



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 04 janvier 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 : KAPRUVIA 50 µg/mL (Difélikéfaline (acétate de)) (CT-19875) VIFOR FRANCE

M. le P^r COCHAT, Président.- On passe à KAPRUVIA. C'est une audition.

M^{me} LUZIO.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport.

M. le P^r COCHAT, Président.- Bonjour Messieurs, Mesdames de VIFOR. On se réunit pour discuter de KAPRUVIA qui va être présenté par notre chef de projet. Vous aurez 15 minutes précises pour votre présentation, puis nous aurons 10 minutes d'échanges avec vous.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Suite à l'examen du 9 novembre 2021 de la société KAPRUVIA, le laboratoire VIFOR a fait une demande d'audition. Il s'agit d'une demande d'inscription de KAPRUVIA indiqué dans le traitement du prurit modéré à sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse. Pour rappel, un accès précoce pré-AMM a été octroyé le 22 avril 2022 dans le traitement de prurit uniquement sévère associé à une insuffisance rénale chronique chez les patients adultes sous hémodialyse.

À l'issue de l'examen du droit commun, la commission a octroyé :

- un SMR modéré compte tenu d'une efficacité modeste démontrée à trois mois de traitement, des limites méthodologiques des études et d'extrapolation sur le long terme chez ces patients ;
- une ASMR V, compte tenu d'une démonstration démontrée à trois mois et d'une tolérance accessoire selon les données disponibles, au regard d'un effet placebo non négligeable, une gestion des données manquantes qui peut être discutable.

D'autre part, la CT a considéré que KAPRUVIA est une option de première intention dans le traitement du prurit modéré à sévère associé à la maladie rénale chronique chez les patients adultes hémodialisés.

Je laisse la parole au laboratoire.

M^{me} ALFONSI.- Je remercie la commission de prendre le temps de cette audition pour laquelle je suis accompagnée du Docteur Lanot et de Serge Maillet, notre directeur médical.

M. LANOT.- Bonjour à tous. Pour faire preuve de transparence, mes liens d'intérêts. Je suis consultant ou expert auprès de divers laboratoires, notamment le laboratoire CSL VIFOR.

M^{me} ALFONSI.- Notre audition est composée de quatre parties. En première partie, le contexte de cette audition. Nous aborderons ensuite le besoin médical ainsi que la stratégie thérapeutique dans le prurit du patient dialysé. Nous reviendrons, dans un troisième temps, sur les données d'efficacité et de tolérance de notre spécialité KAPRUVIA. Enfin, nous concluons par les modifications que nous souhaiterions voir apportées au projet d'avis de notre spécialité.

Le contexte de cette audition, nous sommes présents aujourd'hui au regard des niveaux de SMR et d'ASMR proposés pour notre spécialité. En effet, la qualification de SMR modéré et d'absence d'amélioration du service médical rendu ne nous semble pas adaptée parce qu'on est dans un contexte

d'une maladie, le prurit des patients dialysés, des patients âgés avec des comorbidités qui disposent aujourd'hui comme seule alternative, comme vous l'avez écrit dans le projet d'avis et de l'accès précoce, de gabapentinoïdes, des spécialités hors AMM qui ont une démonstration d'efficacité faible avec une tolérance non acceptable. Et un contexte pour notre spécialité, d'un large développement clinique et de deux études avec une supériorité démontrée et une tolérance acceptable démontrée.

Je laisse la parole au Docteur Lanot au sujet du besoin médical.

M. le D^r LANOT.- Merci. Ces dernières années, il y a eu plusieurs études sur le symptôme prurit chez les patients traités par hémodialyses. C'est assez nouveau dans le champ de la néphrologie de s'intéresser à un symptôme. On est maintenant dans l'ère de maladie chronique où l'on ne sait guérir pas les gens, donc on essaie d'améliorer leur qualité de vie et la survie, mais on est plus axé sur la qualité de vie. On a plusieurs études sur le thème du symptôme du prurit, en particulier les données rapportées sur cette slide qui sont celle des plus grandes études observationnelles chez les patients mondialisés, les études d'observations internationales sur les cinq continents.

Sur chaque graphique, on a des points qui représentent les patients hémodialysés suivant l'intensité du prurit qu'ils sont amenés à présenter. À gauche, c'est le point des patients qui ne se grattent pas du tout et à droite, les patients atteints du prurit le plus sévère. En fonction des outcomes analysés, sur ces données observationnelles, on a une association entre l'intensité du prurit et la mortalité toutes causes, également avec la mortalité cardiovasculaire et le risque infectieux. On retrouve des données d'association entre le risque d'hospitalisation toutes causes et le risque d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire avec l'intensité du prurit qui augmente en parallèle. En revanche, cette association n'est pas retrouvée pour les hospitalisations pour cause infectieuse ou en lien à des maladies de peau.

