



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 octobre 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 – Examen – Inscription (CT)

Pierre Cochat, le Président.- Nous passons à SIBNAYAL pour lequel j'ai un dépôt. Je vais vous laisser et je passe la main à Françoise Degos. À tout de suite.

(Pierre Cochat quitte la séance.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Pour ce dossier, il y a donc le dépôt de Monsieur Cochat. Concernant Anne Blanchard, il n'a pas été identifié de lien majeur susceptible de la mettre en situation de conflit d'intérêts.

(Anne Blanchard rejoint la séance.)

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Ce dossier va nous être brièvement présenté par notre chef de projet. Après cela, nous vous demanderons votre avis sur la prise en charge de ce médicament et Patrick Niaudet, néphrologue, complètera votre rapport.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez la demande d'inscription de SIBNAYAL sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités. Il s'agit d'une association de granulés à libération prolongée à base de citrate et bicarbonate de potassium indiquée dans le traitement de l'acidose tubulaire rénale distale chez les adultes, les adolescents et les enfants âgés de 1 an et plus. L'acidose tubulaire rénale distale est une maladie grave, chronique et sévère liée à une altération de la sécrétion nette d'acide par le tubule rénal distal. La maladie peut être d'origine héréditaire ou acquise et se traduit biologiquement notamment par une acidose métabolique hyperchlorémique et une bicarbonatémie inférieure à la valeur usuelle normale, et parfois par une hypokaliémie ou une hyperkaliémie.

Dans l'ATRD, un traitement alcalinisant est nécessaire pour neutraliser la bicarbonatémie et corriger l'acidose métabolique. Ce traitement évite l'ostéomalacie et la perte de masse musculaire induite par les processus de tamponnement, et améliore la croissance des enfants. La prise nocturne des alcalinisants actuels à libération immédiate est également particulièrement nécessaire chez l'enfant car l'hormone de croissance est sécrétée principalement pendant la nuit à pH physiologique.

Actuellement, les patients reçoivent le plus souvent du bicarbonate de sodium ou du citrate de sodium. Plusieurs sels alcalins sont disponibles en Europe et le recours aux préparations magistrales est souvent utilisé du fait de leur non-prise en charge. Il y a également trois médicaments à libération rapide hors préparations magistrales qui sont aussi disponibles, le FONCITRIL, l'ALCAPHOR, et l'UROCIT-K, mais qui ne sont pas remboursés. Le besoin médical est actuellement partiellement couvert par les traitements alcalinisants disponibles et il persiste un besoin médical à disposer de nouvelles alternatives avec un traitement alcalinisant bien toléré et couvrant de manière homogène le nycthémère et requérant un minimum de prises quotidiennes.

La demande d'inscription de SIBNAYAL repose sur les données cliniques fournies par le laboratoire, à savoir :

Commission de Transparence

- une étude de phase 2/3 multicentrique, de non-infériorité, séquentielle, ouverte, d'une durée maximale de 40 jours, avec comme objectif principal d'évaluer l'efficacité de SIBNAYAL chez les patients âgés de 2 ans et plus atteints d'acidose tubulaire rénale distale de forme acquise ou génétique ;
- la phase de suivi de l'étude précédente B21CS, qui a pour objectif principal d'évaluer la tolérance à long terme de SIBNAYAL.

L'étude principale a inclus 37 patients dont 30 patients qui ont poursuivi le traitement par SIBNAYAL au cours de l'étude de phase d'extension, sans groupe contrôle. L'âge médian des patients était de 11,5 ans. Plus de 60 % des patients étaient de sexe féminin. Environ la moitié des patients recevaient un agent alcalinisant en monothérapie, majoritairement à base de citrate de potassium et bicarbonate de sodium. L'autre moitié des patients recevait une bithérapie d'agent alcalinisant principalement composée d'une association de bicarbonate de potassium, bicarbonate de sodium et d'une association citrate de potassium-bicarbonate de sodium.

La bicarbonatémie moyenne mesurée pendant 3 jours de traitement de J2 à J4 au cours de la période 1 sous traitement alcalinisant standard a été de 21,7 millimoles par litre avec un écart type de 3,06. Celle mesurée au cours de la période 3 sous SIBNAYAL à dose optimisée a été de 23,1 millimoles par litre avec un écart type de 1,62. La différence de bicarbonatémie moyenne entre les deux périodes de traitement a été de -1,42 millimole par litre, inférieure au seuil de non-infériorité fixé à -2,5 millimoles par litre et au seuil unilatéral de 2,5 %.

