



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 décembre 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.

1. SIBNAYAL – Audition

Pierre Cochat, Président.- Nous allons passer à SIBNAYAL, je vais passer la main à Michel et je quitte la salle.

(Pierre Cochat quitte la séance.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Il n'a pas d'autre déport sur ce dossier.

(Les représentants de l'industriel rejoignent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Mesdames et Messieurs du laboratoire ADYGENNE, nous vous accueillons pour cette commission de transparence. Etes-vous tous là ?

Didier Laurens.- Absolument, nous sommes tous là.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons d'abord demander à notre chef de projet de présenter le dossier puis nous vous donnerons la parole pour une quinzaine de minutes de présentation et nous aurons ensuite dix minutes de question. Ensuite, nous vous demanderons de vous déconnecter et nous voterons en fonction de ce que vous nous aurez dit et de la réflexion que nous aurons eue autour de votre présentation.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. La commission a rendu, le 17 novembre dernier, un avis pour une nouvelle spécialité pharmaceutique dont le nom est SIBNAYAL. Elle se présente sous forme de granulés à libération prolongée, avec deux dosages proposés, l'un à 8 milliéquivalents et l'autre à 24 milliéquivalents. L'indication de ce produit est le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale. Le produit est indiqué chez les adultes, les adolescents et les enfants. Dans l'ATU, c'était à partir de 6 mois. Dans l'AMM, c'est à partir de 1 an.

La commission a jugé, sur la base des données cliniques qui étaient proposées, que le service médical rendu dans l'indication de l'AMM était faible. Elle a considéré qu'il n'y avait pas d'ASMR. Je vais relire les arguments qui ont justifié ces deux positions sur le SMR et l'ASMR. La commission a considéré que SIBNAYAL n'apportait pas d'apport par rapport au traitement alcalinisant actuellement utilisé, compte tenu :

- d'une part de la démonstration de non-infériorité en termes de contrôle de la bicarbonatémie de SIBNAYAL qui n'est pas établie par rapport à un traitement alcalinisant standard chez des patients atteints d'acidose tubulaire rénale distale et du faible nombre de patients évalués ;
- d'autre part de l'absence de démonstration d'une efficacité sur les complications de la maladie (néphrocalcinose, néphrolithiase, dégradation des paramètres osseux, stature et croissance) ;
- de la durée d'évaluation limitée sous SIBNAYAL, avec 27 patients qui avaient été suivis jusqu'à 48 mois sur les 39 qui avaient initialement été inclus ;
- enfin, d'un besoin médical qui est déjà partiellement couvert par les traitements alcalinisants actuels, en sachant que s'il existe des spécialités pharmaceutiques, elles

sont peu utilisées et qu'en pratique ce sont essentiellement des préparations magistrales qui sont actuellement proposées aux patients.

Ce sont des préparations magistrales à libération immédiate, ce qui veut dire qu'elles nécessitent plus de prises que SIBNAYAL puisque la galénique de SIBNAYAL permet, selon le RCP, deux prises par jour avec des ajustements possibles alors que, pour les préparations magistrales, les prises peuvent-être plus nombreuses, jusqu'à 6 prises par jour, notamment chez les enfants les plus jeunes qui « consomment » les agents alcalins, l'enjeu étant, dans la prise en charge, tout d'abord de contrôler l'acidose métabolique et donc de remonter le niveau de bicarbonatémie.

Parmi les autres enjeux, il y a la prévention des complications et on considère que la normalisation de la bicarbonatémie et un impact sur la croissance est un bon marqueur d'un traitement approprié.

Pour terminer sur les conclusions de la commission, la commission a considéré que ce médicament n'était pas susceptible d'avoir un impact sur la santé publique, et qu'il représentait une alternative au traitement alcalinisant de première intention déjà utilisé chez les patients de plus de 1 an.

Enfin, concernant l'estimation de la population cible, en termes de prévalence, en sachant que l'acidose tubulaire rénale peut être congénitale ou acquise, donc acquise plutôt pour les adultes notamment dans le cadre de maladies systémiques ou congénitales, globalement, entre 6 800 et 13 900 patients seraient concernés. Si l'on s'intéresse à la forme génétique, on aurait une prévalence qui serait de l'ordre de 1 cas pour 100 000 soit, en France, environ 650 patients. On se base essentiellement sur des avis d'experts pour faire cette estimation.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci, vous avez la parole pour un quart d'heure.

