



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 20 novembre 2024

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.

Audition - Inscription - FILSPARI 200 et 400 mg (Néphropathie à immunoglobulines A primitive (N-IgA)) (sparsentan) (CT-20958)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On va passer à FILSPARI.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Je fais rentrer le laboratoire et sur ce dossier, il n'y a pas de dépôt.

(Le Pr Nicolas Maillard, Aude Alfonsi et Serge Maillet rejoignent la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Bonjour Mesdames et Messieurs du laboratoire Vifor. Nous allons procéder à l'audition que vous nous avez demandée pour votre produit FILSPARI 200 et 400 milligrammes dans le traitement de la néphropathie à IgA. Notre cheffe de projet va présenter le dossier. Vous aurez un quart d'heure pour nous présenter vos diapositives et dix minutes pour que nous discutons vos arguments.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Vous auditionnez aujourd'hui le laboratoire Vifor France, concernant l'avis de la commission en date du 25 septembre 2024 qui portait sur une demande d'inscription sécurité sociale et collectivité pour la spécialité FILSPARI 200 milligrammes et 400 milligrammes comprimés pelliculés. Son principe actif est le sparsentan, une molécule à double activité, antirécepteur de l'angiotensine II et antirécepteur de l'endothéline de type A.

Ce médicament a obtenu une AMM conditionnelle par procédure centralisée en avril 2024 dans l'indication du traitement de la néphropathie à immunoglobuline A primitive chez les adultes avec une protéinurie supérieure ou égale à 1 gramme par jour, ou un rapport protéine/créatinine urinaires (RPCU) supérieur ou égal à 0,75 gramme par gramme.

Les revendications initiales du laboratoire étaient une demande de SMR important, une ASMR IV dans la stratégie et pas d'ISP. Sur la base des données fournies, notamment l'étude PROTECT de phase III versus irbésartan, la Commission a conclu à : un service médical rendu faible en monothérapie dans le traitement des adultes atteints d'une néphropathie à immunoglobuline A primitive ayant une protéinurie supérieure ou égale à 1 gramme par jour ou un rapport RPCU supérieur ou égal à 0,75 gramme par gramme, après réponse insuffisante ou en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement standard optimisé par IEC ou ARAN. Elle a conclu également à un SMR insuffisant dans les autres situations cliniques couvertes par l'AMM. Dans ce SMR, il n'y avait pas d'intérêt de santé publique pour cette spécialité.

Pour l'ASMR, la Commission a voté une ASMR V dans la stratégie thérapeutique, étant donné le besoin médical partiellement couvert, la supériorité du sparsentan par rapport à l'irbésartan sur la variation cliniquement pertinente du RPCU, mais en tenant compte également des résultats hétérogènes sur la variation du DFG estimé qui n'était pas corrélée à la variation du RPCU ; de l'absence de données à long terme sur le recours à la dialyse ou la transplantation rénale qui auraient confirmé l'efficacité du sparsentan ; de l'absence d'impact démontré sur la qualité de vie, qui étaient des données exploratoires ; de l'absence de

données chez les patients naïfs de traitement standard ; de l'absence de données versus un inhibiteur du SGLT-2, la dapagliflozine ; de la tolérance nécessitant une surveillance particulière au cours du traitement ; d'une contre-indication dans les formes sévères d'insuffisance rénale et hépatique ; des incertitudes sur la tolérance chez l'insuffisant cardiaque, après transplantation rénale et durant l'allaitement ; d'une contre-indication au cours de la grossesse ; et de nombreuses interactions médicamenteuses.

L'audition du laboratoire porte sur les paragraphes SMR et ASMR.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Vous avez la parole pour un quart d'heure.

M^{me} ALFONSI.- Merci pour cette synthèse. Je suis à la direction accès au marché chez Vifor. Je suis accompagnée du professeur Maillard qui exerce au service de néphrologie de l'hôpital de Saint-Étienne et du directeur médical de notre laboratoire, Serge Maillet.

Je vous présente les liens d'intérêt du professeur. L'objectif de notre présentation est de vous rappeler le contexte de la demande, de revenir sur les données cliniques de notre spécialité et des recommandations qui existent spécifiquement dans la néphropathie à immunoglobuline de type A qui est notre indication. Enfin, je conclurai sur les demandes de notre laboratoire.