Un test de supériorité a également été fait dans la population ITT en tant qu'analyse de sensibilité. Le traitement alcalinisant par SIBNAYAL a été plus efficace que le traitement alcalinisant standard, avec une différence sur la bicarbonatémie moyenne de 1,64 millimole par litre.

Les autres critères de jugement de l'efficacité ont tous été analysés de manière exploratoire. Le profil de tolérance attendu pour SIBNAYAL est similaire à celui connu pour le traitement alcalinisant standard. La réalisation d'essais comparatifs de phase 3 dans cette maladie rare et pédiatrique est appréciable et l'efficacité de SIBNAYAL a été démontrée sur le contrôle de la bicarbonatémie avec un maintien de ce contrôle sur 24 mois malgré la variabilité observée.

La portée des résultats comparant l'efficacité des deux traitements alcalinisants est cependant limitée du fait de réserves méthodologiques importantes. En effet, aucune conclusion robuste sur la non-infériorité ou la supériorité de SIBNAYAL (citrate de potassium/bicarbonate de potassium) par rapport au traitement alcalinisant standard ne peut être faite dans la mesure

- le schéma de l'étude est séquentiel, limitant l'interprétation de la comparaison directe entre les deux traitements ;
- le traitement alcalinisant standard reçu par les patients dans le groupe contrôle a varié selon les patients ;
- une phase de titration pouvant aller jusqu'à 30 jours a été faite pour rechercher la dose optimale de SIBNAYAL, alors que l'hypothèse d'une dose optimale a été faite pour le

traitement alcalinisant standard sans période de titration permise, ce qui a pu favoriser SIBNAYAL par rapport au traitement standard ;

- l'efficacité a été évaluée chez un nombre réduit de patients : 34 patients à court terme, 30 patients jusqu'à 24 mois et 27 patients ayant poursuivi l'étude jusqu'à 48 mois ;
- aucun bénéfice clinique n'a été démontré sur la néphrocalcinose, la néphrolithiase, les paramètres osseux, la stature et la croissance compte tenu de la durée d'évaluation.

Dans le cadre de cette évaluation, le Docteur Anne Blanchard a été sollicité comme expert externe pour ce dossier, et le Professeur Patrick Niaudet comme membre référent. Je le lui laisse la parole.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci. Madame Blanchard, c'est à vous pour dix minutes.

Anne Blanchard.- Le problème, c'est que j'avais pas mal repris tout ce qui a été dit. Simplement, pendant l'exposé, je vais remplacer l'ADV7103 par SIBNAYAL même si c'était une phase de développement.

Par rapport à la phase 1, je préciserai simplement que c'est une étude qui a été réalisée chez 16 sujets sains, et qu'il n'a pas pu être fait d'étude de pharmacocinétique, mais simplement de pharmacodynamie puisque le critère principal était la bicarbonatémie et donc quelque chose de régulé. Le fait important était qu'il y avait une augmentation significative du pH urinaire maintenu sur 24 heures, ce qui était intéressant notamment pour l'enfant, parce que l'hormone de croissance est sécrétée pendant la nuit et il est important que l'homéostasie se fasse à ce moment-là.

Concernant l'étude princeps de phase 2, il y avait une période initiale de 5 jours sans titration, avec de nombreux traitements différents. La définition du traitement de référence n'était pas vraiment possible, avec une titration du SIBNAYAL qui n'était pas présente pour le traitement de référence, et un critère de jugement principal qui était fait au terme de 5 jours de traitement de référence ou les 5 derniers jours de traitement de SIBNAYAL.

L'essai a été conçu vraiment pour un essai de non-infériorité. Les conclusions de supériorité ne sont donc pas possibles, de même que le nombre de sujets nécessaire pour étudier les critères secondaires. Le nombre de sujets était insuffisant compte tenu de la multiplicité des tests.

Par rapport à l'étude d'extension, on peut remarquer que 30 sujets sur 34 qui ont fini l'étude de phase 2 ont voulu poursuivre l'étude d'extension, ce qui montre quand même une bonne adhésion des patients, mais simplement il y a un faible effectif et une durée de suivi insuffisante pour vraiment étudier les autres paramètres. Le critère principal était les effets indésirables, donc il n'avait pas du tout pour objectif de considérer le bénéfice à long terme notamment sur les effets rénaux.

