



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 25 octobre 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. ELFABRIO - Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons démarrer avec ELFABRIO. Nous faisons entrer le Professeur Loïc Vaillant comme expert.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Vaillant en situation de conflit d'intérêts.

(Le Pr Loïc Vaillant rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Professeur Vaillant, merci beaucoup de vous joindre à nous. Vous n'êtes peut-être pas familier avec la commission de la transparence. Le dossier ELFABRIO va nous être présenté par le chef de projet. Ensuite, nous vous laisserons la parole pour cinq à dix minutes, puis à Corine Alberti, qui discutera les aspects méthodologiques pour cinq à dix minutes aussi. C'est important que nous puissions garder du temps d'échange.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Aujourd'hui, vous examinez la spécialité ELFABRIO, pegunigalsidase alfa 2 milligrammes par millilitre en solution à diluer pour perfusion dans le cadre de sa demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans le 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.

Cette demande fait suite à l'obtention d'une AMM centralisée datant du 4 mai 2023. Pour cette demande, le laboratoire sollicite un SMR important, une ASMR de niveau V dans la prise en charge comparativement aux autres traitements existants, et ne revendique pas d'ISP.

Je vais rapidement aborder la pathologie et les traitements, mais je laisserai le Professeur Vaillant développer ce point plus tard. La maladie de Fabry est une maladie grave, héréditaire, de transmission récessive à l'X. Elle est due à un déficit en alpha-galactosidase. Il existe actuellement deux approches thérapeutiques spécifiques dans la maladie de Fabry. Il y a la thérapie enzymatique substitutive où l'on retrouve le REPLAGAL (agalsidase alfa) et le FABRAZYME (agalsidase bêta), qui sont des traitements de première intention. Ensuite, on a une molécule dite chaperon, à base de migalastat, GALAFOLD, qui peut être proposée en alternative à ces thérapies enzymatiques.

Cette demande repose essentiellement sur une étude de phase 3, l'étude BALANCE, qui est une étude randomisée, en double aveugle, de non-infériorité versus agalsidase bêta, après 24 mois de traitement chez 78 patients adultes, tous précédemment traités par agalsidase bêta. Le laboratoire a réussi à négocier pour que son analyse finale à 24 mois passe d'une analyse de supériorité à une analyse de non-infériorité. La marge de non-infériorité prévue dans l'analyse intermédiaire a donc été utilisée pour l'analyse finale. Le nombre de sujets n'a pas été modifié et un calcul de puissance a été réalisé montrant qu'avec l'effectif prévu, la puissance serait d'au moins 90 % pour démontrer la non-infériorité avec les hypothèses établies à l'analyse intermédiaire. C'est une étude qui a été vivement critiquée dans l'EPAR.

Dans l'analyse intermédiaire à 1 an, la non-infériorité n'avait pas été démontrée.

Je vais faire un focus sur l'analyse finale. Il a été mis en évidence une non-infériorité de la pegunigalsidase alfa par rapport à l'agalsidase bêta en termes de différence des pentes (variation annualisée) médianes du DFG_e à la semaine 104, la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % étant supérieure à la marge de non-infériorité préspecifiée de -3 millilitres par minute par 1,73 mètre carré par an.

Je vous ai mis les résultats sur la population per protocole, à savoir -2,32 millilitres par minute versus -2,35 pour le groupe agalsidase bêta. On a donc une différence de -0,118.

Les critères de jugement secondaires étaient non hiérarchisés et ne seront pas décrits. Concernant la tolérance, on retrouve l'étude de phase 3, BRIDGE, qui est non comparative, multicentrique, d'une durée de 12 mois. Elle a été réalisée chez 22 patients adultes précédemment traités par l'agalsidase alfa et elle avait pour objectif principal l'évaluation de la tolérance de la pegunigalsidase alfa à la dose de 1 milligramme par kilogramme toutes les 2 semaines.

Les effets indésirables étaient des rhinopharyngites chez 31,8 % des patients, des céphalées chez 22,7 %, de la dyspnée chez 13,6 %. On retrouvait aussi des réactions d'hypersensibilité de type I à l'injection. Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des hypersensibilités, agitations, céphalées, vertiges, nausées, douleurs, diarrhées, rashes, prurits, arthralgies, douleurs neuromusculaires, asthénies. Bien sûr, on retrouve la réaction à la perfusion.

Dans le PGR, il y a un risque de réaction d'hypersensibilité à la perfusion qui a été considéré comme important et un risque potentiel sur le risque d'erreur médicamenteuse dans le cadre des perfusions à domicile. La qualité de vie a été analysée dans l'étude principale, l'étude BALANCE, dans des analyses exploratoires à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L. Les scores de qualité de vie ont été comparables. Néanmoins, on ne peut pas conclure compte tenu du caractère exploratoire.

Les points de discussion de ce dossier ont été :

- la modification du type d'analyse de l'étude, passant d'une étude de supériorité à une étude de non-infériorité, rendant impossible ou très compliquée l'interprétation des résultats, et selon l'EPAR la méthodologie de l'étude ne permet pas de démontrer la non-infériorité de la pegunigalsidase alfa versus agalsidase bêta ;
- l'impact du pré-traitement de tous les patients par agalsidase bêta sur l'interprétation des résultats ;
- l'absence du groupe contrôle et de la définition des variables au niveau de l'étude BRIDGE ;
- le faible effectif des études, qui peut être justifié par le caractère rare de la maladie de Fabry ;
- le fait qu'ELFABRIO ne s'adresse qu'aux adultes, contrairement aux autres thérapies enzymatiques substitutives et au migalastat.