Didier Laurens.- Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs, bonjour à tous. Nous remercions les membres de la commission de nous accueillir pour cette audition concernant SIBNAYAL, association à dose fixe de citrate et de bicarbonate de potassium sous la forme de granules à libération prolongée pour le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale chez les adultes, les adolescents et les enfants de 1 an et plus.

Je suis accompagné aujourd'hui du Docteur Berthollet Thomas, experte clinique, et de Madame Catherine Guittet, Directrice de la recherche clinique chez ADVICENNE et moi-même, Didier Laurens, en tant que Directeur général des laboratoires ADVICENNE.

Nous précisons d'emblée que nous ne remettons pas en cause l'analyse qui a été faite par la commission de l'étude B21CS et de son design. Nous souhaitons avant tout, à travers l'intervention du Docteur Berthollet Thomas, vous apporter des éléments de contexte nécessaires au jugement du bénéfice apporté par SIBNAYAL et à la portée de ces résultats. Nous allons donc principalement évoquer trois points :

- la prise en charge actuelle et le besoin médical dans l'acidose tubulaire rénale distale ;
- l'historique du développement clinique de SIBNAYAL et l'origine du design de son étude ;

- l'intérêt de la galénique originale de SIBNAYAL pour le patient et son entourage.

Cette mise en perspective nous paraît essentielle et nous souhaitons que ces éléments ouvrent le débat et permettent aux membres de la commission de moduler leur jugement sur le bénéfice apporté par SIBNAYAL ainsi que la démonstration de ce bénéfice.

Je laisse la parole au Docteur Berthollet Thomas.

Aurelia Berthollet Thomas.- Bonjour, je suis Aurelia Berthollet Thomas, je suis coordinatrice du centre de référence des maladies rénales rares à Lyon. Je suis également membre de la filière maladies rénales rares ORKID et du réseau européen. Je fais également partie du conseil scientifique de l'une des plus importantes associations dans les pathologies rénales rares, qui est l'AIRG. J'ai été investigatrice coordinatrice des études cliniques B21 et B22 et aujourd'hui je me présente devant vous sans lien financier en lien avec cette réunion.

L'acidose tubulaire rénale est une maladie rare, voire ultra rare, de 1 pour 100 000, qui est diagnostiquée au cours des premiers mois de vie dans les formes génétiques, et classiquement chez l'adulte pour les formes acquises. Elle est liée à un défaut de sécrétion des ions H^+ au niveau des cellules tubulaires distales qui induit une incapacité à acidifier les urines, ce qui du coup induit une acidose métabolique hyperchlorémique et hypokaliémique.

C'est une maladie qui présente des conséquences cliniques sévères, avec :

- un retard de croissance staturo-pondéral important chez l'enfant qui conduit souvent au diagnostic ;
- des complications osseuses, en particulier un rachitisme chez l'enfant, et une ostéomalacie et des fractures plutôt chez l'adulte ;
- des complications rénales à type de calculs rénaux et néphrocalcinose, qui vont induire secondairement une maladie rénale chronique, plutôt chez l'adulte.

Il existe aussi des complications liées à l'hypokaliémie chronique avec des épisodes de paralysie, de faiblesse musculaire et d'insuffisance respiratoire plutôt chez l'adulte.

Actuellement la prise en charge thérapeutique n'est absolument pas standardisée et on ne dispose pas de traitement spécifique. Les cliniciens emploient majoritairement les alcalinisants sous forme de préparation magistrale. Il existe l'ALCAPHOR et le FONCITRIL mais qui sont très peu utilisés en pratique clinique car hors AMM, et surtout non pris en charge au remboursement pour les patients.

UROCIT-K peut être prescrit sous forme d'ATU mais la galénique n'est pas adaptée à l'enfant. Par ailleurs, les doses par comprimé sont relativement faibles, puisqu'il existe deux formes, à 5 et 10 milliéquivalents par comprimé.

