



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 décembre 2023

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. Audition inscription (CT) : ELFABRIO (pegunigalsidase alfa) (CT-20442) - CHIESI SAS

M. le P^r COCHAT, Président.- On a une audition. On va faire rentrer les gens du laboratoire CHIESI. On va rediscuter du dossier ELFABRIO qui va d'abord nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, vous aurez 15 minutes pour faire votre présentation avec un timing précis. Ensuite, on aura 10 minutes de discussion avec un timing précis.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Nous recevons en audition le laboratoire CHIESI pour la demande d'inscription de la spécialité ELFABRIO, pegunigalsidase alfa, solution individuelle pour perfusion sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication traitement enzymatique substitutif au long cours chez les patients adultes présentant une maladie de Fabry (déficit en alpha-galactosidase) dont le diagnostic a été confirmé.

Pour rappel, la commission a octroyé, lors de l'examen du dossier le 8 novembre 2023, un SMR insuffisant dans cette indication. Pour son audition, le laboratoire maintient ses revendications, soit un SMR important, pas d'ISP, une ASMR, dans la prise en charge comparativement aux traitements existants.

Les précédentes conclusions de la CT avaient été motivées par :

- Les résultats de l'étude BALANCE ayant démontré la non-infériorité qui était initialement une étude de supériorité d'ELFABRIO versus l'agalsidase bêta à 24 mois en analyse finale, et pas à 12 mois sur l'analyse intermédiaire chez les patients prétraités par l'agalsidase bêta avec une limite de non-infériorité discutable et sans bras placebo, ce qui limite l'interprétation des résultats.
- L'incertitude sur l'efficacité ne permet pas d'exclure une perte de chance pour les patients sans aucun autre avantage apporté, notamment en termes de tolérance ou de commodité d'emploi par ELFABRIO, pegunigalsidase alpha, par rapport aux autres traitements disponibles.
- Les résultats de l'étude BRIDGE non comparative réalisée sur un faible effectif de patients et une durée plus courte (12 mois) que l'étude BALANCE ne permet pas de lever le doute sur l'efficacité d'ELFABRIO.
- Des comparaisons indirectes non exploitables car comportant de nombreuses mythes méthodologiques.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. On vous passe la parole.

M. BERNARD.- Merci beaucoup. Nous avons une présentation pour cette audition. Monsieur le Président, Messieurs les vice-présidents, Mesdames et Messieurs, je suis Neil Bernard, Directeur de l'accès au marché du laboratoire CHIESI France. Cette audition doit nous

permettre de revenir sur la spécialité ELFABRIO. Pour ce faire, nous bénéficions aujourd'hui de l'éclairage et de l'expertise clinique du Docteur Lidove, chef de médecine interne CH des Diaconesses à Paris et coordinateur du Centre de référence constitutif des maladies lysosomales. Le Docteur Lidove évoquera la pertinence clinique d'ELFABRIO, sa place dans la stratégie thérapeutique et les attentes de la communauté médicale vis-à-vis de ce traitement. Je suis également accompagné du Docteur Christine Contré, Directrice médicale de CHIESI France et de Camille Béhier, responsable de l'accès au marché.

La maladie de Fabry est une maladie rare. C'est une maladie chronique sévère dont la population cible compte un maximum de 650 patients en France. Compte tenu de l'ensemble des défis relatifs à ce type de pathologie, ELFABRIO a fait l'objet d'un plan de développement qui a été validé par les autorités européennes avec un rapport bénéfice-risque jugé favorable, une efficacité et une tolérance comparables aux enzymothérapies actuellement disponibles. La mise à disposition et le remboursement de cette spécialité apporteront une solution complémentaire à l'ensemble des patients atteints de la maladie de Fabry et éligibles à une enzymothérapie substitutive dans un contexte essentiel, nous y reviendrons, de sécurisation de l'offre de soins.

À la lumière des différents éléments qui vous seront exposés, nous sollicitons un service médical rendu important pour cette spécialité. Je passe la parole au Docteur Christine Contré qui va aborder plus précisément le plan de développement clinique mis en œuvre pour ELFABRIO.