Je laisse à présent la parole à notre expert, le Professeur Vaillant, qui va nous présenter la pathologie, les traitements et les principaux points de discussion de ce dossier puis au

Professeur Alberti pour développer son rapport sur la comparaison indirecte et sur l'étude BALANCE.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je m'excuse, j'ai oublié de dire que pour les experts, nous avons sollicité Patrick Niaudet, qui est interne à la commission, parce que nous voulions aussi une expertise néphrologique que Patrick Niaudet a accepté un peu de nous faire à la dernière minute. Ce seront donc Monsieur Vaillant, Monsieur Niaudet puis Madame Alberti.

M. le Pr VAILLANT.- La maladie de Fabry est une maladie héréditaire du trouble des sphingolipides. C'est une maladie liée à l'X, de transmission récessive, et due à un déficit en alpha-galactosidase A.

Sa fréquence est assez difficile à estimer. On estime classiquement qu'elle est entre 1 pour 10 000 et 1 pour 55 000 naissances masculines. On travaille en naissances masculines dans ce type de maladie. Elle est peut-être plus fréquente. Une étude italienne avait montré qu'elle était beaucoup plus fréquente, entre 1 pour 5 000 et 1 pour 10 000, mais on reste sur 1 pour 10 000 à 1 pour 55 000 classiquement. Il faut savoir que les femmes porteuses hétérozygotes peuvent être symptomatiques et sont donc amenées à être traitées pour un certain nombre d'entre elles également.

Cette sphingolipidose est une maladie qui entraîne des conséquences multisystémiques qui peuvent être à la fois graves et invalidantes. Cela met en jeu le pronostic vital. Il faut savoir que tous les symptômes sont liés directement à la surcharge tissulaire en céramide, liée à ce déficit en alpha-galactosidase, notamment le Gb3.

Le diagnostic est maintenant assez facile puisqu'on peut faire le dosage de l'activité de l'alpha-galactosidase leucocytaire qui est effondrée chez les hommes atteints et nettement abaissée chez la plupart des femmes hétérozygotes. C'est un peu plus compliqué chez les femmes pour décider d'un traitement en fonction du simple dosage de l'activité de l'alpha-galactosidase. On peut également mesurer l'élimination urinaire et les taux sériques de Gb3, mais le diagnostic repose sur le dosage de l'activité de l'enzyme.

C'est une maladie handicapante, qui débute classiquement à l'adolescence, habituellement par les lésions cutanées, des angiokératomes, donc des petits angiomes, un peu comme des taches rubis, mais kératosiques, râpeux à la palpation, avec une topographie le plus souvent dite « en cône », c'est-à-dire les fesses, le haut du dos et les faces postérieures des cuisses. En fait, cela peut être tout à fait ubiquitaire.

Toujours dans les phases les plus précoces, ce sont également des paresthésies ou des douleurs des extrémités. Ce sont d'ailleurs le plus souvent des douleurs qui sont franchement handicapantes. Il y a également une hypohidrose, donc une diminution de la sueur, à l'origine d'une intolérance à la chaleur et à l'effort puisque dans la régulation thermique, on a besoin de pouvoir avoir une sudation efficace.

Les douleurs neurologiques sont également possibles en dehors des douleurs acrales dont je vous ai parlé. On ne parle souvent pas des douleurs digestives, mais elles sont assez fréquentes, avec un sentiment d'avoir trop mangé et des douleurs. Il peut y avoir également une atteinte cochléovestibulaire, donc avec des vertiges et une hypoacousie.

L'aggravation de l'histoire naturelle de la maladie, qu'on a connue avant l'enzymothérapie substitutive, c'était des décès précoces dès l'âge de 40 ans, qui survenaient soit par insuffisance rénale chronique — les complications rénales étant dans les plus fréquentes — soit par des morts subites liées à des troubles du rythme ou bien à une insuffisance cardiaque liée à une cardiomyopathie avec une hypertrophie ventriculaire gauche, et des accidents vasculaires cérébraux, soit transitoires soit définitifs, qui étaient donc responsables des décès précoces et d'une morbidité importante.

Quelle est la stratégie thérapeutique actuelle ? Depuis le début des années 2000, on a des enzymothérapies de substitution qu'on a commencé à utiliser. Il s'avère qu'à la fois c'est efficace pour la durée de survie, qui était classiquement diminuée de 10 ans dans l'histoire naturelle de la maladie, et efficace pour retarder ou empêcher l'arrivée des complications graves d'insuffisance rénale chronique et des troubles du rythme cardiaque. On est un peu moins sûr que cela ait une réelle efficacité sur les accidents vasculaires cérébraux. Du moins, il n'y a pas d'étude bien faite là-dessus, même si on a l'impression qu'ils sont moins fréquents.

D'où l'idée de traiter par enzymothérapie de façon précoce. Jusqu'on sait que c'est la surcharge tissulaire qui est responsable des complications et que pour empêcher cette surcharge tissulaire, il faut intervenir précocement.