Peut-être faut-il préciser l'originalité de la galénique, puisqu'elle associe :

- une libération différée du bicarbonate dans le tractus proximal gastrointestinal, ce qui permet de limiter l'accumulation de gaz gastrique, et c'est un facteur important,

puisque c'est ce qui provoque, dans les autres formulations, l'inconfort intestinal ;

- du citrate, qui permet de couvrir les premières heures, et qui explique que deux prises soient nécessaires pour couvrir le nycthémère.

Si je dois résumer, nous avons actuellement un traitement qui repose sur des traitements alcalinisants très variés commercialisés ou prescrits sous forme de préparation magistrale. En fait, nous avons un produit qui a l'avantage d'être en composition standardisée et qui repose sur des microbilles qui sont insipides et qui se prennent en deux fois. C'est un élément majeur, notamment en administration chez l'enfant.

Cela explique pourquoi les pédiatres, les néphrologues, et surtout les patients et particulièrement les parents, ont accueilli ce produit avec beaucoup d'enthousiasme. Bien sûr, il faut des études à plus long terme pour vraiment montrer le bénéfice en termes clinique de ce produit sur la morbidité et en particulier la fonction rénale, avec un plus large effectif, mais il manque actuellement à la disposition des cliniciens un produit qui serait remboursé, parce qu'il cantonne les médecins à prescrire des formes galéniques moins standardisables qu'une forme galénique comme cela qui serait constante.

Il y a donc des méthodologies certes insuffisantes pour clairement déterminer la supériorité aux autres traitements, mais une efficacité démontrée et un besoin clinique que je dirais important.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci beaucoup. Patrick Niaudet, c'est à toi.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Merci Anne pour cet exposé. Je suis tout à fait d'accord avec l'ensemble de ce qui a été dit. Je reviens juste un peu sur l'acidose tubulaire distale. Chez l'enfant, ce sont essentiellement des formes génétiques avec des mutations de gène qui codent pour l'échangeur chlore/bicarbonate ou la H⁺ ATPase. Les formes les plus fréquentes sont des formes autosomiques récessives, et certaines s'accompagnent d'une surdité neurosensorielle qui n'est d'ailleurs pas corrigée par le traitement alcalinisant.

D'autres formes de transmission dominante se manifestent plus volontiers à l'âge adulte. Chez l'enfant, les symptômes débutent dès les premiers mois de vie, avec des vomissements, une déshydratation, un retard de croissance, et l'apparition d'une néphrocalcinose, les formes à révélation plus tardive se manifestant par des crises de colique néphrétique, une néphrocalcinose, une ostéoporose ou une hypokaliémie qui devient symptomatique.

Le diagnostic est relativement aisé chez l'enfant, dans la mesure où devant une acidose hyperkaliémique centro-anionique qui s'accompagne d'une hypokaliémie, le fait d'avoir un pH urinaire supérieur à 5,5 permet pratiquement de faire le diagnostic.

La correction de l'acidose métabolique a plusieurs effets bénéfiques : l'amélioration de la croissance staturale chez l'enfant, la diminution de la perte osseuse, une augmentation de la citraturie et donc une diminution du risque de lithiase et de néphrocalcinose, dans la mesure où le citrate urinaire est un inhibiteur puissant de la cristallisation du calcium avec le phosphate ou l'oxalate.

Un autre effet bénéfique est la diminution de la fuite rénale de potassium, et donc une correction de l'hypokaliémie, et enfin à plus long terme une prévention de la fonction rénale. Comme l'a dit Anne Blanchard, plus de 80 % des adultes présentent une maladie rénale chronique de grade 2 à 4, ce qui est une incidence 3 fois supérieure à celle de la population générale.

Je ne vais pas revenir sur le protocole, qui pose effectivement la question de l'inclusion des patients, dans la mesure où ils ont été inclus d'emblée avec le traitement qu'ils recevaient et où il n'y a pas eu de titration des alcalinisants dans cette branche-là. La titration a eu lieu uniquement avec le médicament, ce qui fait que l'on peut se poser des questions sur la validité de la non-infériorité, dans la mesure où si l'on avait bien titré les patients avant l'inclusion avec le traitement standard, on n'aurait probablement pas eu une grande différence.