La prise en charge thérapeutique n'est absolument pas optimale actuellement. Comme cela vous a été dit, les patients doivent avoir des prises quotidiennes multiples, en pratique entre 3 et 6 fois par jour, en raison de la demi-vie courte, ce qui a pour conséquence des réveils nocturnes à la fois pour les patients et pour les parents. Il existe une forte inégalité territoriale

d'accès aux traitements avec un problème majeur de remboursement selon les CPAM et les médecins de ces préparations magistrales.

Les formes galéniques ne sont pas adaptées à la pédiatrie, elles ont un mauvais goût, il y a une quantité importante à ingérer chaque jour qui va induire une mauvaise tolérance gastro-intestinale. Il est vraiment important d'avoir en tête la notion de dose maximale tolérée, et non pas de dose optimale, pour le médecin.

Il existe par ailleurs des excipients à effet notoire, en particulier le sodium qui peut augmenter la calciurie. Tout cela va induire une mauvaise adhésion des patients et donc un mauvais contrôle de la maladie.

Il y a plus de 10 ans, une réelle collaboration est née de cette réflexion clinique et d'un besoin clinique, avec une demande qui était très forte, qui a été menée par Lyon, en lien avec la filière de santé maladies rares ORKID, et nous avons eu la possibilité d'établir un cahier des charges galénique que je qualifierais d'idéal. C'est-à-dire que nous voulions avoir une forme à libération prolongée, un goût neutre, des microgranules adaptées à la pédiatrie, bien tolérées, efficaces et en deux prises par jour. Tout ce cahier des charges a nécessité plus de trois ans de développement galénique pour arriver à ce que vous avez sur votre droite, des microgranules, avec un mélange de citrate et de bicarbonate de potassium.

Nous avons ensuite réfléchi sur un protocole de recherche clinique que je qualifierais d'ambitieux et de réfléchi :

- ambitieux parce que nous voulions d'emblée inclure les enfants âgés dès 6 mois ;
- réfléchi parce que nous nous sommes appuyés, pour établir le protocole, sur le centre d'investigation clinique pédiatrique de Lyon, et il a fait l'objet de nombreuses discussions.

Le protocole, tel qu'il vous est présenté actuellement, a été recommandé et validé par l'EMA, car il était considéré comme pertinent pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi de ce traitement. Il n'y a pas eu de rencontre précoce avec la HAS, car à l'époque SIBNAYAL ne comportait pas de nouvelle substance active, donc cela n'a pas été jugé opportun.

Je vais vous resituer très rapidement le design de l'étude pour vous montrer qu'il y a eu une très forte implication de tous les centres de néphrologie pédiatrique, en particulier en France puisqu'il y a eu 13 centres en France, avec une étude qui a été majoritairement pédiatrique. 30 patients étaient enfants, avec plus de la moitié qui avaient moins de 12 ans. Nous avons fait une seule période de titration qui a duré 15 jours avec des bilans tous les 3 à 4 jours sur 48 heures, donc les enfants avaient 6 à 8 bilans en moyenne pour cette période de titration, ce qui était très important pour eux. Par ailleurs, on était limité, en termes de volume sanguin autorisé pour les enfants.

L'étude était également lourde, puisqu'elle comportait 2 séances d'hospitalisation avec 2 nuits pour réaliser les profils de pharmacocinétique et de pharmacodynamie, avec 6 prélèvements pour les enfants et 9 prélèvements pour les adultes durant cette période.

C'est certain que l'on n'a pas opté pour une période de titration pour la première période sous traitement standard car nous avons considéré que la dose initiale à laquelle se présentaient les patients était finalement la dose optimale pour le médecin référent suivant les bonnes pratiques cliniques, à savoir obtenir une bicarbonatémie supérieure ou égale à 22 millimoles par litre. La dose pouvait aussi être considérée comme la dose maximale tolérée pour chacun des patients en fonction des produits dont on disposait.

Volontairement, nous n'avons pas fait de wash-out entre les deux périodes car il n'a pas été jugé éthique et refusée par l'EMA et les comités d'éthique en raison du risque d'acidose sévère mal tolérée. Je vous rappelle que 30 des patients étaient des enfants. Par ailleurs, la demi-vie d'élimination était très courte pour les traitements standards.