Classiquement, un peu partout en Europe, et c'est le cas du PNDS français, on traite tous les hommes qui ont une absence d'activité enzymatique à partir de l'âge de 18 ans, donc à l'âge adulte, même en l'absence de symptômes. Évidemment, on peut être amené à traiter des enfants s'ils sont symptomatiques auparavant, et on traite les femmes avec des décisions qui sont en général prises dans le cadre des centres de référence, selon le profil d'inactivation du chromosome X, et on tient compte de l'âge, du contexte clinique et paraclinique ainsi que des antécédents familiaux, puisqu'on sait que les mutations sont assez variées dans la maladie de Fabry et que selon les familles, les profils symptomatiques sont différents.

Quels sont les traitements que nous avons à notre disposition ? Nous avons deux enzymes, l'agalsidase bêta, avec lequel a été comparé ELFABRIO, et l'agalsidase alfa. Ce sont des traitements enzymothérapeutiques qui existent depuis vingt ans, qui ont montré leur efficacité. Certaines études montrent qu'il y a peut-être un avantage à l'agalsidase bêta par rapport à l'agalsidase alfa, mais il n'y a rien de démontré dans ce domaine. On emploie donc l'un ou l'autre et en France on emploie plus fréquemment l'agalsidase bêta.

Le migalastat agit différemment, puisqu'il a un effet pharmacologique sur les niveaux enzymatiques restants.

Il n'est pas possible que dans certaines mutations de types précis, et cela représente entre le quart et le tiers de la population. En dehors de ces mutations, cette molécule chaperon est complètement inefficace, donc c'est réservé à certaines mutations. La différence entre les trois, c'est que les deux premiers, ce sont des perfusions tous les quinze jours et que le migalastat est en traitement per os, donc cela change pour les malades de façon importante en termes de facilité de soins.

Je ne reviendrai pas sur les critères méthodologiques puisque nous en parlerons après. Dans l'étude BALANCE, qui est l'étude de non-infériorité qui a été montrée, c'est une population adulte de moins de 60 ans déjà traitée par agalsidase bêta. La première chose, c'est que vous avez vu que les indications concernent plutôt les adultes, donc ce n'est pas représentatif de tous les cas possibles, mais la grande majorité des cas traités sont des adultes. On est évidemment amené à traiter de façon prolongée puisque c'est un traitement substitutif et là, cela n'a pas été utilisé sur des personnes âgées de plus de 60 ans.

Le choix a été fait de ne pas traiter des gens naïfs et de traiter des gens qui avaient déjà été traités par agalsidase bêta. C'est évidemment justifié par le fait qu'actuellement, on propose à toutes les personnes qui sont atteintes d'une maladie de Fabry un traitement à partir de l'âge de 18 ans, et comme c'est en plus une maladie rare, évidemment, la plupart des gens sont traités. La justification est donc que l'on ne va pas empêcher des gens d'être traités. Si par hasard ils avaient 18 ans on aurait pu les traiter de novo, mais finalement il y en a très peu, donc pour faire ce genre d'études, où déjà vous avez vu que nous n'avons pas trop de malades, il a été choisi de prendre des patients déjà traités.

Le choix du comparateur, par contre, est tout à fait logique. En tout cas en France, l'agalsidase bêta est ce qu'on utilise le plus donc il n'y a pas de problème de ce côté.

Le critère de jugement principal a été discuté. Dans la littérature, on a discuté l'idée d'utiliser un marqueur biologique, en l'occurrence le Gb3, plutôt que des critères dits cliniques. Autant, le Gb3 qui est un reflet de la surcharge tissulaire est un bon critère avant traitement de l'importance de la maladie, autant il n'a pas été montré, et c'est même plutôt le contraire, qu'il était corrélé à l'efficacité de l'enzyme thérapie substitutive. C'est pour cela qu'il n'est utilisé qu'en critère secondaire et qu'en critère primaire il est utilisé un critère dit clinique avec l'insuffisance rénale, donc le débit de filtration glomérulaire estimé, dans la mesure où l'insuffisance rénale est évolutive de façon continue et est le problème majeur pour ces patients.

Sur la quantité d'effet observée, c'est très bien puisque nous allons avoir notre néphrologue juste après. Sur la diapositive suivante, je dois vous parler de la tolérance.

Il y a plusieurs problèmes de tolérance. Vous avez vu qu'il y avait un profil de tolérance assez classique, avec les rhinopharyngites et autres. Ce qui nous intéresse beaucoup, c'est l'existence d'une hypersensibilité puisque cela avait été rapporté avec les deux enzymes déjà commercialisées même si on s'aperçoit avec le temps que c'est moins un problème qu'auparavant. Néanmoins, dans l'étude BRIDGE, il y avait deux cas rapportés d'hypersensibilité de type I avec le produit, qui ont entraîné l'arrêt du traitement. C'est donc une possibilité et cela impose de faire ce traitement, au moins au départ, en milieu hospitalier. En tout cas, on ne peut pas dire qu'il y en ait plus ou moins, mais cela existe également avec ce produit.