Pour le contexte de la demande, comme l'a rappelé la cheffe de projet, il y a le niveau de SMR faible qui a été rendu malgré une étude comparative chez les patients sévères qui présentaient une protéinurie de plus d'un gramme alors qu'ils sont traités à des doses maximales de traitement standard. L'ASMR a été rendue de niveau V dans une stratégie thérapeutique qui inclut notamment, et on reviendra dessus, les inhibiteurs du SGLT-2.

La discussion que l'on voudrait engager avec vous concerne le niveau de sévérité et la manière dont est prise en charge la population incluse dans l'étude qui est traitée par une dose maximale des traitements aujourd'hui recommandés, l'impact clinique des résultats qui sont observés dans notre phase III, enfin le niveau de tolérance de sparsentan acceptable et gérable en pratique clinique.

M. MAILLET. Je vous rappelle très brièvement l'intérêt du mécanisme d'action. Effectivement, cela a été dit par la cheffe de projet, le sparsentan est un double mécanisme d'action qui est sélectif. C'est une molécule qui présente une forte affinité avec les récepteurs de l'angiotensine de type 1 et avec ceux de l'endothéline de type A. Il faut savoir qu'une molécule se lie sur l'un ou l'autre des récepteurs, mais aux posologies recommandées, c'est suffisamment concentré, il y a suffisamment de molécules pour occuper les deux récepteurs à plus de 80 %.

En fait, le gros avantage, c'est que cette forte affinité avec les deux récepteurs est intéressante sur trois points. Le premier intérêt repose sur le fait que le double antagonisme explique la moindre rétention hydrique versus notamment l'utilisation d'anti-endothéline seul, car l'endothéline et l'angiotensine 2 ont des effets opposés sur la rétention sodée. L'une, l'angiotensine 2, est un agent anti-natriurétique qui va favoriser la réabsorption du sodium au niveau des tubules rénaux et l'autre, l'endothéline, est un agent natriurétique qui va limiter la

réabsorption du sodium. Le fait que les deux récepteurs soient occupés à plus de 80 % permet de minimiser le risque de rétention hydrique provoquée par l'effet des anti-endothéline.

Le deuxième intérêt est que les antagonistes des récepteurs à l'endothéline et les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine 2 ont cette fois-ci des effets synergiques sur la néphroprotection, en particulier en limitant la vasoconstriction, en réduisant le remodelage cellulaire et les altérations du cytosquelette, en particulier dans les podocytes, en réduisant l'inflammation, la fibrose et la prolifération des cellules mésangiales.

Le troisième avantage, un peu plus pratique, est que le sparsentan permet d'éviter la co-prescription avec les IEC ou avec les sartans. Vous le savez tous en pratique, que plus on prend de médicaments, plus l'inobservance est importante.

Je vais rapidement vous rappeler l'objet de l'étude PROTECT, qui est une étude de phase III internationale, multicentrique, avec un certain nombre de centres français qui ont participé, dont l'équipe du Professeur Maillard. C'est une étude qui a été entreprise pour évaluer l'intérêt de ce sparsentan versus un comparateur actif. On n'est pas versus placebo, mais versus comparateur actif qui est l'irbésartan, chez des patients avec une néphropathie à IgA prouvée histologiquement, associée à une protéinurie supérieure à un gramme par jour, dont le débit de filtration glomérulaire était supérieur à 30 millilitres par minute, après échec d'une néphroprotection optimale, par IEC ou sartan.

Il faut noter qu'au moment du développement de sparsentan, au moment du début de l'étude PROTECT, le développement a été concomitant de celui des inhibiteurs des cotransporteurs glucose sodium, des SGLT-2, dans la maladie rénale chronique.

Le critère principal d'évaluation était l'évolution de la protéinurie à la semaine 36. Le critère secondaire était l'évolution de la pente chronique de DFG, de débit de filtration glomérulaire, entre la semaine 6 et la semaine 110, pour la pente chronique, et également sur la pente totale, entre la *baseline* et la semaine 110. La différence entre les deux pentes, pente chronique et pente totale, est le fait de tenir compte de l'adaptation hémodynamique rénale des six premières semaines, liée à l'introduction des molécules, qui se traduit par une réduction aiguë du débit de filtration glomérulaire.