Néanmoins, c'est un médicament tout à fait intéressant. Je n'en ai pas eu d'expérience personnellement, mais les collègues qui ont eu cette expérience trouvent que c'est vraiment un apport très important. J'ai suivi pas mal de patients qui avaient cette pathologie, avec des difficultés très importantes chez les tout petits enfants pour avoir une normalisation de la bicarbonatémie, avec des sels de bicarbonate de sodium, bicarbonate de potassium, citrate de potassium et de sodium, dont ils vomissaient une bonne partie, qu'il fallait donner de nombreuses fois dans la journée, et éventuellement la nuit.

Cette nouvelle formulation avec le bicarbonate de potassium et le citrate de potassium sous une forme retard va considérablement améliorer la prise en charge de ces patients sur le long terme. Pour ces raisons, dans la mesure où il est bien toléré et mieux toléré que le traitement standard, je pense que c'est un service médical rendu important, pour des traitements qui jusque-là n'avaient aucune prise en charge par la sécurité sociale. Il fallait faire des pieds et des mains pour que les parents soient remboursés. Là, si c'est pris en charge par la sécurité sociale, ce sera un grand progrès. Je serais favorable à un SMR important et une ASMR IV, qui me paraît justifiée dans cette indication.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Merci, Patrick. Il y a des questions. Jean-Christophe Lega ?

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'ai une question sur le design. Pourquoi être parti sur la non-infériorité ? Je vous remercie de vos présentations. Vous avez très bien pointé les limites des thérapeutiques actuellement disponibles. Pourquoi ne sont-ils pas attaqués directement à de la supériorité, sur de la safety ou un autre critère ? On a l'impression que l'industriel ne croyait pas en sa drogue.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- La supériorité par rapport à quoi ? Ces patients sont traités.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Quand vous partez sur de la non-infériorité, c'est-à-dire que vous imaginez qu'il pourrait y avoir un gain marginal qui ne justifie pas de la supériorité. Là, le gain, on ne le perçoit pas en l'état, en tout cas sur le niveau de preuve disponible. On pourrait se dire qu'au total c'est peut-être à peu près pareil et qu'il y a moins de prises. On pourrait se dire cela. L'a priori le plus fort c'est de dire qu'il n'y a pas de différence et moins de prises, donc cela améliorera peut-être la qualité de vie des patients, mais à

l'inverse, il y a tellement d'éléments sur les difficultés de prise en charge actuelles qu'on se demande pourquoi ils ne sont pas partis sur la supériorité d'emblée, sur la qualité de vie ou sur des critères encore plus durs. Pourquoi de la non-infériorité ? Je trouve que cela dessert la drogue.

Anne Blanchard.- Si je peux me permettre, je pense que d'emblée, le laboratoire a dit que la supériorité du traitement portait sur le fait que c'était la forme retard en deux doses. En pédiatrie, quand vous êtes parent et que vous devez administrer des doses la nuit avec un nourrisson qui tolère mal au niveau digestif, il est clair qu'un médicament comme celui-là peut changer la vie. C'est pour cela qu'ils sont partis sur un essai sur les événements indésirables et sur un aspect de tolérance, parce que finalement, déjà si le traitement était aussi bon, cela justifiait de prendre cette autre forme.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous continuons les questions. Sylvie Chevret ?

Sylvie Chevret, membre de la CT.- J'ai deux questions. Il y a une marge de non-infériorité de 2,5 millimoles. Est-ce une différence importante, 2,5 millimoles ? J'ai remarqué que c'était un écart type, c'est la différence que l'on observe entre les deux groupes. Cela a-t-il un sens clinique ?

Anne Blanchard.- Oui.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Ensuite, vu le schéma qu'ils ont utilisé, y a-t-il un effet rémanent du traitement ? Quelle est la durée d'action de ces produits ?

Anne Blanchard.- Sur la phase 1, chez le volontaire sain, ils ont montré que l'effet disparaissait en 24 heures.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Pourquoi n'ont-ils pas fait une période de wash-out entre les deux ? J'ai l'impression qu'ils ont commencé la deuxième période dès le lendemain de la prise du premier. Ne peut-il pas y avoir d'interaction entre les deux ?

Anne Blanchard.- Oui, mais c'était une phase de titration. À la fin de la titration, on avait largement éliminé le traitement de référence.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Cela n'aurait-il pas pu impacter le choix de la dose du deuxième médicament ?