Je fais un rappel très bref de l'efficacité. Vous avez ici la bicarbonatémie moyenne sous traitement standard qui était à 21,2, et vous voyez qu'à la fin de l'étude B21, on avait une bicarbonatémie qui était à 23 millimoles par litre. Ce qui est notable, c'est que vous voyez que la bicarbonatémie est supérieure au seuil de 22 pendant toute la durée de la phase d'extension et pendant les 48 mois suivants, et cela a été maintenu chez la majorité des patients, suivant les périodes, entre 55 % et 90 % des patients entre M24 et M48.

Nous avons exactement les mêmes courbes pour la kaliémie qui était dans les valeurs cibles et maintenue au long court chez à peu près 90 % des patients. Nous avons la même échelle pour le rapport citrate sur créatinine urinaire. Un point très important sur le plan clinique est que nous avons un maintien dans des valeurs normales du rapport calcium sur créatinine pendant toute la période d'extension.

Par rapport aux événements indésirables digestifs, vous voyez qu'ils étaient rapportés à un peu plus de 10 % des patients sur le traitement standard et que l'on tombe, pendant la période B21, autour de 3 %. La baisse de ces événements indésirables, en particulier gastro-intestinaux, était vraiment maintenue pendant toute la durée de l'étude. On peut donc vraiment conclure que la tolérance digestive est vraiment en faveur du SIBNAYAL versus le traitement standard, et que la palatabilité était également en faveur du SIBNAYAL comparé au traitement standard. Nous en avons donc conclu qu'il y avait une sécurité d'emploi et une acceptabilité qui étaient nettement améliorées.

Je vous montre cette diapositive pour vous dire que ce protocole continue de vivre et que nous continuons à exploiter les données qui sont extrêmement nombreuses. Ici, vous avez les valeurs de densité minérale osseuse des patients à l'inclusion, donc avec le traitement standard. Vous voyez que ce Z-score est témoin de leur profil osseux sous traitement standard pendant les 12 à 24 mois qui précèdent l'inclusion. Vous voyez qu'au bout de 48 mois, on a une augmentation significative de la densité minérale osseuse chez les patients traités par SIBNAYAL, qu'ils soient adultes ou enfants. Nous avons donc une amélioration significative et pour nous, cliniciens, c'est un point très important.

Quel est mon retour d'expérience professionnelle ? Actuellement, j'ai plus de 15 patients qui sont traités et certains depuis longtemps. La moitié le sont depuis l'étude B21. Aucun des patients n'a demandé un arrêt de traitement. Aucun patient n'a demandé à retourner au traitement standard et dans la majorité des cas, cela a réellement transformé la qualité de vie des patients et de leurs parents. Ils n'ont plus de réveils nocturnes, cela a simplifié

l'organisation familiale. Il n'y a plus de projet d'accueil individualisé à faire, plus de traitement à l'école, ils ont pu reprendre la cantine, les mères qui s'étaient arrêtées de travailler pour gérer le traitement de leur enfant ont pu reprendre leur travail. Il y a vraiment eu un apaisement des tensions familiales.

Les adolescents ont pu également dire qu'ils avaient une amélioration de leur haleine, et j'ai observé une amélioration de l'appétit chez les plus petits. Globalement, les patients prennent mieux leur traitement et on peut dire qu'à l'heure actuelle, la dose optimale est maintenant finalement la même pour le médecin et les patients.

À mon niveau, la preuve clinique est faite. Le cahier des charges initial est rempli et respecté, l'attente des prescripteurs et des associations de patients est réellement forte. Je vous remercie pour votre attention.

Didier Laurens.- Merci, Docteur. En conclusion, je dirais que nous sommes conscients que la méthodologie retenue pour le développement clinique de SIBNAYAL puisse être limitante dans le cadre d'une évaluation par votre commission. Néanmoins, il nous semble que l'exposé du Docteur Berthollet Thomas a permis d'éclairer les raisons de nos choix au regard des contraintes qui étaient imposées dans le cadre du développement clinique. Surtout, l'exposé du Docteur Berthollet Thomas a permis d'illustrer l'intérêt de SIBNAYAL et son impact sur deux éléments :

- premièrement, la pratique clinique et le suivi des patients ;
- deuxièmement, le bénéfice de sa galénique pour les patients et leur entourage.

En conclusion, soucieux qu'une reconnaissance puisse être apportée à notre produit, nous sollicitons un SMR modéré et une ASMR de niveau IV, mineure.