Très rapidement, deux résultats principaux à retenir. Le premier sur le critère principal que vous avez sous les yeux, on a noté un effet cliniquement pertinent sur le critère primaire, marqué par la baisse significative de la protéinurie à 110 semaines en faveur du groupe sparsentan, environ 50 % de baisse dans le groupe sparsentan, versus le groupe comparateur actif irbésartan, environ 15 % de baisse de la protéinurie.

Deuxième résultat significatif : on a montré une réduction de la pente de DFG à 24 mois, qui traduit une moindre dégradation de la fonction rénale. Cette réduction a été significative sur la pente chronique, comme vous pouvez le voir, moins 2,7 millilitres par minute dans le groupe sparsentan versus 3,8 millilitres par minute dans le groupe irbésartan, avec une tendance bénéfique qui va dans le même sens pour les patients sous sparsentan pour la pente chronique.

Je vais m'arrêter là et laisser la parole au Professeur Maillard, qui va nous donner un éclairage clinique et pratique sur la signification de ces résultats.

M. MAILLARD.- Je voulais revenir sur certains points précis et à mon avis extrêmement importants. Vous avez tous en tête le fait que les recommandations KDIGO depuis très longtemps préconisent d'obtenir des niveaux de protéinurie les plus faibles possible, en dessous d'un gramme, en dessous de 0,5 gramme par jour dans l'idéal.

La néphropathie à IgA est une néphropathie pour laquelle nous avons peu d'options thérapeutiques alternatives. La corticothérapie au cas par cas est possible, mais avec une balance bénéfice/risque qui n'est pas évidente. En 2024, les KDIGO sont en cours de réécriture et le sparsentan fait partie des recommandations, de la même manière que les niveaux de protéinurie les plus faibles ont été diminués.

La SFNDT, la Société francophone de néphrologie, recommande également dans les objectifs de néphroprotection associés à une néphropathie à IgA d'obtenir une protéinurie inférieure à 0,5 gramme par 24 heures, indépendamment du contrôle de la pression artérielle. Cette protéinurie peut paraître comme étant un critère de jugement peu dur, en réalité, elle permet de stratifier de manière très puissante et efficace les patients qui vont évoluer vers une insuffisance rénale terminale, qui est vraiment le point d'impact le plus important que l'on souhaite quand on réalise un traitement d'une néphropathie.

Dans cette étude épidémiologique descriptive britannique, avec une population très comparable à la population française, on observe que les patients les plus protéinuriques au cours du suivi, typiquement en vert et en jaune au-dessus de 0,88 gramme par gramme, ont une évolution vers une insuffisance rénale terminale où la perte de 50 % du DFG extrêmement rapide. C'est ce qui fait qu'en dix ans, vous avez plus de 50 % des patients qui atteignent ce critère de jugement dur. Il faut dix ans pour l'obtenir. Cela peut paraître long, mais ce sont des patients qui sont jeunes en début de maladie. Que ce soit pour une protéinurie présente tout au long du suivi ou pendant les 24 premiers mois de la prise en charge, l'effet de stratification de ce risque est important.

Ce sont des données descriptives. Ici, ce qu'on cherche à savoir, c'est si baisser la protéinurie est associé à une réduction de ces critères de jugement durs ? Cette question est clairement adressée par des études, des méta-régressions qui regroupent la totalité des essais interventionnels contre groupes contrôle réalisés au cours de la néphropathie à IgA, et qui associent l'effet du traitement sur la pente du DFG pour le graphe de gauche et l'effet sur la protéinurie, sur la baisse précoce de protéinurie au cours des six premiers mois et l'impact que cela a, en ordonnée, sur un critère de jugement dur qui est la baisse de 40 % du DFG.

Ce que l'on observe, c'est que pour une baisse par rapport au groupe contrôle d'un millilitre par minute par an de DFG, l'impact thérapeutique bénéfique sur cette pente de DFG dès un millilitre par minute se traduit par une diminution d'environ 25 % du critère de jugement dur au cours de ces études.

Pour ce qui est de la protéinurie, c'était la même taille d'effet, c'est-à-dire que pour moins de 30 à 35 % de baisse de protéinurie par rapport au groupe contrôle, ce qu'on observe dans

l'étude PROTECT, on a une réduction attendue du critère de jugement dur d'environ 30 à 40 %. C'est vrai également si l'on considère la baisse de la protéinurie après un an. C'est-à-dire à deux ou à trois ans, l'effet statistique reste le même sur un critère de jugement dur.