Les choses qui nous posent le plus de problèmes, ce sont les réactions liées à la perfusion qui d'ailleurs étaient prises parfois pour des réactions d'hypersensibilité. Il y a des réactions liées à la perfusion dans les deux heures, et c'est parfois une vraie intolérance avec malaise et chute de la tension. On s'aperçoit que l'on peut reprendre le traitement, mais avec des perfusions faites de façon beaucoup plus longue, beaucoup moins rapide, avec donc une reprise possible.

Là aussi, c'est observé avec cette molécule. Il y a donc un profil de tolérance des patients qui, grosso modo, autant qu'on puisse le comparer, est comparable aux autres enzymothérapies, et en tout cas dans l'étude BALANCE, il était comparable à l'agalsidase bêta.

L'autre problème que l'on rencontre, c'est l'induction d'anticorps anti-médicament. À l'inclusion, je rappelle que les malades étaient déjà traités par agalsidase bêta. Il y avait un certain nombre de patients qui avaient des anticorps anti-médicament. Dans les deux bras, ceux qui ont continué à être traités comme ceux qui ont pris du pegunigalsidase, vous voyez qu'il y a une diminution par rapport à l'inclusion. Là non plus, il n'y a pas de gain significatif, en tout cas rien de visible dans ces études.

On a parlé de la qualité de vie. Je n'en ai pas parlé dans ce qui existait auparavant parce que c'est comparable à l'essai préliminaire.

L'intérêt potentiel d'ELFABRIO, c'est qu'il est pégylé et qu'avec ce qu'on connaît de la pharmacologie, on pourrait espérer qu'il ne soit utilisé qu'une fois tous les quinze jours, par exemple, donc deux fois moins souvent, ce qui est un avantage indiscutable en qualité de vie pour les patients. L'un des problèmes que l'on a pour avoir une bonne observance c'est que tous les quinze jours, cela revient très vite. Il y a une étude qui est programmée par le laboratoire, mais on n'a aucune donnée. C'est la même chose pour l'enfant, il y a une étude programmée, mais il n'y a aucune donnée.

Évidemment, pour tout ce qui est efficacité et tolérance à long terme, c'est une nouvelle molécule dans une maladie rare donc on sait très bien que là ce sont plutôt des études observatoires qui permettent de confirmer ce que l'on suppose au départ de ce genre de molécule.

Voilà les quelques points que je voulais aborder.

En conclusion, en termes d'apport thérapeutique, sur l'impact sur la morbidité, je n'ai pas vu d'élément qui pouvait faire penser qu'il y avait des progrès par rapport aux enzymothérapies actuelles. L'organisation des soins est la même puisque c'est une fois tous les quinze jours, comme les autres enzymes, et ce n'est pas per os comme la molécule chaperon. En qualité de vie, il n'y a pas d'impact particulièrement attendu, au moins dans cette formulation où l'on donne le médicament tous les quinze jours en perfusion.

On a déjà des enzymothérapies substitutives, mais évidemment, dans un terme de diversification, nous serions contents d'avoir une nouvelle molécule. C'est toujours la même chose. On a eu une rupture de stock il y a quelques années qui avait un peu inquiété, mais en fait, l'intérêt de cette molécule serait surtout, si c'était possible, de la faire tous les quinze jours, en tout cas dans les a priori qu'on peut avoir, mais encore une fois, je n'ai aucun élément à l'heure actuelle pour ceci.

Autrement, il faut rappeler que les recommandations particulières sont les mêmes pour cette molécule que pour les autres, avec notamment la nécessité d'être utilisé au moins au départ en milieu hospitalier.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien. Merci à vous. Je passe la parole à Patrick.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Merci. Je ne vais pas revenir sur la maladie. En l'absence de traitement, la majorité des hommes atteints atteignent le stade insuffisance rénale terminale vers l'âge de 35 à 45 ans. C'est dire la gravité de la maladie.

Le médicament que nous sommes amenés à étudier, la pegunigalsidase, est produit sur des cellules végétales de tabac et modifié chimiquement par le polyéthylène glycol et ceci dans le but de diminuer la clearance et d'augmenter la stabilité par rapport aux agalsidases alfa et bêta. En effet, la demi-vie de cette molécule est de 80 heures, en comparaison à moins de 2 heures pour les agalsidases alfa et bêta. C'est donc sûrement un progrès.

Pour revenir à ce qui était dit précédemment, on est un peu étonné qu'il n'y ait pas eu d'étude préalable avant un essai contrôlé du type BALANCE pour voir si on pouvait espacer plus les injections qu'une fois tous les quinze jours, parce que ce serait l'intérêt de ce nouveau traitement.

Pour revenir à l'étude BALANCE, il y avait deux groupes de patients qui ont été tirés au sort, soit la pegunigalsidase soit la poursuite du traitement par agalsidase bêta. Dans le groupe traité, à la semaine 104, le débit de filtration glomérulaire estimé moyen est passé de 73 millilitres par minute au début à 70 millilitres, soit une perte d'environ 3 millilitres par minute en l'espace de 104 semaines, alors que chez les patients qui poursuivaient le traitement par agalsidase bêta, le DFG est passé de 74 à 72, donc une perte de 2 millilitres, un peu moindre que sous le traitement par ELFABRIO. Les pentes médianes de DFG sont de -2,51 millilitres par minute pour le groupe traité et de -2,16 pour le groupe contrôle. Il y a donc une différence de -0,359 millilitre par minute entre le groupe traité et le groupe témoin.