Néanmoins, si la commission choisissait de ne pas accéder à notre requête et maintenait son ASMR V, nous souhaiterions que son libellé soit modifié afin de reconnaître a minima l'apport de la galénique de SIBNAYAL dans la prise en charge des patients. Sur ce, je vous remercie, Monsieur le Président, Mesdames, Messieurs de votre attention et nous sommes prêts à répondre à vos questions.

Michel Clapet, Vice-Président.- Merci de votre présentation. Il est clair que l'intérêt de votre produit ne nous a pas échappé. Nous en avons longuement discuté et nous allons encore en discuter. Nous avons en même temps à prendre en considération des résultats d'études, et vous concéderez avec nous que sur le plan de la méthodologie, nous avons manqué de données robustes pour arriver à peut-être valoriser un peu mieux votre dossier. Je soulève la possibilité de votre présentation aux questions. Patrick Niaudet veut-il prendre la parole ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je vais dire quelques mots. Merci, Aurelia, pour cet exposé qui met bien en valeur l'apport de ce médicament, à la fois sur le plan biologique, sur la normalisation de l'acidose et de la bicarbonatémie, et surtout sur le fait que ce médicament permet, avec la libération prolongée, une prise 2 fois par 24 heures, ce qui libère complètement l'enfant et la famille des contraintes de prises multiples qui, en pédiatrie, sont

un problème majeur. On peut donc attendre une amélioration du point de vue de la qualité de vie, c'est indiscutable.

Sur les effets plus spécifiquement cliniques, c'est-à-dire les problèmes osseux et les complications rénales, le fait que les calciuries soient normalisées permet de dire qu'il n'y aura pas de risque de maladie rénale chronique si l'effet à long terme est démontré. Je pense, personnellement, que le service médical rendu est évident. Il y a un service médical rendu dans la mesure où l'on normalise l'acidose. Je plaide donc pour un service médical rendu qui soit modéré, en tout cas. Voilà mes commentaires.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci. Serge Kouzan et Jean-Christophe Mercier veulent intervenir.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Bonjour. Nous sommes un peu frustrés, parce que je pense que beaucoup d'entre nous ont l'intuition que c'est un vrai progrès, mais malheureusement c'est mal capturé dans les endpoints de cet essai clinique.

J'ai bien enregistré, par rapport à la discussion que nous avons eue lors de la première présentation, que l'absence de wash-out était finalement imposée par les comités d'éthique. Néanmoins, on est frustré par le fait que la substantiation de l'amélioration de la qualité de vie n'a pas été capturée. J'aimerais savoir, si vous aviez à refaire l'étude clinique en ce qui concerne par exemple la qualité de vie, ce que vous mettriez comme endpoint, ce qui peut également être intéressant pour le futur.

J'ai une deuxième question. Il y a quand même des promesses sur la densité osseuse et la calciurie. Allez-vous resoumettre des données au long cours ?

Aurelia Berthollet Thomas.- Concernant la partie très clinique avec la densité minérale osseuse, les papiers sont en train d'être soumis à publication. Pour l'instant, nous sommes en train de soumettre le recul de 24 mois, mais après nous pourrions imaginer soumettre les résultats qui ne sont pas encore publiés et que je vous ai montrés à 48 mois, et qui sont extrêmement favorables. Bien sûr, tout cela va être soumis et publié.

Concernant la qualité de vie, il y a eu une étude de qualité de vie en fin d'étude qui a été menée par le laboratoire pour voir quelle était l'amélioration de la qualité de vie, avec des entretiens téléphoniques pour les patients. Catherine ?

Catherine Guittet.- Il y a en effet un critère d'évaluation qui concerne la qualité de vie, qui a d'abord consisté à évaluer quantitativement la qualité de vie avec des échelles visuelles analogiques qui étaient adaptées à la fois aux enfants et aux patients adultes.

Dans un deuxième temps, des entretiens de qualité de vie ont été menés. C'était plus une évaluation qualitative, menée par un expert indépendant en entretiens de qualité de vie, avec la méthode sociologique, anthropologique, qui a été validée pour mener ce type d'entretiens, qui laissait la parole aux patients à partir d'un entretien semi-structuré. À partir de là, des concepts ont émergé. C'est ce qui a permis de définir que les principaux domaines de qualité de vie qui ont été impactés par le changement de traitement étaient les domaines travail-école, santé physique, émotion et organisation de la vie au quotidien.