M^{me} le D^r CONTRÉ.- Bonjour Mesdames et Messieurs. Pour revenir sur le plan de développement clinique, il s'est appuyé sur les résultats positifs d'une étude de phase I/II réalisée chez 18 patients, avec un suivi à 5 ans pour 10 d'entre eux. Cette étude de détermination de doses a permis de montrer que le traitement par Pélunic Alcidas alpha réduisait le nombre d'inclusions de globotriaosylcéramide ou Gb3 et au niveau des capillaires péricapillaires rénaux, qui est un signe spécifique de la maladie de Fabry, comme vous pouvez le voir sur les résultats du score de Bliss à 6 mois présenté sur la slide. Cet effet pharmacodynamique observé sur le tissu rénal démontre l'efficacité de la substitution enzymatique par pegunigalsidase alpha puisque l'on sait que ces inclusions de Gb3 ne régressent pas spontanément.

L'étude de phase I/II a permis de conclure à l'efficacité d'ELFABRIO dans la maladie de Fabry. C'est une conclusion que l'on retrouve dans le rapport du CHMP et a conduit le laboratoire à poursuivre le développement clinique avec des études de phase III.

Si l'on regarde les études de phase III, plus de 100 patients ont été inclus dans ces études, ce qui représente un nombre important de malades dans une maladie rare. Deux études pivots soutiennent la demande de remboursement actuelle. Tout d'abord, l'étude BRIDGE, une étude de switch réalisée chez 22 patients préalablement traités par agalsidase alpha. Cette étude a montré une stabilisation de la fonction rénale à un an.

La deuxième étude, l'étude BALANCE, est une étude randomisée en double aveugle de comparaison directe entre ELFABRIO et l'enzymothérapie substitutive de référence, agalsidase bêta. Cette étude a inclus 78 patients. Dans cette étude BALANCE, la non-infériorité a été démontrée d'ELFABRIO par rapport à agalsidase bêta sur un critère cliniquement

pertinent, le débit de filtration glomérulaire à 24 mois comme l'a noté la Commission de Transparence.

Le plan de développement clinique est toujours en cours puisque le laboratoire s'est engagé à continuer à générer des données, tout d'abord avec une étude d'extension à long terme qui inclut les patients des études de phase III BRIDGE et BALANCE et les patients de l'étude de phase I/II.

Une troisième étude de phase trois est également en cours, l'étude BRIGHT. Cette étude a pour objectif d'évaluer la tolérance et l'efficacité d'ELFABRIO administrée toutes les quatre semaines. Par ailleurs, un engagement a été pris auprès de l'EMA dans le cadre d'un plan d'investigation pédiatrique pour évaluer la tolérance et l'efficacité d'ELFABRIO chez les enfants à partir de deux ans.

Enfin, on aimerait ajouter qu'une étude de phase IV observationnelle française est d'ores et déjà planifiée. L'objectif est d'inclure 35 patients avec un suivi à deux ans. Cela permettra de collecter des données en vie réelle, notamment des données de qualité de vie. J'ajoute que le protocole de cette étude a été validé avec un comité scientifique dont fait partie le Docteur Lidove à qui je vais passer la parole.

M. le D^r LIDOVE. - Monsieur le Président, mes chers collègues, Mesdames et Messieurs, je me présente brièvement à vous, Docteur Lidove, chef de service de médecine interne et responsable d'un des six centres de référence nationaux pour traiter les patients avec des maladies lysosomales. Je suis chef de service et responsable de ce centre depuis 2005. Mes liens d'intérêts sont des collaborations scientifiques et des billets d'avion avec trois laboratoires pharmaceutiques commercialisant des traitements spécifiques dans la maladie de Fabry.

Avant de vous présenter brièvement les résultats de l'étude BALANCE, je souhaite repositionner quelques éléments de contexte concernant la maladie de Fabry. Il s'agit d'une maladie systémique grave multi-organes avec des patients qui malheureusement se dégradent malgré les traitements et une hétérogénéité des patients. Il y a un phénotype classique avec une atteinte multi-organes et des patients avec un phénotype cardiaque prédominant.

L'errance diagnostique est majeure puisque le diagnostic est fait en moyenne en France à 30 ans chez l'homme et 35 ans chez la femme. L'espérance de vie est de 58 ans pour les hommes et 75 ans pour les femmes. En synthèse, une hétérogénéité clinique et un besoin médical partiellement couvert par les alternatives thérapeutiques spécifiques actuellement existantes.