Comme cela a été dit, cela n'atteint pas le seuil de non-infériorité.

La deuxième étude, qui est l'étude BRIDGE, m'a parue un peu surprenante car il y a eu 20 patients adultes qui étaient atteints, préalablement traités par agalsidase alfa. Lors de l'inclusion, la pente moyenne de DFG était de -5,9 millilitres par minute, donc il y avait une dégradation importante de la fonction rénale. Après 12 mois de traitement, cette pente moyenne est passée à -1,9 millilitre par minute, donc c'est une amélioration considérable que l'on ne retrouve pas dans l'étude BALANCE.

Ce qui m'a un peu choqué et que je ne comprends pas, c'est que dans l'étude BALANCE, les patients dans les deux bras qui recevaient le traitement par agalsidase bêta présentaient une progression rapide de leur maladie rénale à l'inclusion, avec une pente médiane de DFG à l'inclusion de -6,70 millilitres par minute dans le groupe pegunigalsidase alfa et de -7,84 dans le groupe agalsidase bêta. Comment expliquer qu'en poursuivant le même traitement par agalsidase bêta, la pente médiane de DFG à la semaine 104 soit passée de -7,84 à -2,16 millilitres par minute ? Je ne comprends pas cela.

Le deuxième point de discussion que j'ai, dans cette étude BALANCE, c'est que la proportion de femmes était de 44,2 % dans le groupe pegunigalsidase alfa et 28 % dans le groupe agalsidase bêta. Connaissant la plus grande sévérité de la maladie chez l'homme, il me paraît important de disposer de résultats en fonction du sexe, et je n'ai pas retrouvé la réponse à cette question dans le dossier.

En ce qui concerne la revendication du laboratoire d'un SMR important et d'une ASMR V en comparaison aux agalsidases alfa et bêta, je pense qu'elle est justifiée.

Je ne reviens pas sur le changement dans l'étude de non-infériorité ou de supériorité, qui m'a un peu dépassé, Corinne Alberti va en parler, surtout qu'aucun patient n'avait été inclus dans ces études. En quoi est-ce que cela modifie les résultats ? Je n'ai pas très bien compris cela.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci, Patrick, et merci de l'avoir fait vite.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, en 24 heures, c'était un peu rapide.

M. le Pr COCHAT, Président.- Toutes nos excuses. Je passe la parole à Corinne Alberti.

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- Bonjour. Sans aller dans tous les détails de la méthodologie, je vais essayer de me centrer sur les points de discussion notamment qui ont été mis en relief par l'EPAR. Il y a trois points principaux et sûrement un quatrième tel que l'a dit Patrick Niaudet sur l'état initial des sujets dans les deux bras. Les trois points sont les suivants.

Pourquoi a-t-on décidé de passer d'une étude de supériorité à une étude de non-infériorité en cours d'étude ? Cela a eu pour conséquence de choisir une marge de non-infériorité. Il y a un troisième point qui est aussi le changement du modèle statistique.

Dans les éléments de contexte, il a vraiment fallu tout décortiquer et si j'ai bien compris, initialement, tel que l'essai a été planifié, le traitement de référence n'était pas enregistré. Visiblement, la FDA — c'est ce qui est raconté, maintenant je ne juge pas — leur avait probablement imposé de faire une étude de supériorité, pour laquelle ils avaient fait un certain nombre d'hypothèses. Le risque alpha et bêta n'était pas le problème puisqu'il était assez classique, mais il y avait une différence qui était plutôt en faveur du nouveau traitement qu'ils évaluaient. Initialement, l'hypothèse était que le traitement par ELFABRIO serait supérieur au traitement de référence.

En cours d'étude, il a dû y avoir plusieurs échanges avec la FDA. Dans le protocole initial, il était prévu une analyse intermédiaire. Il a dû y avoir plusieurs échanges. Probablement parce que nous sommes dans un contexte de maladie rare, la firme a dû négocier avec la FDA pour que l'analyse intermédiaire ne soit pas une analyse de supériorité, mais se transforme en une analyse de non-infériorité pour essayer d'accélérer la mise sur le marché d'une nouvelle drogue dans le cadre d'une maladie rare. C'est là qu'un certain nombre d'hypothèses ont été faites, notamment sur la marge de non-infériorité qui a été placée à -3 millilitres par minute.

Ils ont justifié la marge de non-infériorité par des éléments cliniques, et notamment un papier qui est sorti plus tard d'une conférence de consensus qui disait que dans le contexte de cette maladie, 3 millilitres par minute de perte annuelle pouvait être considéré comme étant une certaine stabilité de la maladie.

Cela a été entériné comme cela et, chose importante, cela a été écrit dans le protocole, cela a fait l'objet d'un amendement du protocole avant que les premiers malades ne soient inclus. Il n'y avait pas encore eu d'inclusion dans l'étude.

En cours d'étude, la molécule de référence a été enregistrée donc le laboratoire a dû aller négocier de nouveau avec la FDA.