Il y a un rapport qui a été rédigé et une publication qui va être publiée dans les prochaines semaines.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Avez-vous documenté qu'il n'y avait plus de réveils nocturnes ?

Catherine Guittet.- Oui. À l'inclusion dans l'étude, 30 % des patients se réveillaient la nuit, donc les enfants. Pendant l'étude, plus aucun patient ne se réveillait la nuit. C'est documenté, en effet.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Merci.

Michel Clanet, Vice-Président.- Jean-Christophe Mercier ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais vous féliciter, parce que votre étude qui a inclus un collectif de 30 patients a inclus la majorité sinon la totalité des CIC pédiatriques de France, et c'est tout à fait remarquable. Ayant un peu travaillé dans un CIC, je peux vous dire que vous avez vraiment fait preuve d'exemplarité.

La deuxième question était par rapport au long terme. Vous avez montré cette fois-ci, et je n'avais pas tout à fait tilté, l'augmentation de la densité minérale osseuse à 2 ans, ce qui est quand même un élément remarquable. Avez-vous été regarder la néphrocalcinose, en termes de densité échographique ou d'épaisseur du parenchyme, qui sont des marqueurs indirects mais qui pourraient aller dans le sens d'une amélioration de la fonction rénale, ou tout au moins une prévention des néphrocalcinoses ?

Catherine Guittet.- La néphrocalcinose a en effet été évaluée. Cela reste quand même difficile d'évaluer quantitativement et précisément la néphrocalcinose.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait.

Catherine Guittet.- Ce qui a été évalué, c'est plus la présence ou non de néphrocalcinose et s'il y avait une évolution très significative on pouvait la voir, mais une quantification précise n'a pas été faite.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Oui parce que finalement, l'évaluation long terme de ce médicament par une compliance améliorée serait un élément encore supplémentaire pour plaider pour la supériorité de ce médicament sur la préparation magistrale.

Catherine Guittet.- Oui. C'est peut-être un peu court pour évaluer la néphrocalcinose.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est vrai.

Catherine Guittet.- Maintenant, on voit qu'il n'y a pas de dégradation du GFR sur les 4 ans d'études, mais cela reste une période relativement courte.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Y a-t-il eu des échographies séquentielles ? Il y a un exemple, en particulier dans les hyperoxaluries, où l'on voit que lorsqu'on débute une

hyperhydratation, on peut voir la néphrocalcinose diminuer. Avez-vous pu le constater sur une période de 48 mois ?

Aurelia Berthollet Thomas.- Nous avons fait des échographies annuelles. Pour l'instant, comme nous vous l'avons dit, le débit de filtration glomérulaire est stable chez les patients. Concernant la néphrocalcinose, il est très difficile, même si l'on est à 48 mois d'étude, de voir une évolution de cette néphrocalcinose, et chez les plus petits, et encore une fois la moitié ont moins de 12 ans, on pourrait imaginer qu'il n'y a pas d'aggravation de la néphrocalcinose. C'est donc plutôt cela qui serait attendu.

Maintenant, nous avons aussi la publication d'ERKNet, du réseau européen avec Lopez-Garcia qui a été publiée en 2019 dans NDT et qui reprend plus de 340 patients pédiatriques avec une acidose tubulaire distale, et qui a montré que le fait de contrôler la bicarbonatémie chez les patients prévenait la dégradation de la fonction rénale. On a donc un papier extrêmement fort sur lequel on peut s'appuyer maintenant pour montrer que le contrôle de la bicarbonatémie est un critère intermédiaire pertinent.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci beaucoup. Y a-t-il d'autres demandes d'information ? Non ? Merci beaucoup. Je vais vous remercier de vos présentations et des informations que vous avez apportées. Je vais vous demander de vous déconnecter, et nous allons discuter de tout cela.

(Les représentants de l'industriel quittent la séance.)