Ensuite, le deuxième point, c'est la question de l'analyse méthodologique un peu fine, l'analyse de l'étude PROTECT. Au cours de cette étude, on a une différence entre les deux groupes sur le suivi total de l'étude et du traitement. Dans le groupe irbésartan, on avait 48 arrêts de traitement au cours de l'étude, alors qu'on n'en avait que 28 dans le groupe sparsentan. Ces arrêts de traitement étaient liés essentiellement à des choix de patients et des choix d'investigateurs, possiblement parce que les protéinuries étant moins abaissées dans le groupe irbésartan que dans le groupe sparsentan, comme on l'a vu sur le critère de jugement principal, un certain nombre d'investigateurs et de patients se sont découragés. Ils sont sortis de l'étude pour avoir un autre traitement complémentaire potentiellement une corticothérapie.

Tout cela a pu impacter de façon très importante l'analyse de la pente de DFG, puisque si plus de patients plus sévères quittent l'étude dans le groupe irbésartan, cela va enrichir ce groupe de patients moins sévères, alors que dans le groupe sparsentan, on garde toujours les mêmes patients. Cela a pu impacter l'analyse du DFG, puisque dès la 36^e semaine, on a plus de 10 patients d'écart entre les deux groupes, ce qui est noté ici dans l'analyse des effectifs. Cela a pu gommer la différence réelle qui existe entre les sparsentan et l'irbésartan.

Cet aspect méthodologique a été identifié par la FDA qui a demandé, au vu de ce risque d'analyse de cette pente de DFG, de refaire l'analyse en prenant en compte les données manquantes des patients sortis d'études, de faire une imputation à l'aide des techniques statistiques qui sont tout à fait valables. Cela a permis de montrer que sur la pente totale, aussi bien que sur la pente chronique, les *net* étaient significatifs ou très significatifs. Cette différence entre les deux groupes était plus marquée, ce qui correspond bien au risque de ce biais d'attrition que je vous ai décrit.

Ensuite, le point suivant concerne la comparaison de la taille de l'effet de sparsentan par rapport à l'irbésartan, quand on regarde finalement ce qui se passe avec les traitements par iSGLT2, dont tout le monde reconnaît l'efficacité en termes de réduction du risque d'insuffisance rénale terminale ou de baisse du DFG de plus de 40 %. Quand on regarde l'évolution en termes de pente par rapport au groupe contrôle dans l'étude DAPA-CKD dans le sous-groupe de patients atteints de néphropathie à IgA, la différence par rapport au placebo, par rapport au *standard of care*, c'était -1,2 millilitre par minute par an, c'est-à-dire la même taille d'effet que sparsentan contre irbésartan dans l'étude PROTECT.

Sur la protéinurie, c'est la même conclusion. La différence entre les deux groupes était de -26 % chez les patients traités par dapagliflozine en comparaison avec le groupe contrôle, c'est-à-dire la même taille d'effet que ce qu'on observe avec le sparsentan dans l'étude PROTECT.

Le point suivant concerne la tolérance. Je voulais vraiment insister sur le fait que pour avoir traité des patients dans l'étude PROTECT, et dans d'autres études DUPLEX notamment, les patients ont très bien toléré les traitements d'une manière générale. Quand on regarde l'étude, en termes d'effets indésirables spécifiques, l'élévation des transaminases n'était pas

différente entre les deux groupes, avec tout de même 400 patients inclus dans l'étude, 200 patients traités par sparsentan. La question des œdèmes périphériques était un effet indésirable d'intérêt avec ce traitement. Il y avait une petite différence, mais qui n'était pas significative et pas cliniquement pertinente : 31 patients contre 24 patients. Ce sont donc des données très rassurantes en termes de tolérance.

M^{me} ALFONSI.- Merci, professeur. Je vais conclure sur notre demande, étant donné la démonstration qui vient d'être faite. Nous souhaitons voir le SMR révisé à un niveau modéré dans la population de la phase III, qui est une population de patients qui reste hyperprotéinurique malgré un traitement à dose maximale. Il y a vraiment un besoin aujourd'hui qui n'est pas couvert.