Patrick Naudet, membre de la CT.- La dose du deuxième médicament a été en équivalent de ce qu'ils recevaient pendant la période initiale, en termes d'équivalent de traitement analgésique.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Je me demandais si l'effet du premier pouvait influencer.

Anne Blanchard.- De toute façon c'est le problème d'un essai séquentiel, s'il y a un effet résiduel.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Oui, mais c'est pour cela que je vous pose la question.

Anne Blanchard.- Oui, clairement, le design n'était pas idéal.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- L'effet du médicament, le bicarbonate de sodium, est de quelques heures. C'est pour cette raison qu'il fallait des prises répétées.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'était donné 6 fois par jour avant, Sylvie.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Alors pourquoi n'ont-ils pas fait un vrai schéma en cross-over ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Parce qu'ils n'avaient pas un bon méthodologiste.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- On pourrait leur demander.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Hugues ?

Hugues Blondon, membre de la CT.- Je voulais connaître le nombre moyen de prises quotidiennes dans le groupe comparateur. Je ne l'ai pas vu sur l'étude.

Anne Blanchard.- Ce qui est marqué dans le test, c'est que c'était le traitement habituel aux doses et au rythme habituels, donc ce n'était pas standardisé.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- On est d'accord que l'on passe de 2 doses à 3 doses, de 2 prises à 3 prises en médiane.

Anne Blanchard.- Souvent plus.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est bien 6 fois par 24 heures dans le traitement habituel. C'est bien cela ?

Anne Blanchard.- C'est au maximum 6 fois.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Si je peux me permettre, le nombre médian de prises était effectivement de 3, variant de 2 à 6. Le nombre moyen était de 5.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- D'accord, comme cela nous avons les chiffres. François Gueyffier ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Cela tourne autour des mêmes choses, mais je ne me souviens pas l'avoir entendu dire. On parle de comparateur, mais en fait ce n'est pas un essai randomisé. C'est un essai avant/après alors qu'il aurait très bien pu y avoir un essai en plan croisé ou cross-over qui randomise et qui permette d'avoir des conclusions fiables.

Là, on est en avant/après donc on est ouvert à des tas de biais, et je ne comprends pas que l'on accepte d'examiner ce genre de dossier en commission de transparence. C'est vraiment surprenant, surtout qu'il y a quand même les moyens de faire cela. C'est très bizarre, pour moi.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Comment l'imagines-tu ? On aurait une titration de la même façon pour le traitement standard et le traitement en question.

François Gueyffier, membre de la CT.- Tu fais une titration préalable, puis tu randomises la dose titrée correcte entre le traitement standard et la dose titrée correcte, et tu changes de groupe au milieu de l'étude. Tu fais une étude en cross-over, ce qui permet de faire en sorte que les biais soient répartis dans les deux périodes alors que là, c'est avant/après et du coup, les effets placebo, je ne te dis pas. C'est n'importe quoi, notamment pour tout ce qui est qualité de vie et satisfaction.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Le bénéfice est uniquement sur le fait que c'est une forme retard avec deux prises par jour, que cela change la vie de ces patients et que c'est la seule formule, puisqu'actuellement, il n'y a de remboursé par la sécurité sociale. Il n'y a rien qui est pris en charge.

François Gueyffier, membre de la CT.- Je pense qu'il n'y avait pas besoin de beaucoup de patients pour montrer que cela ne marchait pas mal. C'est très bizarre.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il fallait 2 fois 14 sujets. J'ai calculé tout à l'heure.

François Gueyffier, membre de la CT.- C'est vraiment bizarre.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Bernard ?

Bernard Guillot, membre de la CT.- Ma question était sur le nombre de sujets. Je n'ai pas de notion sur la fréquence de cette maladie, mais j'étais très surpris du tout petit nombre de malades qui ont été inclus, plus toutes les limites méthodologiques qui ont déjà été citées.

Je trouve que le dossier est quand même de très mauvaise qualité. Que le produit rende service, on peut en être convaincu, mais la revendication du laboratoire me paraît totalement exorbitante par rapport à la qualité du dossier. J'aimerais avoir la réponse sur le nombre de sujets potentiels parce que là, les cohortes sont minuscules. Si c'est une maladie très rare je veux bien, mais d'après ce que j'ai vu dans la population cible, cela n'a pas l'air d'être le cas.