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous en avons rediscuté hier. Le sentiment est que ce produit est intéressant, en particulier sur l'amélioration de la qualité de vie qu'il apporte aux parents et donc aux enfants. Nous avons considéré que le SMR faible que nous avons attribué était peut-être assez restrictif, et nous étions tout à fait d'accord pour apporter un SMR modéré comme demandé par la firme. Par contre, la gêne que nous avons est pour l'ASMR. En effet, il faut aussi prendre les données de l'étude et la non-infériorité n'est pas formellement démontrée. Par conséquent, il nous semblait difficile d'aller vers une ASMR IV.

Nous nous sommes demandé, mais je vais ouvrir la discussion, si éventuellement cela pouvait être pris en compte par un ISP, mais étant donné que c'est une maladie rare, pour un ISP il faut à la fois une amélioration de la morbidité et une amélioration du parcours de vie. La morbidité, par rapport au comparateur, n'est pas profondément modifiée. C'est donc un peu difficile.

Nous sommes donc prêts à attribuer un SMR modéré et à rester sur une ASMR V et à aller par contre dans le sens de la phrase que le laboratoire voulait ajouter. C'est ouvert à la discussion. Je vois que notre chef de projet veut faire un commentaire.

Un chef de Projet, pour la HAS.- Avant que vous ne discutiez je voulais vous livrer la réflexion d'évaluateur en préparation de l'audition. C'est une maladie rare, avec un besoin couvert mais mal couvert. L'enjeu est bien de contrôler la bicarbonatémie, c'est indiscutable. C'est un critère intermédiaire mais qui a du sens. Ils nous présentent une étude de non-infériorité avec une analyse de sensibilité sur la supériorité. Compte tenu de la méthodologie, la supériorité n'est franchement pas à l'ordre du jour, c'est dommage mais c'est comme cela.

En ce qui concerne la non-infériorité, lorsqu'on admet perdre de l'efficacité, il faut qu'il y ait une contrepartie. Ici, la contrepartie est évidente, c'est la réduction du nombre de prises, et cela a du sens notamment chez les jeunes enfants puisque les experts nous disent que cela peut être jusqu'à 6 prises par jour, avec des prises nocturnes, donc il n'y a pas besoin de grande démonstration.

Finalement, le seul doute que nous pourrions avoir est sur le contrôle de la bicarbonatémie. Dans l'étude, compte tenu du design, il est compliqué de faire des comparaisons avec le traitement alcalinisant standard, le laboratoire le reconnaît et c'est bien. Pour autant, il me semble que si nous avions eu un essai monobras nous aurions voulu avoir une comparaison externe formalisée. Du coup, on peut travailler avec une valeur cible. La valeur cible, en l'occurrence, c'est la bicarbonatémie et il me semble qu'au vu des données qu'ils nous présentent, nous n'avons pas trop de doutes sur le fait que l'on contrôle bien la bicarbonatémie, certes dans une petite population, probablement sélectionnée au fil des années, mais pour ces patients, en tout cas, nous n'avons pas de raison de remettre en cause le résultat sur le contrôle de la bicarbonatémie, me semble-t-il.

Enfin, tous les critères secondaires, qui sont tous exploratoires — c'est bien dit dans le document de travail et le projet d'avis, ce n'est pas vraiment remis en cause par le laboratoire — vont tous dans le bon sens, y compris l'analyse de supériorité qui renforce quand même le sentiment que la non-infériorité est quasiment établie. Je trouve que c'est un dossier qu'il n'est pas très facile de valoriser, parce qu'il est difficile de tirer des conclusions solides, mais il me semble quand même qu'il y a matière à discussion.

Michel Clanet, Vice-Président.- J'ai vu que Sylvie Chevret hochait la tête lorsque le chef de projet parlait, donc je lui donne la parole.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Non, je n'ai rien à ajouter. C'était un dossier compliqué. D'ailleurs, je me souviens que le vote avait été très différencié. Nous retrouvons aujourd'hui les raisons du pourquoi. Je pense que le chef de projet a bien résumé la situation.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je voulais juste plaider sur l'histoire de morbidité, parce qu'à terme cette maladie aboutit à une néphrocalcinose et donc une insuffisance rénale chronique chez l'adulte. Si ce qu'a dit le Docteur Berthollet Thomas a dit est véritable, il y a un papier fort, semble-t-il, qui lie l'équilibre de la bicarbonatémie, c'est-à-dire un critère biologique, à un critère de morbidité, c'est-à-dire l'apparition d'une néphrocalcinose.