A la première analyse intermédiaire, la marge de non-infériorité n'était pas respectée. C'est-à-dire qu'il y avait une perte d'efficacité de la nouvelle molécule, peut-être aussi liée à un manque de puissance, mais en tout cas l'analyse de non-infériorité à l'analyse intermédiaire n'était pas satisfaisante. Ils ont négocié avec la FDA, du fait de l'enregistrement de la molécule de référence, que l'analyse terminale soit aussi une analyse de non-infériorité. C'est comme cela que le switch s'est fait et qu'on est passé d'une étude d'efficacité à une étude de non-infériorité.

Globalement, l'étude a été menée correctement pour une étude de non-infériorité. Il n'y a pas eu de traitement concomitant, les malades étaient bien définis, mais le fait est, et c'est ce qui a fait tiquer la personne de l'EPAR, que quand on est parti sur une étude d'efficacité, on est parti sur une étude de supériorité de la nouvelle molécule par rapport à la molécule de référence et cela se transforme en une étude de non-infériorité avec, finalement, l'acceptation d'une perte d'efficacité qui soit bien supérieure à ce que l'on pourrait imaginer.

Si je peux partager mon écran, je voudrais montrer la nécessité, lorsqu'on fait une étude de non-infériorité, d'avoir deux hypothèses qui soient respectées et qui sont la sensibilité de l'essai à démontrer que le traitement de référence est efficace et que l'efficacité est constante au cours du temps. C'est ce petit schéma en page 7.

La vraie question sur cette étude, c'est que ce qu'il est dit dans les méthodes, quand on fait un essai de non-infériorité, pour bien démontrer qu'on reste sur une efficacité conservée du nouveau traitement, c'est qu'il faut qu'il y ait finalement presque trois bras dans l'essai de non-infériorité, c'est-à-dire qu'on ait un placebo pour bien démontrer que le traitement de référence, en bleu sur le schéma de droite, soit bien efficace par rapport au placebo qui est en pointillés sur le schéma.

Dans un essai de non-infériorité, le nouveau traitement peut avoir une petite différence inférieure par rapport au traitement de référence, mais tant qu'on reste supérieur au placebo, cela peut être acceptable en fonction des hypothèses et surtout de ce que le traitement peut apporter de nouveau par rapport au traitement de référence.

Or, là, j'ai l'impression qu'on est plutôt sur une discussion qui correspond au schéma de gauche. C'est-à-dire qu'on a le traitement de référence qui est sûrement plus efficace qu'un placebo, mais avec une marge par rapport au placebo extrêmement minime et qui fait que si on accepte que le nouveau traitement soit légèrement inférieur par rapport au traitement de référence, il est possible qu'il y ait une partie de l'efficacité qui soit perdue par rapport au placebo.

C'est vraiment cela qui a été noté parce qu'on part justement d'une hypothèse de supériorité et puis cela se transforme en une hypothèse de non-infériorité et finalement, on arrive à une borne inférieure de l'intervalle de confiance qui est correcte, à moins de 44 par rapport aux 3 millilitres qui était la borne de non-infériorité, mais aussi avec une borne supérieure qui va jusqu'à 1,7, et finalement, cette différence est quand même assez centrée sur la valeur 0.

Pour moi, c'est vraiment une discussion de spécialistes, notamment vous, Monsieur Niaudet, de savoir ce qu'on peut attendre comme perte d'efficacité et comme gain entre chacune des molécules.

La troisième discussion qui permet au laboratoire de se mettre en situation plus favorable, c'est qu'ils ont transformé leur analyse statistique qui était initialement paramétrique en une analyse dite non paramétrique, par la régression quantile, qui peut être utilisée quand on est en présence de petits effectifs et quand les distributions ne sont pas tout à fait normales. Néanmoins, comme les hypothèses sont plutôt faites sur les rangs - donc en l'occurrence la médiane, mais on devrait faire les mêmes hypothèses sur d'autres percentiles, chose qui n'a pas été vérifiée -, l'inférence causale liée à ce type d'analyse par régression quantile est moins robuste que si on avait fait une analyse paramétrique.

En fait, dans ce bras, si on se pose la question du petit schéma de droite sur une éventuelle perte d'efficacité liée au traitement en acceptant la non-infériorité, il manque probablement un bras placebo pour vraiment s'assurer qu'on soit bien en situation où la molécule de référence a bien développé son efficacité.

Sur ce que disait Monsieur Niaudet sur la condition de départ des populations, il est noté que la perte de débit de filtration glomérulaire, qui était à 7 millilitres, repose sur des données qui visiblement seraient peut-être moins stringentes, ce qui fait qu'il y a peut-être une mauvaise estimation de ce débit de filtration glomérulaire à l'entrée dans l'essai. Néanmoins, cela n'explique pas tout ce que vous avez dit sur cet état initial.

Je continue. Ensuite, le laboratoire a versé deux autres études, une étude qui est une méta-analyse en réseau et une MAIC. Sans rentrer dans les détails, la méta-analyse en réseau a été utilisée pour évaluer l'ELFABRIO versus les autres traitements substitutifs lorsqu'il existait un comparateur commun dans les essais. La MAIC a été utilisée pour comparer l'ELFABRIO versus le migalastat. La revue de la littérature a sélectionné 53 études. 9 études ont été retenues pour la méta-analyse.

Il semblerait que la revue de la littérature ait été effectuée de manière assez correcte, avec les mots clés, et il y a eu une double lecture. Il y a eu une évaluation du biais dans chacune des études retenues avec une évaluation assez moyenne pour chacune des études parce que souvent, elle manquaient de précision sur l'assignation secrète des traitements, dont on sait que c'est une qualité extrêmement importante pour les études randomisées.