Je souhaite préciser les critères d'inclusion de l'étude BALANCE de manière succincte, ainsi que l'intérêt que je vois à cette étude en tant que clinicien. Il s'agit d'une étude comparative versus traitement de référence le plus prescrit en France, à savoir l'agalsidase bêta. La randomisation a été stratifiée sur le taux de protéinurie et le suivi a été de 24 mois en double aveugle. Ce que je note dans cette étude, c'est déjà qu'elle a inclut 78 patients et patientes et que l'inclusion était par définition avec des patients et patientes ayant une pente annualisée de déclin du débit de filtration glomérulaire estimé de plus de 2 mL/mn par an. Le DFGe estimé était conduit dans cette population entre 40 et 120 mL/min. Le critère de sévérité était le rein

qui en fait un critère cliniquement pertinent.

Cette diapositive traduit l'efficacité avec une pertinence clinique des résultats. -7 mL de DFGe estimés en rétrospectif sur au maximum 18 mois avant l'inclusion des malades sur des mesures non centralisées. Ensuite, les patients ont été suivis de façon prospective. Cette différence a déjà été notée dans des travaux précédents. J'insiste sur la non-infériorité de l'agalsidase alpha versus l'agalsidase bêta à 24 mois, comme l'illustre le schéma avec pegunigalsidase alpha en rouge et l'agalsidase bêta en bleu avec un suivi de deux ans. Les données à 24 mois répondent à la stabilisation de la fonction rénale en termes d'objectifs.

Je souhaite préciser un certain nombre de données concernant la tolérance. La tolérance note globalement un taux d'effets secondaires comparables avec un profil équivalent aux enzymothérapies actuellement disponibles. Trois éléments retiennent notre attention en tant que cliniciens. Le premier élément est qu'il y a un pourcentage de patients ayant une réaction à la perfusion d'environ un tiers des patients. Je note toutefois que les patients traités par pegunigalsidase alpha ont eu moins de réactions chacun d'entre eux versus l'agalsidase bêta. Je note en deuxième point qu'il y a moins d'anticorps neutralisants chez les patients traités par pegunigalsidase alpha. Enfin, je note moins de recours à la prémédication. L'aspect pelliculé de la molécule est peut-être associé à ce bon profil de tolérance.

Je souhaite ici noter qu'ELFABRIO est une forme pégylée de son principe actif avec des spécificités pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Vous voyez à gauche les demi-vies des deux enzymothérapies actuellement disponibles. La pégylation permet d'avoir une demi-vie plasmatique de 80 heures. Je souhaite également noter qu'en 2009, il y a eu une rupture de traitement en raison d'une contamination d'une unité de production avec des patients qui pour certains d'entre eux ont dû arrêter leur traitement ou diminuer leur dose de traitement ou avoir un switch vers une autre thérapeutique. Cette problématique a duré trois ans.

La pegunigalsidase alpha représente un nouveau traitement attendu par la communauté médicale et les patients atteints de maladies de Fabry. À titre personnel, si j'avais à switcher un malade traité antérieurement par l'agalsidase bêta, je choisirais la pegunigalsidase alpha au vu des résultats à deux ans montrant l'équivalence en termes de fonctions rénales entre l'agalsidase bêta et pegunigalsidase alpha, confère l'étude BALANCE dont on vient de parler précédemment.

En conclusion, je suis médecin dans un centre de référence. Je prends en charge actuellement plus de 100 patients et patientes avec maladie de Fabry. Mon expérience en vie réelle est que l'étude BALANCE est à ce jour la seule ayant démontré une efficacité rénale similaire à l'agalsidase bêta au terme de 24 mois de suivi. Les patients avec maladie de Fabry nouvellement peuvent être traités soit par les deux enzymothérapies disponibles, soit, pour environ un tiers d'entre eux, par une molécule chaperon orale avec une mutation faux sens. La population éligible à ELFABRIO ou pegunigalsidase alpha est identique à celle des autres enzymothérapies. Au cours des réunions de concertation pluridisciplinaire que nous faisons tous les mois au niveau national, je vois ce traitement potentiellement pour des patients naïfs avec besoin d'une enzymothérapie. Certains ont actuellement des durées de perfusion de 6 à 8 heures avec une mauvaise tolérance. On a aussi des patients qui ont un effet fin de dose avec par exemple des malades qui récupèrent des douleurs des extrémités à J10, J12 avant la perfusion d'après, ou qui ont des troubles de la sudation en fin de dose. Je vois un potentiel

impact sur la qualité de vie de ce nouveau traitement.