Nous demandons un niveau d'ASMR IV dans la stratégie thérapeutique, mais qui exclut les inhibiteurs du SGLT-2, car comme on l'a vu, le développement était concomitant à ces SGLT-2. Le niveau d'ASMR IV est motivé par le besoin médical qui est partiellement couvert. Il y a encore des patients qui restent hyperprotéinuriques malgré des doses maximales utilisées. L'ASMR IV est justifié par une quantité d'effets cliniquement pertinente observée sur le critère primaire et des résultats confirmatoires observés sur les critères secondaires. Le profil de tolérance pharmacologique est comparable à celui de l'irbesartan.

Je vous remercie pour votre écoute et nous sommes à votre disposition pour toute question.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Merci de votre présentation et d'avoir bien respecté le temps, ce qui nous permet effectivement d'avoir des questions. Y a-t-il des questions ? Sylvie Chevret et Patrick Niaudet.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais revenir sur la taille de l'effet. Ce qui m'a frappée, c'est que l'effet observé sur la variation des FG est moindre que celle que vous escomptiez dans le calcul d'effectifs. Je voulais savoir si vous aviez des commentaires.

Je voulais également revenir sur votre démonstration de *surrogatie*. Vous faites l'hypothèse que les données qui démontrent que l'effet sur le critère biologique va conduire à un effet sur le critère de la fonction rénale n'a pas été étudié sur la même classe thérapeutique.

Ce sont mes deux questions.

M. MAILLET.- Je vais laisser la parole au Professeur Maillard sur les deux points que vous souligniez, notamment sur la pertinence de l'effet clinique.

M. MAILLARD.- Effectivement, la différence de pente de DFG était un peu moins importante qu'escomptée. Néanmoins, ce biais d'attrition permet de récupérer un peu plus de delta. C'est-à-dire qu'au lieu d'être à -1,1, on a un -1,3 d'impact sur la pente de DFG, donc c'est un peu plus important.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Vous escomptiez 2 à 3 d'après ce que j'ai vu dans le dossier.

M. MAILLARD.- Tout dépend aussi du niveau de la pente des patients à l'origine. Il est impossible de montrer une différence de 3 si la pente est à 4, ce qui est le cas ici. Finalement, ce qui est interrogé ici, c'est la pente des patients dans le groupe irbésartan, le groupe *standard of care* où la pente est à -3,9 millilitres par an. C'est à la fois beaucoup parce que c'est -4 millilitres par an, c'est-à-dire qu'on perd 40 millilitres par minute en dix ans, donc c'est une pente assez rapide, mais probablement inférieure à celle attendue qui aurait permis de montrer en variation absolue de la pente une différence au niveau de celle dont vous parlez.

Le biais d'attrition explique une partie du gommage de la différence, comme je l'ai expliqué, et le niveau de pente initiale où le traitement agit surtout sur le pourcentage de réduction de la pente par rapport à une pente initiale. De ce point de vue, plus la pente initiale est faible, plus la différence absolue est également plus faible.

Voilà les points possibles. Mais, encore une fois, les iSGLT-2 chez les patients en néphropathie IgA ont exactement le même impact sur la pente de DFG.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- La deuxième question était sur la démonstration de la *surrogatie*.

M. MAILLARD.- La démonstration de la *surrogatie* est obtenue de données robustes appliquées à la néphropathie IgA. Ce que je vous ai montré, c'est vraiment les études sur la néphropathie IgA qui ont permis d'établir la *surrogatie*, pas juste par parallélisme avec la maladie rénale chronique, mais vraiment dans le domaine de la néphropathie IgA. C'est le premier point.

On n'a pas pu mesurer dans l'étude PROTECT des différences significatives, parce que l'étude n'a pas été *designée* pour mesurer un effet significatif du critère de jugement plus classique, c'est-à-dire une baisse de 40 ou 50 % du DFG avec l'insuffisance rénale terminale. Néanmoins, on voit qu'en fin d'études, dans l'étude PROTECT, il y a une différence qui commence à se produire, mais clairement, il aurait fallu plus de temps de suivi pour pouvoir analyser ce point.