Anne Blanchard.- En réalité, l'AMM est demandée quelle que soit l'étiologie, y compris les formes acquises, qui sont beaucoup plus présentes. J'avais noté que la prévalence était de 0,5 à 1,6 cas pour 10 000 habitants en tout, si l'on prend les formes acquises.

Bernard Guillot, membre de la CT.- Cela fait quand même une certaine cohorte en France et dans le monde qui peut être traitée.

Anne Blanchard.- Oui.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est essentiellement en France que cela a été fait. Ils auraient pu étendre à d'autres pays pour avoir d'autres patients.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Catherine Simonin ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Merci, Françoise. J'ai un commentaire sur le nombre de prises. Quand on est en moyenne à 5 prises par 24 heures, le fait que la qualité de vie des familles va être améliorée me paraît essentiel, si on passe à 2 prises par jour. C'est sûr que cela n'intervient pas, mais lorsqu'on parle d'échelle de qualité de vie, dans l'environnement

du patient, s'il faut se lever la nuit pour donner le médicament, sur la qualité de vie familiale et du patient, cela me semble être une amélioration sans contestation dans le mode de prise qui est facilité. Maintenant je ne sais pas si la CT peut prendre cela en compte, mais j'aimerais bien que ce soit valorisé.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- En pédiatrie, c'est sûr que c'est un critère qui est très important. Nous vous remercions beaucoup Madame Blanchard, nous y voyons beaucoup plus clair sur le problème. Nous allons vous demander de vous déconnecter et nous allons maintenant procéder au vote.

(Anne Blanchard quitte la séance.)

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous avons une étude de non-infériorité, avec toutes les questions que vous avez posées, car elle est loin d'être bien ficelée, pour une maladie sévère qui met quand même en jeu le pronostic rénal, si ce n'est pas le pronostic vital, avec des complications à moyen terme qui ne sont pas négligeables. On se rend compte que c'est une modification importante de la qualité de vie des enfants et de leur famille, avec toutes les imperfections du protocole et le mauvais choix de critère puisque s'ils avaient fait une bonne étude de qualité de vie, on serait tombé sur quelque chose de beaucoup plus clair. Il y a toutes ces imperfections de l'étude qui sont ce qu'elles sont.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Tout ce que tu dis comme argument, ce sont des choses qui existaient avant même de faire une étude. Cela n'apporte rien en plus.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui, peut-être. C'est sûr qu'intuitivement, quand tu te lèves la nuit pour donner un médicament, si on te dit que tu le donnes en deux fois, ce n'est peut-être pas la peine de faire une étude très compliquée pour se rendre compte que c'est mieux.

Hugues Blondon, membre de la CT.- C'est 2 versus 3 en médiane.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- C'est 2 versus 3 en médiane, mais il y a une moyenne à 5.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- C'est peut-être cela, mais en pratique, lorsqu'on a des nourrissons, ce n'est pas 3. C'est 5 à 6 fois.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- 3, c'est probablement pour des enfants plus âgés.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Peut-être que c'est ce qu'ils prenaient alors que ce qui a été prescrit était plus. Chez les plus grands, l'observance est bien moins bonne. Sous traitement standard, 13 sur 29 n'étaient pas équilibrés. Il y en a qui étaient équilibrés, mais il y en a 13 sur 29 qui n'étaient pas équilibrés, et ceux-là étaient équilibrés sous le nouveau médicament.

François Gueyffier, membre de la CT.- Le problème, Patrick, c'est que l'étude n'apporte rien par rapport à ce que l'on savait déjà avant. Du coup que fait-on ? Est-ce que l'on prend une étude uniquement sur le fait qu'ils ont un conditionnement qui permet de ne donner que 2 prises ? Je trouve cela surréaliste. C'est incroyable. Ils ont largement les moyens de faire une

étude avec un plan croisé, a priori ce n'est pas très compliqué et quelques jours suffisent. On ne comprend pas pourquoi ils ont fait un truc aussi pourri. Valider un truc pourri, c'est vraiment déconsidérer la CT, alors qu'ils font cela en quelques semaines.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- J'ai bien dit que je trouvais que l'étude était mal ficelée, mais je ne vois pas quelle étude aurait pu être bien ficelée.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Il suffisait de randomiser entre les deux stratégies.