M. BERNARD.- Merci Docteur Lidove. Comme vous venez de l'entendre, il y a un intérêt et un besoin pour une alternative thérapeutique complémentaire dans l'arsenal des traitements disponibles pour cette maladie rare et sévère. ELFABRIO est un traitement qui a démontré une efficacité équivalente à celle des autres enzymothérapies, particulièrement versus l'agalsidase bêta à 24 mois au travers d'une étude comparative randomisée conduite en double aveugle et contrôlée versus un comparateur actif. Le profil de tolérance à long terme est comparable à celui des enzymothérapies actuellement disponibles avec une spécificité relative à la pégylation de cette molécule. ELFABRIO est un traitement destiné à la prise en charge des patients naïfs ou ayant déjà été traités, au même titre que les traitements enzymatiques actuellement disponibles. Il apporte enfin une alternative complémentaire qui permettra de sécuriser l'accès au traitement des patients français atteints d'une maladie de Fabry.

Compte tenu de l'ensemble de ces éléments, nous sollicitons un niveau de service médical rendu important dans l'indication de l'AMM, qui est comparable aux alternatives thérapeutiques disponibles et qui sera indispensable à une initiation du traitement à l'hôpital. Au regard également de la non-infériorité démontrée à 24 mois, nous ne sollicitons pas d'amélioration du service médical rendu.

Nous vous remercions pour votre attention et nous sommes à votre disposition pour les questions que vous pourriez avoir.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci beaucoup, notamment pour le respect du temps. Nous avons une question de Patrick Niaudet.

M. le D^r NIAUDET.- Je voulais vous poser une question. Dans l'étude BALANCE, les patients des deux bras recevaient tous de l'agalsidase bêta et présentaient une progression assez rapide de la maladie, en particulier ceux qui ont été randomisés dans le groupe de poursuivre l'agalsidase bêta, la pente moyenne était de 7, mL/mn. Comment vous expliquez qu'en poursuivant le même traitement par l'agalsidase bêta, la pente médiane de DFGe à la semaine 104 soit passée à -2,16 mL/min ? C'est la première remarque.

La deuxième, la proportion de femmes et de 44,2 % dans le groupe ELFABRIO et 28 % dans le groupe agalsidase bêta. Quand on sait que la maladie est beaucoup plus sévère chez les hommes que chez les femmes, nous aimerions disposer des résultats en fonction du sexe.

M. le D^r LIDOVE.- Je peux répondre au -7 versus -2 qui est troublant. Je pense qu'il s'agit d'un problème d'évaluation de la fonction rénale qui a été faite avant randomisation sur du rétrospectif avec des données qui étaient au maximum sur 18 mois. L'évaluation faite après est plutôt à -2 et comparative entre les deux groupes. Je suis d'accord avec vous que le -7 qui se transforme en -2 est troublant. J'ajoute que dans l'étude BRIDGE que l'on a présentée, on a aussi, chez les malades traités par agalsidase alpha avant switch, -4 qui se transforment en -2. Je ne pense pas que la fonction rénale d'un patient puisse se transformer de -7 à -2. Je pense que c'est un problème d'évaluation antérieure versus évaluation prospective. C'est ma vision en tant que clinicien.

On a déjà eu des études, en particulier en 2015, on peut regarder une slide que l'on avait préparée en back-up, qui montrent que la clé de la prise en charge des patients Fabry est le diagnostic précoce. Dans ce papier un peu compliqué en première approche, le chiffre zéro sur les ordonnées montre une fonction rénale qui ne bouge pas. Dans les trois études avec des barres noires, Branton, Schwarting et West, les patients ont un déclin de la fonction rénale entre -12 et -5 mL, de façon très élevée. À ce rythme-là, les malades vont aller en insuffisance rénale chronique terminale rapidement.