Le fait que sur la courbe de survie, les courbes se séparent en fin d'étude est tout à fait encourageant sur le fait qu'avec sparsentan, on a toutes les chances d'obtenir une différence sur le plus long terme. Encore une fois, la néphropathie IgA, c'est une maladie de long terme qui commence chez l'adulte jeune et qui va toucher les patients pendant des décennies et qui, néanmoins, entraîne une insuffisance rénale terminale d'une façon fréquente.

Faire des études pour montrer un effet sur ce critère dur, il faut pouvoir les faire durer très longtemps, ce qui n'est pas toujours réaliste. C'est la raison pour laquelle cette *surrogatie* a été développée, acceptée et validée par la FDA et l'EMA notamment.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Patrick Niaudet.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- J'ajouterai aussi que chez les patients plus sévères qui ont des protéinuries encore plus importantes et des signes histologiques de gravité, ce n'est pas ce type de traitement qui serait proposé, mais probablement un traitement immunosuppresseur. C'est une catégorie, mais ce n'était pas là ma question.

Ma question concerne deux points. D'une part, les malades, au moment où ils sont inclus dans le protocole, recevaient pour la plupart d'entre eux soit un IEC, soit un sartan. Je voulais savoir s'il y avait eu une période de *wash-out* et quelle était la durée de cette période ?

M. MAILLET.- Il n'y avait pas de période de *wash-out*. Au moment où ils ont été randomisés, on a arrêté leur traitement pour leur donner le sparsentan. Il n'y a pas eu de période de *wash-out* à proprement parler. Par contre, c'était un traitement qui n'était pas donné en add-on. Ils ont arrêté les bloqueurs avant de donner le sparsentan.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Comment se fait-il qu'il y ait eu un effet hémodynamique initial, alors qu'ils recevaient déjà un IEC ou un ARA II ?

M. MAILLET.- Tout à fait. C'est un bon point. Cela montre aussi toute la difficulté, parce qu'ils recevaient un traitement bloqueur à dose maximale tolérée. Cela montre également toute la difficulté de la prise de ces traitements en termes de tolérance et d'observance. Effectivement, il y a probablement eu un effet dans les deux groupes. Cet effet dans les deux groupes montre aussi que lorsque le patient passe de la vraie vie et rentre dans un essai clinique, on sait que cela se traduit toujours par une meilleure observance et un meilleur suivi des patients, ce qui fait qu'on a probablement un meilleur contrôle. Cela montre aussi les limites dans la vie réelle de l'usage de ces médicaments pour des raisons de tolérance et/ou d'observance.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Il aurait tout de même été indiqué d'avoir une période sans traitement, comme on fait dans les essais sur l'hypertension artérielle.

Mon deuxième point, c'est que le laboratoire demande l'inscription pour des patients qui ont une réponse insuffisante ou un cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement standard optimisé par IEC ou ARA II. S'ils ont une contre-indication ou une intolérance à un IEC ou à un ARA II, je ne vois pas comment ils pourraient recevoir ce traitement.

M. MAILLET.- Tout dépend de la zone de tolérance. On a vu que le double mécanisme, notamment sur la rétention hydrique, n'entraînait pas de majoration de celle-ci. Cela peut être aussi un élément à considérer. Je vais laisser la parole à Monsieur Maillard concernant l'intolérance usuelle.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- S'il y a une contre-indication à un IEC ou à un ARA II, il y aura une contre-indication à ce traitement.

M. MAILLARD.- Pas toujours, puisqu'il y a des effets indésirables spécifiques aux IEC, par exemple la toux, les œdèmes.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je parle des ARA II, des sartans.

M. MAILLARD.- Oui, déjà il y a des effets indésirables spécifiques aux IEC qui ne sont pas présents avec les ARA II. Ensuite, pour les ARA II, il n'y a pas forcément une contre-indication de classe rencontrée par les patients. On peut avoir certains traitements qui peuvent être mal tolérés pour d'autres raisons et qui font qu'on change de molécules. C'est le premier point.

Ensuite, c'est vrai que si un patient a une intolérance de classe, c'est-à-dire une insuffisance rénale aiguë avec une hyperkaliémie parce qu'il a une sténose artère rénale, c'est sûr que le sparsentan ne sera pas proposé dans ce cas pour les raisons que vous mentionnez.

Effectivement, comme dit Serge Maillet, tout dépend de la contre-indication et de l'intolérance. Il y a différentes situations qui peuvent se présenter.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT. - L'intitulé indiquant que ce traitement serait indiqué en cas de contre-indication ou d'intolérance aux IEC et aux ARA. Il me paraît un peu sujet à discussion.