Concernant l'étude d'hétérogénéité, il y en avait plusieurs sources : les durées de traitement, le phénotype de la maladie de Fabry avec notamment soit des formes classiques soit des formes non classiques, mais aussi des disparités de l'âge dans ces études et du pourcentage d'hommes dont on sait que le pronostic entre les hommes et les femmes n'est pas tout à fait identique.

Là-dessus, le modèle à effet aléatoire n'a pu être utilisé puisqu'il y avait un faible nombre d'études et le modèle statistique ne convergeait pas, moyennant quoi, quand on regarde les estimations d'ELFABRIO par rapport au placebo, on a une supériorité sur l'estimation ponctuelle, qui est de 1,79 millilitre, mais la borne inférieure de l'intervalle de confiance est quand même de -2. On ne peut pas complètement dire que ELFABRIO est complètement

supérieur par rapport à un placebo. Par contre, concernant les autres molécules, cela dépend si on est sur l'agalsidase bêta ou l'agalsidase alfa, soit ELFABRIO est un peu supérieur, soit il est un peu inférieur, mais avec chaque fois des intervalles de confiance suffisamment larges.

C'est pareil, la MAIC ne retrouve pas de différence par rapport au migalastat, mais il y a aussi pas mal de défauts méthodologiques, notamment sur la prise en compte des modificateurs de traitement et des caractéristiques initiales des patients.

Ma conclusion était que le dossier proposé présente des faiblesses méthodologiques qui devront être mises en regard de la discussion clinique. En effet, l'effet thérapeutique, s'il existe dans un contexte de maladie rare où le besoin médical n'est pas complètement couvert, me semble assez minime. L'utilisation d'une étude de non-infériorité et des comparaisons indirectes fragilise les conclusions sur l'efficacité d'ELFABRIO. En effet, la molécule ne permet pas la guérison de la maladie et a un seul effet stabilisateur de l'évolution, donc toute la question va être de savoir si l'amplitude qui est observée est suffisante pour déclarer que vraiment, le bénéfice apporté ne conduira pas à trop de perte d'efficacité.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous avons malheureusement dépassé le temps total, donc je vais être obligé de limiter beaucoup la discussion. Je passe la parole à Serge Kouzan.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais revenir sur quelque chose qui a frappé aussi Patrick Niaudet, à savoir cette différence majeure de demi-vie entre les deux molécules. Il y en a une qui fait 2 heures et l'autre 80, donc c'est vraiment un ordre de magnitude très différent. Pourtant, il y a une perfusion toutes les 2 semaines pour une demi-vie de 2 heures d'un côté et l'industriel n'a pas choisi d'espacer les perfusions. Dans cette maladie, qu'est-ce qui compte ? Est-ce le pic du médicament ? Est-ce l'aire sous la courbe ? Est-ce qu'on ne le sait pas ? Comment explique-t-on que ces différences de pharmacocinétique n'aient pas été exploitées ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas qui peut répondre à la question. Je ne sais même pas si nous avons les éléments de réponse. Je me tourne vers le chef de projet, mais je ne suis pas convaincu.

Un chef de projet, pour la HAS.- Je ne les ai pas là, mais je peux peut-être retrouver l'information.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as raison parce que c'est une pégylation qui normalement donne une demi-vie plus longue et une moindre immunisation. La demi-vie plus longue n'est pas utilisée, en effet. L'immunisation, a priori, c'est la même chose qu'avec l'agalsidase bêta.

M. DIATTA, pour la HAS.- Il me semble qu'il y a des études en cours. C'est une hypothèse qui reste à prouver, comme l'a dit l'expert.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Avez-vous une idée si c'est l'aire sous la courbe ou le pic qui est opérationnel dans les traitements enzymatiques substitutifs dans cette maladie ?

M. le Pr VAILLANT.- À ma connaissance, il n'y a rien de prouvé de ce côté-là, mais on estime plutôt que c'est l'aire sous la courbe, sans que ce soit prouvé. On agit, en tout cas, comme si c'était l'aire sous la courbe.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- À ce moment-là, une aire sous la courbe de 2 heures de demi-vie versus 80 heures, ce sont des ordres de magnitude différents, ou est-ce que je rate quelque chose ?

M. le Pr VAILLANT.- Je ne sais pas du tout parce que je ne suis pas du tout avec le laboratoire, mais on peut penser qu'ils espéraient avoir une meilleure efficacité et que c'est pour ça qu'au départ, ils avaient pensé faire une étude de supériorité.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Cela dépend aussi peut-être de la pénétration tissulaire. Ce n'est pas uniquement dans le plasma.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui. Merci. Nous allons nous arrêter là pour la discussion avec l'expert. Nous vous remercions beaucoup, Monsieur Vaillant, pour votre présentation et vos interventions. Bonne fin de journée.

(Le Pr Loïc Vaillant quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis désolé. Nous allons quand même être assez rapides. Étienne ?

