme ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Je crois que Monsieur Chauveau voulait dire quelque chose.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui. Dominique Chauveau, merci beaucoup de vous déconnecter pour nous laisser voter.

Dominique Chauveau.- Oui, parfait. Merci beaucoup et bonne journée.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- À très bientôt.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Merci.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Merci beaucoup Dominique.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Pour la sténotypie, je précise juste que Pierre n'est pas impliqué dans cette évaluation et qu'il ne pourra pas confirmer ou infirmer. Pierre est complètement exclu de la discussion.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je ne parlais pas de la discussion. Sur le registre, il peut donner l'information. Ce n'est pas être impliqué.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord. Est-ce qu'il y a d'autres questions ? Jean-Pierre donne la référence du registre dans le chat.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Une Française est membre de la Direction. C'est une néphro-pédiatre de Lyon. C'est Bizarre.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est la première collaboratrice de Pierre Cohat. C'est maintenant elle qui est cheffe de service de néphrologie pédiatrique à Lyon.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On verra cela et on verra surtout que ce registre est complémentaire ou s'il doit être associé à celui qui existe déjà. Pas d'autres questions ? Qu'est-ce que demande la firme, Julie ?

Le chef de projet, pour la HAS.- Ils demandent un SMR important, un ISP et une ASMR II dans la stratégie thérapeutique.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est un petit peu prématuré. Serge Kouzan, tu veux faire un commentaire ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est juste que cela semble vraiment être une révolution thérapeutique mais il faut que l'on vérifie que cela passe de la biologie à la clinique.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Donc cela veut dire que nous allons certainement demander une réévaluation et une étude post-inscription basée sur des études des registres existants et qui seront poolés.

Le chef de projet, pour la HAS.- Oui, tout à fait. On pourra un seul support. Il n'y a pas de soucis et c'est ce que l'on fait habituellement.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Et la proposition de Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ma proposition, c'est un SMR important et une ASMR III.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord. Et ISP ou pas, Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est quoi, la doctrine ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Mathilde, on peut regarder la doctrine pour l'ISP ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Bien sûr. Attendez.

Michel Clanet, le Vice-Président.- C'est basé sur un critère intermédiaire.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui. Vous êtes sur la colonne « besoin médical non couvert »

avec une maladie évidemment grave indépendant de la prévalence de cas avec un impact supplémentaire sur la morbidité et une absence de dégradation du parcours de santé et/ou de vie. C'est vrai qu'il y a un impact sur la morbidité et cela paraît quand même envisageable. Le cas 2 serait l'amélioration importante du parcours de santé et je crois que vous êtes plutôt dans le cas. Si vous devez reconnaître un ISP, ce serait pour un impact supplémentaire sur la morbidité sans dégradation du parcours de santé et/ou de vie.

Michel Clanet, le Vice-Président.- La morbidité, ce n'est pas encore démontré.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Non, ce n'est pas encore démontré. Je crois que c'est un petit peu prématuré.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ok. Je fais le contre-argument et c'est à Patrick de voir si c'est pertinent ou pas mais vous pourriez estimer que la réduction de l'oxalurie a un impact sur la morbidité.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Pour moi, il est absolument évident que cela va la diminuer. Avec le recul supplémentaire, on va le confirmer. On aura moins de patients arrivant sur la liste d'attente pour la greffe dans cette pathologie. Nous n'en avons pratiquement plus. Si le diagnostic est fait suffisamment tôt alors que la fonction rénale est encore normale, ces patients n'auront plus besoin de transplantation. C'est une avancée majeure.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui mais ce n'est pas démontré pour le moment.

Le chef de projet, pour la HAS.- On peut peut-être mettre un impact attendu ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui, c'est attendu.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Ce serait un ISP attendu et dans ce cas-là, il faudra dans tous les cas demander une étude qui confirmera ou pas ce qui est attendu.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Voilà.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Écoutez, c'est libre à chacun et nous allons voter. Élisabeth, je pense que nous allons pouvoir passer au vote.

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui. Nous votons ISP, SMR et ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 14 voix pour une absence d'ISP, 6 voix pour un ISP et 1 abstention. Nous avons 21 voix pour un SMR important et 21 voix pour une ASMR III.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est une ASMR III dans la stratégie thérapeutique et nous vous proposons de l'associer avec une étude en vie réelle pour suivre ces patients en particulier sur les critères cliniques, et peut-être aussi un listage des patients sur les greffes reins et foie. Vous l'aviez fait et ce n'est pas la première fois que vous demandez ça – je pense à KAFTRIO dans la mucoviscidose. Nous proposons aussi d'associer tout cela à une réévaluation du médicament dans un délai maximal de trois ans, à voir avec vous.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Trois ans, c'est bien.