M. MAILLARD. - Mais c'est la réponse que je peux vous faire. C'est l'intolérance de classe pour le type d'intolérance dont je vous ai parlé, effectivement, ce n'est pas logique de recourir au sparsentan dans ce cas. Mais il y a toute une série d'autres situations où c'est logique de pouvoir changer de molécules. L'indication principale est tout de même en cas d'inefficacité des IEC et des ARA II sur la protéinurie.

M. MAILLET. - Pour compléter, quand on est dans le champ de la maladie rénale chronique et des patients atteints de néphropathie à IgA, on sait que de toute façon, les IEC et ARA II constituent la pierre angulaire du traitement néphroprotecteur et que la très large majorité des patients, peut-être 90 à 100 % des patients qui sont suivis par un néphrologue, sont sous IEC ou ARA II en première intention. Effectivement, dans le lot, il y a certainement des contre-indications, des patients qui ne tolèrent pas ou qui ont des problèmes d'observance, mais dans la majeure partie des cas, ces patients sont de toute façon traités par IEC et ARA II. Ce sont des études depuis 25 ans qui montrent le bénéfice indiscutable de ces molécules dans le cadre de la néphroprotection, qui est la ligne de traitement de première ligne.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - On va s'arrêter là parce que les dix minutes sont passées. On va vous remercier de vos réponses. Vous pouvez vous déconnecter. Nous allons réfléchir à ce qui nous a été dit et nous allons voter à nouveau. Bonne soirée. Au revoir.

(Le Pr Nicolas Maillard, Aude Alfonsi et Serge Maillet quittent la séance.)

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - Patrick, peux-tu nous faire un commentaire, s'il te plaît ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT. - C'est un plus qui est probablement, dans l'importance de son bénéfice, comparable à ce que l'on peut attendre avec les SGLT-2, comme la empagliflozine par exemple. On a été tout de même un peu sévère en donnant un SMR faible, qu'on pourrait un peu l'augmenter en modéré. Par rapport au traitement de référence qui est IEC ou ARA II, c'est tout de même un plus.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président. - La question que nous nous posons est la suivante. Dans le périmètre que nous avons identifié lors de la dernière évaluation, nous l'avons mis après réponse insuffisante ou en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement standard optimisé par IEC ou ARA II. Dans ce périmètre, il y a encore le FORXIGA. Par conséquent, on ne peut mettre qu'une ASMR V par rapport au FORXIGA, puisque c'est dans la stratégie, c'est après l'utilisation des IEC ou des ARA II. On ne peut pas, dans le périmètre que nous avons

restreint, considérer que c'est une ASMR IV par rapport à l'irbésartan, puisqu'on a réduit le périmètre. On est bien d'accord là-dessus ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ça me va.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Si on reste là, on modifie le SMR. Avec la discussion que nous avons eue et pour laquelle Pierre était d'accord, c'était d'*upgrader* en modéré le SMR. C'était ce que nous avons discuté au sein du bureau.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ça me va bien. Le fait de dire que c'est un traitement qui est indiqué en cas de contre-indication ou d'intolérance au traitement standard IEC ou ARA II, ça pose problème, parce que là, ils ont une réponse emberlificotée.

Une cheffe de projet pour la HAS.- On peut peut-être mettre juste l'insuffisance du traitement, ou la réponse au traitement, mais pas la contre-indication ou l'intolérance.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Je supprimerais bien ça.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- On supprime la contre-indication.

Après, il y avait le deuxième point qui nous avait accrochés un peu et pour lequel Pierre discutait. Je me permets de le dire, puisqu'il m'a permis de le dire. Cette différence qu'il y avait entre la protéinurie et le débit de filtration glomérulaire, et le fait que finalement, on avait peut-être excessivement regardé cette dissociation et qu'il considérait qu'il y avait aussi un impact sur le débit de filtration glomérulaire. D'ailleurs, l'expert nous a amené quelques éléments sur ce sujet. Est-il pertinent ? Peut-être que Sylvie va nous en dire un mot.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Quand vous regardez les courbes qui visent à établir la *surrogatie*, d'un côté, c'est peut-on utiliser l'effet sur la pente pour prédire l'effet sur un critère clinique ? De l'autre côté, peut-on utiliser l'effet sur la protéinurie pour prédire le critère clinique ? Il n'y en a qu'un qui marche. Si vous regardez le R^2 , la corrélation, pour que cela soit considéré comme validé, c'est de l'ordre de 0,8, même si les gens sont un peu discordants selon les agences. À droite, c'est 0,49. Cela veut dire que ce n'est pas validé indépendamment du fait que ce ne sont même pas les mêmes classes thérapeutiques. Le fait qu'on ait un effet sur la protéinurie ne valide pas la prédiction d'un effet sur le critère clinique.