En revanche, dans les trois études du haut qui sont agalsidase alpha West et agalsidase bêta Breuning et Germain, en fonction de la base line, avec moins de 1gr ou plus de 1 gr de protéinurie, c'est-à-dire un stade de glomérulosclérose plus ou moins avancé, quand on est au-dessus de 1 gr de protéinurie, les résultats ne sont pas très différents des cohortes de patients non traités. En revanche, à moins de 1gr de protéinurie et en général avec un DFGe estimé > 60 mL/min, les fonctions rénales sont entre -1 et -2, donc on est à peu près à des chiffres équivalents à ce que l'on a vu dans l'étude BALANCE. La clé est le diagnostic précoce.

Pour revenir à l'efficacité comparable à deux ans, les analyses de sensibilité confirment les résultats sur le critère principal de l'étude hommes versus femmes, jusqu'à -1,98 et -1,47. Je rappelle que les malades avaient été stratifiés sur leur degré de protéinurie. Là où vous avez entièrement raison, c'est que les femmes ont un phénotype moins sévère que les hommes, mais certaines femmes évoluent vers la dialyse et l'insuffisance chronique terminale. En tant que technicien, cela me paraît pertinent que de stratifier les malades en fonction du degré d'insuffisance rénale. L'analyse post-doc sur le genre permet de maintenir cette efficacité dans l'étude BALANCE.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Jean-Claude Daubert.

M. le P^r DAUBERT. - Je voudrais revenir à l'étude pivot et l'étude BALANCE et les critères de jugement qui sont essentiellement, voire exclusivement rénaux. Vous nous avez montré les données démographiques dans la population avec un âge médian assez élevé de 47 ans, un âge où l'atteinte multi-organes est la règle, y compris celle qui va conditionner le pronostic *in fine* qui est l'atteinte cardiaque. J'ai été surpris de ne pas voir de critères de jugement plus robustes évaluant cette atteinte multi-organes en dehors de l'atteinte rénale.

M^{me} le D^r CONTRE. - Je vous remercie pour cette question. En effet, comme vous l'avez noté, dans nos études de phase III, le critère d'évaluation principal est le début de filtration glomérulaire qui constitue – je laisserai le Docteur Lidove compléter – un critère majeur d'aggravation de la maladie de Fabry. En effet, le critère cardiaque est aussi important. C'était un critère secondaire dans nos études. Malheureusement, l'épidémie de Covid a rendu la réalisation des évaluations cardiaques un petit peu compliquées. Néanmoins, certains patients ont pu bénéficier de ces évaluations, des analyses descriptives ont donc été réalisées qui montrent des résultats comparables sur un nombre faible de patients dans les deux bras.

Docteur Lidove, si vous souhaitez compléter sur la pertinence du critère clinique.

M. le D^r LIDOVE. - La fonction rénale est le critère clinique qui me semble plus pertinent. Il s'agit d'une variable continue que ce soit sur la créatinine ou le taux de protéinurie. On peut suivre le patient de façon régulière. Les données cardiaques et sur le système nerveux central

sont plutôt binaires. Soit je fais un BAV III, soit je fais un AVC. Si on veut regarder et si on veut évaluer une population avec maladie de Fabry et voir l'évaluation thérapeutique, il faut inclure beaucoup de malades parce qu'il y a peu d'évènements. Je rappelle qu'environ 10 % des patients avec une maladie de Fabry feront un ou plusieurs AVC et les atteintes cardiaques sont parfois tardives.

Effectivement, l'âge médian, vous l'avez dit, 47 ans, je pense que dans cette population, il faut voir qu'il y a deux tiers de formes classiques de maladie de Fabry et un tiers de formes cardiaques prédominantes. L'évaluation cardiaque sur des données descriptives et des statistiques descriptives qui ne sont pas optimisées, je rappelle que c'était la période Covid avec une difficulté d'évaluer, on l'a aussi vu dans notre pratique quotidienne, c'était plus difficile de faire des évaluations régulières de nos patients, je suis d'accord qu'il faudra à l'avenir renforcer ces données cardiaques.