François Gueyffier, membre de la CT.- Il fallait faire un plan croisé, plus ou moins ouvert.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Même sans faire de cross-over, un plan en deux bras parallèles aurait été moins pire que cela.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- En montrant qu'avec le traitement standard il fallait beaucoup plus de prises ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Non, une non-infériorité, c'était très bien, ou une supériorité, parce qu'ils arrivent même à une supériorité mais là en avant/après, c'est pourri. C'est ouvert aux biais. On ne sait pas ce qu'il y a à la fin. C'est insupportable. C'est une conclusion impossible.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Lorsque nous avons vu le dossier, nous étions bien embêtés avec cette méthodologie. Nous avons regardé attentivement les discussions, notamment au niveau de l'Agence européenne avec la consultation des experts qui s'en est accompagnée, et les conclusions de l'Agence européenne soulignent les points que vous mettez en évidence, et on a pris la peine de bien présenter toutes les réserves sur cette étude qui ne permettent pas de conclure à la non-infériorité et par ailleurs à la supériorité.

Pour autant, je vais rappeler deux choses. La première est le fait que les traitements alcalinisants standards ne sont pas si standards que cela au sens où il y en a beaucoup, et c'était une des difficultés pour réaliser l'étude. L'agence européenne nous a dit qu'il y avait une vingtaine de compositions qui étaient utilisées. C'est d'ailleurs aussi une des critiques de la lecture des résultats, puisqu'on n'a pas un traitement standard bien défini. C'est une première remarque.

La deuxième, c'est que le nombre de prises avec les traitements actuels est plus élevé. Dans l'étude, il n'y en a que 3 en médiane, c'est factuel, mais en discutant avec les experts et notamment chez les enfants jeunes, c'est davantage de prises qui sont requises. C'est un élément qui a pesé aussi dans les décisions de l'Agence européenne.

Enfin, avec toutes les limites de l'interprétation de ces résultats, tout de même, la bicarbonatémie est dans les valeurs usuelles, y compris lors de la phase de suivi. Il y a des biais, il y a un biais de sélection, etc., mais il me semble que ce résultat solidifie un peu et donne confiance dans la capacité du produit à contrôler la bicarbonatémie jusqu'à 24 mois.

C'est en tout cas sur ces bases que nous avons compris la décision de l'Agence européenne, et ce sont en tout cas ces points-là qui ont été mis en avant. Aussi, encore une fois, il y a une forme stabilisée avec 2 prises par jour du fait de la galénique du produit. En tout cas, c'est sur

cette base que l'Agence européenne a rendu sa décision. Encore une fois, elle a bien conclu qu'on ne pouvait pas se prononcer, en termes de non-infériorité ou de supériorité.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est contradictoire.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Patrick a souligné ces éléments du dossier. Avec le dossier que nous avons, nous n'irons pas beaucoup plus loin. Il y a une vraie demande des familles pour un médicament qui leur simplifie la vie par rapport aux préparations magistrales qui ne sont pas du tout standardisées, qui sont très mal supportées et qui gâchent la vie des enfants. Je pense que nous n'irons pas plus loin. Nous pouvons aller au vote.

Sarah Koné, pour la HAS.- Puis-je ajouter un point ?

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Oui.

Sarah Koné, pour la HAS.- Je rappelle que vous aviez formulé votre doctrine en disant que l'amélioration des conditions de soins est soit démontrée, soit attendue. Il y a vraiment cette notion que si elle est attendue et pas forcément démontrée, c'est pris en compte par la CT.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- La firme est un peu optimiste en demandant un SMR important et une ASMR IV, à mon avis. Ils ne demandent pas d'intérêt de santé publique.

Michel Clanet, le Vice-Président.- Françoise, je pense qu'il faut voter entre suffisant et insuffisant.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Une fois que je vous dis ce que la firme a demandé, nous allons commencer par suffisant ou insuffisant, et ensuite si c'est suffisant nous le graderons.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 15 voix pour un SMR suffisant et 4 voix pour un SMR insuffisant.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Nous allons maintenant grader le SMR et l'ASMR. Je vous rappelle qu'ils demandent un SMR important et une ASMR IV. À vous de donner votre avis. Ils ne demandent pas d'ISP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 6 voix pour un SMR important, 4 voix pour un SMR modéré, 9 voix pour un SMR faible. Nous avons 16 voix pour une ASMR V et 3 voix pour une ASMR IV. C'est donc un SMR faible et une ASMR V.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Je pense qu'il vous faut le temps pour le rédiger. Nous ne l'adoptons pas sur table.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Oui, nous allons prendre le temps de rédaction pour cet avis.