Mathilde Grande, pour la HAS.- C'est bien ? Le temps que l'étude se mette en place, avec un encouragement à utiliser les registres existants pour éviter les démultiplications de registres – ce qui permettra d'ailleurs aussi d'envisager un registre maladie et non pas un registre médicament.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- A homogénéiser les registres.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Vous pouvez dire ce que vous entendez par critère clinique ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je vous retourne la question, Patrick.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Finalement, c'est quoi ? Pour le moment, c'est de la biologie. Ensuite, les autres critères, c'est la radiologie. Les signes cliniques, après, ce sont les crises de coliques néphrétiques. Qu'est-ce qu'il y a d'autre ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Les douleurs articulaires.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ça, c'est au stade d'insuffisance rénale avancée.

Mathilde Grande, pour la HAS.- L'insuffisance rénale, oui.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Oui mais c'est biologique.

Serge Kouzan, membre de la CT.- L'énorme contrainte de l'hyperhydratation, qui pourra être levée un jour.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Le listing en transplantation c'est foie et reins.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Je n'ai certainement pas été assez précise mais c'est ce qui était mentionné dans le rapport de l'expert qui n'était pas présent. Aujourd'hui, nous n'avons que des résultats sur l'oxalurie et l'oxalémie. Avoir des résultats sur l'insuffisance rénale, même si cela reste un critère biologique, c'est un critère qui n'est pas un critère de dosage dans le sang ou dans l'urine d'un métabolite. Si vous estimez que ce n'est pas pertinent, c'est vous qui jugez de la pertinence de ce que vous voulez suivre.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il me semble que l'expert en a parlé.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- L'importance des critères biologiques les rend pertinents comme critères principaux.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ce n'est pas ce que dit l'expert. Il me semble que le dernier expert qui est intervenu a mis en avant le fait qu'il espérait voir un bénéfice sur l'absence de besoin de transplantation.

Michel Clanet, le Vice-Président.- L'impact sur la morbidité n'est pas établi dans l'évaluation proposée. Les bénéfices attendus de l'utilisation prolongée pour réduire les besoins de transplantation ou le traitement par dialyse chez les patients et la morbidité

qui vont de pair sont considérables. Il précise un certain nombre de points qui, effectivement, ne pourront être évalués que dans la durée.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Et la durée, ce n'est pas deux ans.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Nous sommes bien d'accord.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Est-ce que vous pouvez reformuler votre demande d'étude pour que l'on puisse bien et être en adéquation avec ce que vous proposez ? La formulation que l'on propose n'est pas complètement précise.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Moi, je suis gêné. Finalement, pour le moment, ce ne sont pas des critères cliniques que l'on a.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Alors je vais peut-être le dire différemment. C'est-ce que vous aimeriez voir sur du plus long terme ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Sur le plus long terme c'est l'effet sur l'oxalurie, qui est le déterminant majeur et le seul déterminant des complications que l'on observe dans cette maladie.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Et est-ce que l'on pourrait mettre l'effet sur l'histoire naturelle de la maladie – qui est l'arrivée de l'insuffisance rénale et de la transplantation – plus que de mettre les critères cliniques ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est une façon de reformuler la question.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- La prévention de l'évolution vers l'insuffisance rénale.

Aymeric Binard, membre de la CT.- Ou la réduction des transplantations.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est l'insuffisance rénale.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Dans son rapport, Chauveau écrit que l'efficacité biologique est incontestable et marquée et devrait se traduire en bénéfices cliniques (diminution de l'incidence de l'insuffisance rénale terminale ou âge différé de celle-ci, réduction de l'oxalose et du recours à la greffe hépatique ou combinée).

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Voilà, c'est parfait.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Et sûrement une amélioration de la qualité de vie parce que lorsque l'on entend les gens parler de cette maladie, on est obligés d'hydrater les gosses la nuit et tout ça. Cela doit être l'enfer et c'est un élément de qualité de vie majeur.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Oui et il regrette également qu'aucune donnée ne soit fournie sur la qualité de vie.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Alors on peut mettre la qualité de vie dans le registre.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Je pense qu'il faut le maître.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Est-ce que l'on pourrait recourir à l'hydratation nocturne où à l'hyperhydratation tout court ?

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, bien sûr. On reprend la formulation de l'expert en on rajoute le recours à l'hyperhydratation. De toute façon, on va vous le resoumettre pour adoption mais c'est pour que ce soit plus facile pour nous pour rédiger. On ajoute également une réévaluation à trois ans. C'est bon pour toi, le chef de projet ? Tu as tous les éléments ?

Le chef de projet, pour la HAS.- C'est bon, merci.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Alors à tout à l'heure.

Mathilde Grande, pour la HAS.- Oui, on dit quelle heure ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- On dit à 14 heures parce qu'il y a un expert et qu'il est déjà 13 heures 30.

(La séance est suspendue de 13 heures 29 à 14 heures 01).

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

INDEX

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe des mots suivants :

ANTI-MAXERAN.....8
glyoxylate hydroxy dehydrogenase.....3

titration vénérulaire..... 11

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