M^{me} le D^r CONTRÉ. - Je vais me permettre d'ajouter que dans l'étude d'extension à long terme, nous allons continuer de collecter des données cardiaques. Nous espérons confirmer cet effet comparable dans les deux bras avec les deux molécules à long terme.

M. le P^r COCHAT, Président. - Merci. Corinne Alberti.

M^{me} le P^r ALBERTI, pour la HAS. - Bonjour. J'aurais souhaité vous interroger sur le choix de la marge de non-infériorité. Cette évolution entre l'hypothèse initiale qui était plutôt sur une supériorité de 1,1 mL/min et la surface corporelle, qui ensuite se transforme en une marge de non-infériorité de -3 mL, sur la pertinence, notamment par rapport au traitement de référence l'agalsidase bêta, où cette marge a été critiquée sur le fait que la différence entre le placebo et cette molécule de référence pouvait comprendre ces 3 mL/min dans l'intervalle de confiance. On se retrouve dans une situation où on pourrait accepter une non-infériorité du pegunigalsidase par rapport à l'agalsidase, mais qui ne soit pas supérieur à un placebo du fait de ce chevauchement de ces intervalles. Comment justifier ce choix de -3 mL sans avoir la référence, la comparaison par rapport à l'agalsidase ?

M^{me} BEHIER. - Pour revenir à la fixation de la marge de non-infériorité, celle-ci a été fixée initialement sur des données de la littérature progressive qui montrait la détérioration progressive de la fonction rénale chez les patients non traités qui pouvaient aller jusqu'à -12 mL/min et par an. Elle s'est aussi renforcée sur un consensus d'experts qui a statué que l'objectif de stabilisation de la fonction rénale pouvait être apprécié avec un débit de filtration glomérulaire supérieur à -3 mL/min.

Je vais laisser le Docteur Lidove compléter sur la pertinence clinique, ainsi que sur les effets que vous avez mentionnés.

M. le D^r LIDOVE. - Deux arguments de réponse. Le premier argument de réponse, le -3 mL/min est plutôt un consensus des experts qui consiste à dire qu'un patient Fabry qui va dégrader sa fonction rénale plus que -3 mL/min par an va aboutir en dialyse et en insuffisance rénale chronique terminale. Bien entendu, tout cela est très fonction du moment où on prend le patient. Si on prend le patient à 60 ans avec une clairance à -3 mL/min de protéinurie massive, les dés sont jetés et malheureusement, on ne saura pas faire machine arrière.

Je prends un exemple dans la littérature qui concerne l'agalsidase alpha. Cela a été publié dans le JAFC en 2007 par Raphaël Schiffmann et collaborateurs sur une population de 41 patients, 11 avaient un déclin du DFG supérieur à 5 mL/min de clairance. L'attitude de Raphaël Schiffmann et collaborateurs a été de faire une perfusion toutes les semaines, de doubler la dose. Chez ces malades qui étaient à -8 en moyenne, seulement quelques-uns d'entre eux ont pu être restaurés avec une pente qui s'est modifiée. Cela veut dire que même si l'on augmente la dose de l'agalsidase alfa qui, encore une fois, n'est pas le meilleur comparateur aujourd'hui, on ne peut pas restaurer.

J'insiste sur le fait qu'à ce jour, l'étude BALANCE avec le -7 versus -3 qui est questionnant, il faut être *low profile* par rapport à ça, je pense, en tant que clinicien, qu'on ne peut que l'être, c'est la meilleure étude à ce jour que l'on ait en termes de comparatif d'un traitement versus le traitement de référence. Même si on est sur une maladie rare, il paraît relativement difficile de faire un traitement versus placebo parce que, éthiquement, on a un traitement qui stabilise la fonction rénale associée à des traitements néphroprotection et autres. Le mode standard du traitement, c'est une enzymothérapie et/ou une molécule chaperon pour les malades éligibles. On ne peut pas aujourd'hui faire une étude contre placebo surtout sur une période de deux ans. L'étude BALANCE est ce que l'on a de mieux. Rappelons nous aussi que les études pivot de l'agalsidase alpha et l'agalsidase bêta ont inclus moins de patients avec une durée de suivi moins longue.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Merci pour votre présentation et vos réponses à nos questions. Le temps est terminé. On a bien entendu vos arguments et on vous souhaite une bonne journée. Merci.

Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ? Serge.

M. le D^r KOUZAN.- Je me pose la question de savoir, par-delà les interrogations statistiques et le fait qu'ils sont passés de supériorité à non-infériorité, la marge de non-infériorité est discutable, qu'est-ce qui différencie fondamentalement cette molécule des deux autres disponibles ? Sachant que s'il y en a une de plus, peut-être que dans un contexte de pénurie éventuelle, cela peut être intéressant.

M. le P^r COCHAT, Président.- À la base, il me semble que ce qui différencie fondamentalement, c'est la pégylation, mais ils n'ont pas démontré la supériorité en termes de durée d'action qui pourrait être en lien avec cette pégylation. C'est vrai que j'ai été surpris. Je voulais leur poser la question quelle était la raison qui avait motivé ce produit. Pour moi, je ne vois que la pégylation qui est en soi astucieuse, mais ils n'ont pas démontré de bénéfice de cette pégylation.

M. le D^r KOUZAN.- On a donné un SMRI, j'ai du mal à me rappeler quelle était la motivation du SMRI. Est-ce que c'était en rapport avec la marge de non-infériorité qui incluait le placebo ?

M. le P^r COCHAT, Président.- C'était principalement cela.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Il y avait deux choses. Il y avait fait que c'était un objectif de passer d'une supériorité de +1,5 à une infériorité de -3 en cours d'essai. Cela pose question. Le fait qu'il n'y ait pas d'avantages démontrés sur rien. Dans un essai de non-infériorité, si tu

perds sur quelque chose, tu attends un bénéfice sur autre chose. Et là, ce n'est pas démontré. Sur un plan statistique, Corinne l'a dit, le choix de la marge était bizarre. Je n'ai pas trouvé dans le dossier l'analyse en per-protocole alors que l'analyse en intention de traiter favorise la démonstration d'une non-infériorité.

En plus, c'est ce que je voulais leur dire, ils ont fait une régression quantile sur des pentes pour mesurer l'effet sur la médiane, mais quand on fait une régression quantile, généralement, on regarde l'effet sur d'autres quantiles, pas simplement sur la médiane, pour conforter ce résultat.

Et là, on n'a rien, d'autant plus que dans leur publication, les pentes sont parfois établies par patient sur deux points. Effectivement, on perd beaucoup d'informations évolutives sur le déclin de la fonction rénale au cours du temps puisque toutes les données individuelles sont capturées par une seule valeur, en supposant que c'est linéaire. Je trouve que cela fait beaucoup de choses sur un plan de méthode pour ne pas convaincre sur cette non-infériorité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Hugues.

M. le D^r BLONDON.- J'ai une interrogation sur la pégylation. À partir du moment où la pégylation manifestement n'apporte pas de bénéfice en termes d'efficacité, on peut s'interroger en revanche sur le risque d'accumulation au long cours. Je me souviens qu'il y a quelques années, on en avait discuté pour les traitements au long cours avec les risques d'accumulation, notamment au niveau cérébral ou je ne sais plus à quel niveau, je crois que cela avait été observé chez les singes. Je pense qu'il doit y avoir un point d'attention. Le laboratoire, si jamais on prenait ce médicament, devrait démontrer sur des études au long cours qu'il n'y a pas de risque lié à cette pégylation.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je suis de ton avis. Michel, tu veux intervenir là-dessus ?

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- C'était dans des études de pégylation des produits pour l'hémostase, où on avait parlé de dépôts éventuels dans les plexus choroïdes, qui avaient été démontrés chez les singes, et pour lesquels on n'avait pas observé de complications particulières chez l'homme.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le risque théorique existe, tu as raison, surtout dans des traitements très prolongés. On n'a probablement pas le recul suffisant actuellement sur la pégylation en soi. Ce n'était pas le seul argument, mais il s'ajoute, surtout que le bénéfice de cette pégylation n'est pas démontré, comme je l'ai dit tout à l'heure.

Je propose qu'on se prononce sur le maintien ou pas de notre avis qui était un SMRI.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- Vous étiez 22 votants. Vous êtes 21 pour le maintien de l'avis et 1 voix contre.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.