Évidemment, ce n'est pas cet essai-là, mais quelque part on est dans ce cadre-là. Il n'y a peut-être pas de démonstration, mais une démonstration en puissance. Moi, je ne sais pas. N'oubliez pas qu'une ASMR V va rendre difficile la commercialisation de ce produit qui est vraiment extrêmement utile. C'est la grande difficulté de ces médicaments orphelins pour maladie orpheline.

Michel Clanet, Vice-Président.- Patrick Niaudet ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- À partir du moment où la calciurie est normalisée, la néphrocalcinose ne va pas progresser donc on ne peut pas imaginer que la maladie rénale chronique va s'aggraver.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ça, c'est un élément de morbidité. Non ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Est-ce une hypothèse ou une certitude ? Vous m'avez l'air bien affirmatifs. Y a-t-il une démonstration que c'est un critère de substitution ? En fait, c'est ce que vous êtes en train de dire.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Quand on a une hypercalciurie, on a une néphrocalcinose. Si la calciurie est normalisée, la néphrocalcinose ne va pas progresser. Il n'y a pas besoin de démonstration supplémentaire pour affirmer cela.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je ne sais pas. Si on regarde l'équivalence dans les maladies cardiovasculaires, il me semble qu'il y a plein de situations cliniques où l'amélioration d'un paramètre biologique ne suffit pas à améliorer l'état clinique.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Encore une fois, je prends l'exemple de l'hyperoxalurie. J'ai eu des observations personnelles de ce type-là, où l'on avait une néphrocalcinose très précoce, où avec l'hyperhydratation on diminuait la concentration d'oxalate de calcium dans l'urine, et on arrive à des concentrations qui ne sont pas lithogènes et on observe une évolution tout à fait favorable. J'ai observé des diminutions de néphrocalcinose et c'est pour cette raison que je me posais la question. Je pense qu'ils n'ont pas analysé les échographies séquentielles, mais encore une fois, à partir du moment où l'on normalise la calciurie, comment imaginer que l'on va avoir une aggravation secondaire ? Je ne comprends pas.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Le critère principal était la bicarbonatémie. Le fait qu'elle baisse de 2,5 millimoles par litre, d'abord c'est une moyenne, et cela ne veut pas dire que l'on atteint des valeurs normales qui ne conduisent à aucune manifestation pathologique. Non ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Ce que je pense, c'est que les patients qui ont le traitement standard ont des périodes d'acidose dans le nycthémère alors qu'avec cette nouvelle présentation, ils l'ont montré, la bicarbonatémie est contrôlée sur l'ensemble du nycthémère. À ce moment-là, on peut très bien imaginer, qu'avec le traitement standard, si les prises pendant la nuit ne sont pas correctement effectuées, on ait des périodes avec les calciuries qui augmentent et d'autres moments où elles diminuent.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais ce sont des suppositions. Ce ne sont pas les résultats de l'essai.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- D'accord, ok, ok.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La discussion est de savoir si un paramètre biologique est annonciateur d'une amélioration de la fonction d'organe. Ils nous l'ont montré au niveau de la densité osseuse, mais ils ne l'ont pas montré au niveau de la néphrocalcinose. C'est cela le problème. D'un autre côté, ils ont des éléments peut-être à venir pour justement renforcer le recul et la démonstration.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je crois qu'il faut que nous arrêtons et que nous votions, maintenant. Je vais vous proposer de voter. Nous proposons de passer le SMR en modéré, comme ils le demandent. Ils ne demandent pas d'ISP donc on ne prévoit a priori pas d'ISP. Concernant l'ASMR, soit nous restons sur une ASMR V avec la phrase qu'ils ont demandée, soit nous passons à une ASMR IV. C'est au choix de chacun de voter comme il l'entend. Si cela convient, nous passons au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Concernant le SMR, nous avons 1 voix pour un SMR important et 20 voix pour un SMR modéré. Concernant l'ASMR, nous avons 9 voix pour une ASMR V et 12 voix pour une ASMR IV. C'est donc un passage en SMR modéré et une ASMR IV.

Michel Clanet, Vice-Président.- Très bien, nous allons accueillir notre Président de nouveau.

(Pierre Cochat rejoint la séance.)

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