Je reviens sur le fait que pour la pente, ce qui m'avait gênée, c'est que selon le modèle et la période d'observation, si je prends les six premières semaines, si je ne les prends pas, est-ce que je fais un modèle comme ci plutôt qu'un modèle comme ça, ça changeait. Ce n'était pas robuste, l'effet sur le débit de filtration glomérulaire. C'est aussi ce que j'avais dit, et ce qui m'avait gênée, c'est l'absence de robustesse des résultats. Le seul qui était vraiment le plus important, c'était sur quelque chose qui n'a pas manifestement. Cette fois-ci on a plus d'éléments que tout à l'heure sur le fait que ça ne peut pas nous permettre de prédire un effet clinique.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Très bien. Véronique.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Merci. Pour bien discuter avec Patrick et les autres collègues, nous sommes d'accord que le bénéfice en termes de DFG, même si c'est une maladie chronique prolongée, etc., entre les deux est de l'ordre de 1 millilitre par minute par 1,73 mètre carré par an, entre les deux médicaments qui sont comparés. C'est bien cela ?

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Oui.

M^{me} le Dr MINARD-COLIN, membre de la CT.- Encore une fois, je suis pédiatre, mais pour vous comme collègue néphrologue en général, vous trouvez que c'est un bénéfice ? On a parlé du *surrogate*.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Ça veut dire que si on regarde dix ans après, on gagne dix millilitres par minute. Ça signifie qu'on gagne un certain nombre d'années sans recours à la dialyse. C'est la prédiction.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Oui, mais là, tu supposes que sur dix ans, c'est linéaire or on n'a absolument rien pour le penser.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- La pertinence de l'effet avait été discutée, il me semble.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- Regarde les courbes, elles vont dans le même sens.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est 1 millilitre minute, c'est rien du tout de différence. Ce n'est pas par an, c'est par 100 semaines, non ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était actualisé.

M^{me} le Pr ASLANGUL, membre de la CT.- C'est vraiment pertinent, un millilitre minute de différence entre les deux, cliniquement.

M. Le Dr BLONDON, membre de la CT.- Sauf erreur de ma part, quand on prend les patients, non pas en tronquant la durée du temps, mais en les prenant à partir du moment où ils débutent le traitement jusqu'à 108 semaines, ou 2 ans, il n'y a pas de différence statistiquement significative. C'est juste sur des données tronquées qu'il y a une différence significative.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est ce que je viens de dire. L'effet disparaît quand on prend tout.

M. Le Dr LENGLINE, Vice-Président.- C'était la justification principale de l'évaluation initiale, qui était faible, V.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est trois fois moins que ce qu'ils pensaient, parce que dans le calcul d'effectifs, ils avaient mis seulement les endroits 2 ou 3, avec une différence de 3, pas de 1.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Tout le monde a entendu les arguments. Vous êtes maintenant aussi au clair que nous sur le dossier. Par conséquent, il s'agit dans un premier temps de décider du maintien ou non. Puis on verra.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 20 votants, il y a 17 voix pour le maintien et 3 voix contre. C'est bien le maintien.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Donc il n'y a pas de discussion. Nous avons fini cette première journée de navigation pour nos navigateurs récents, ce sont les quarantièmes rugissants qui ont été atteints aujourd'hui, je trouve. C'est une bonne introduction à la commission de transparence. On n'a pas fini d'entendre parler de notre réunion d'aujourd'hui. Merci à tout le monde et bon retour pour ceux qui repartent et bonne nuit de soirée pour ceux qui sont déjà chez eux.

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

Index

Nous vous informons que nous n'avons pas pu vérifier l'orthographe et/ou l'exactitude du terme suivant :

hyperquelmie

11

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