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Très rapidement, puisque c'était pour interroger Patrick et non pas Monsieur Vaillant, ce qui est énormément discuté dans l'EPAR, c'est essentiellement le choix de la marge de non-infériorité. Ils concluent quand même sur le fait que la non-infériorité n'est pas démontrée à cause du choix de cette marge de non-infériorité qui a été mal préspecifiée, avec finalement des pentes de dégradation de la fonction rénale qui ne sont pas très loin de la possibilité que ce traitement n'ait aucun effet.

C'est sur ce point, je pense, que repose l'essentiel de la discussion pour savoir si ce médicament doit être pris ou pas. Ils sont quand même extrêmement critiques en concluant qu'il n'est pas impossible que l'effet observé soit simplement la régression à la moyenne ou la variabilité naturelle de l'évolution de la maladie. J'aimerais bien avoir ton avis sur cette marge de non-infériorité, Patrick, qui est extrêmement sujette à caution, il me semble.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je n'ai pas de réponse à cela. Je reviens sur ce que je disais à savoir le fait qu'avant l'entrée dans l'essai, les patients étaient traités et avaient des pertes de fonction rénale quand même très importantes et que par miracle, avec le traitement, éventuellement le même traitement, cela diminue de façon extrêmement importante, et je ne comprends pas cela.

M. le Pr LENGLINE, Vice-Président.- Cela peut être la fluctuation naturelle.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Non, je ne pense pas. Pour des écarts de ce type-là, je ne pense absolument pas. Quand cela dégrade, ça dégrade selon des pentes sans à-coups. Je ne sais pas ce qu'en pense Pierre. La dégradation est généralement assez continue et il n'y a pas des augmentations/diminutions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis tout à fait d'accord, c'est progressivement continu.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je pense que c'est lié aussi au modèle qui est choisi et au fait qu'on ne sache jamais trop si ce sont des différences de moyennes. Ils ont calculé des pentes individuelles, et après ils ont un modèle. Je pense que c'est lié au fait que tantôt ils donnent des médianes et tantôt ils donnent des moyennes. Cela doit aussi jouer dans la confusion. À mon avis, cela intervient aussi.

Enfin, la seconde chose que je voulais dire et dont vous n'avez pas tellement parlé à part dans les comparaisons indirectes, c'est que dans l'essai aussi, il y avait une différence de sexe ratio qui est quand même assez importante et compte tenu du rôle pronostique du sexe, je pense qu'il peut aussi y avoir eu l'intervention d'un biais de confusion qui en rajoute un peu sur les confusions de l'interprétation.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je ne sais pas, je n'ai pas vu le dossier complet parce que je n'ai pas eu le temps en 24 heures, mais ont-ils regardé s'il y avait une différence entre les hommes et les femmes ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a 72 %.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui, mais dans les résultats ?

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- Dans les résultats, non.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Est-ce qu'ils ont analysé la dégradation de fonction rénale dans l'essai en fonction du sexe ?

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- Il y a des analyses en sous-groupes, il y a des forest plots. Il y a un forest plot sur différentes caractéristiques où on voit les hommes et les femmes.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Est-ce qu'il n'aurait pas fallu ajuster, tout simplement ?

Mme le Pr ALBERTI, membre de la CT.- Ils n'ont pas ajusté, par contre. Ils ont juste fait une analyse stratifiée parce qu'ils avaient stratifié la randomisation sur le rapport protéine/créatinine urinaire. Ensuite, ils ont regardé, sous forme de forest plots, un certain nombre de caractéristiques. Ils ont fait différentes analyses de sensibilité, et ici, c'est là qu'ils ont regardé. Ici vous voyez la primary analysis et en dessous, il y a les hommes et les femmes. Effectivement, il y a une grande différence.

M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il y a une sacrée différence, et comme il y a 44 % de femmes dans le groupe traité et 28 % dans le groupe contrôle, cela peut balancer en faveur du traitement.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce qu'on appelle un biais de confusion. Après, concernant l'interprétation du forest plot, il n'y a pas de test d'interaction, et on voit aussi que ce sont des tout petits effectifs donc il y a une très grande imprécision. Je pense que du fait du rôle du sexe dans cette pathologie, cela ajoute aussi une source de biais par rapport à toutes celles que viennent de décrire Corinne et Étienne.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Quel est le rationnel pour la non-infériorité ? On est prêt, de manière méthodologique, à abandonner une partie d'efficacité, peut-être une partie très substantielle, mais je n'ai pas compris, à part peut-être le prix négocié par le CEPS, quel était l'intérêt pour les patients sur la qualité de vie, la praticabilité, la tolérance.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il y a un bénéfice attendu qui n'est pas clair dans cet essai.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Nous sommes d'accord.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je suis d'accord aussi. Je propose que nous votions clairement, au Bureau, nous nous sommes posé la question d'un SMR insuffisant ou d'accéder à la demande du laboratoire avec un SMR important et une ASMR V, mais le SMR important peut se discuter aussi. Je vous laisse à votre expression individuelle.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Nous votons sur le SMR et l'ASMR.

M. le Pr COCHAT, Président.- Est-ce qu'il y avait une demande d'ISP ? Non.

(Il est procédé au vote par rappel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Pour le SMR, nous avons 16 voix pour un SMR insuffisant, 2 voix pour un SMR faible, 2 voix pour un SMR modéré et 1 voix pour un SMR important. Nous avons 21 voix pour une ASMR de niveau V.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc un SMR insuffisant. Merci.