Sur la partie droite, une association est retrouvée entre l'intensité du prurit et l'arrêt de la dialyse. L'arrêt de la dialyse est un événement grave puisque cela signifie, à plus ou moins à court terme, le décès du patient ou des patients qui sont tellement handicapés par leur prurit notamment, il peut y avoir d'autres choses associées, notamment en raison du prurit, qui décident d'arrêter la dialyse. Voilà pour ces données observationnelles pour l'importance de ce symptôme quand il est présent chez nos patients. Plus il est intense, plus il est associé à des événements graves.

Concernant le besoin médical, ces dernières années en néphrologie, on a eu pas mal d'essais plutôt observationnels, de petits essais de méthodologies très discutables pour essayer de chercher des traitements de ce symptôme. Aucun traitement n'a montré une efficacité suffisante. Les traitements pour lesquels il y avait un peu d'efficacité ont montré un risque qui les rend difficiles d'usage. Actuellement, il n'y a pas d'AMM pour traiter ce symptôme chez les patients traités par hémodialyse. Les gabapentinoïdes, les traitements pour lesquels il y a un niveau de preuve d'efficacité, ils sont entachés d'effets indésirables qui font que les néphrologues sont réticents à les utiliser. Il y a une marge thérapeutique très étroite chez les patients insuffisants rénaux traités par hémodialyse. On fait attention à ces traitements.

Aucun consensus n'existe pour savoir comment traiter les patients de manière certaine. Actuellement, les néphrologues sont en difficulté quand ils sont face à des patients qui présentent ce symptôme parce qu'on ne sait pas quoi leur proposer de manière très efficace.

M^{me} ALFONSI.- Merci Docteur. Je passe la parole à Serge Maillet.

M. MAILLET.- Par rapport aux données d'efficacité et de tolérance démontrées dans les études, il y a eu deux essais de phase III multicentriques randomisés en double aveugle et en groupes parallèles comparatifs versus placebo, réalisés chez plus de 850 patients dialysés. C'est une étude assez

importante par rapport à la dialyse. La supériorité de la difélikéfaline versus placebo a été démontrée dans les deux études sur le critère principal qui était la proportion de patients dans le score hebdomadaire moyen sur l'échelle WI-NRS avait baissé d'au moins trois points entre la base line et la semaine 12. En critères secondaires, on avait regardé la proportion de patients dont le score avait diminué d'au moins 4 points. C'était aussi significatif dans les deux études.

La qualité de vie a également été appréciée, en particulier par l'intermédiaire des échelles 5D-itch et Skindex-10. On avait une différence significative sur l'étude KALM-1. L'étude KALM-2 ne sortait pas. Cela dit, on avait une tendance à une meilleure qualité de vie dans le groupe des patients traités par difélikéfaline. Au total, ces résultats démontrent un impact positif à la fois sur la qualité de vie et sur l'efficacité de la prise en charge. Comme vous l'avez souligné, les résultats de tolérance étaient acceptables.

Un mot par rapport à l'échelle WI-NRS. Le critère principal était basé sur la différence de score moyen sur cette échelle WI-NRS entre l'inclusion et la semaine 12. Or dans l'avis, il est fait mention qu'il s'agit d'un critère de jugement principal cliniquement pertinent et utilisé en routine, mais dont la reproductibilité et la robustesse sont discutables. Il faut savoir que l'échelle WI-NRS est très simple à utiliser en routine. Monsieur Lanot peut dire un petit mot sur la pertinence de l'usage de ce score.

M. le D^r LANOT.- En pratique clinique, une fois que c'est connu des équipes, c'est extrêmement simple à utiliser, d'autant plus simple que c'est l'exact analogue des échelles que l'on utilise pour coter l'intensité de la douleur, les échelles numériques analogiques. Cela consiste à poser une simple question aux patients : « Est-ce que vous souffrez de démangeaison ? Si oui, pouvez-vous les noter de 0 à 10 ? Zéro, pas de démangeaison, 10, les pires démangeaisons que vous puissiez imaginer ». C'est une question simple à laquelle les patients sont habitués à répondre parce qu'on leur pose la question concernant la douleur de manière très fréquente. Pour le prurit, cette échelle est facile d'usage pour les soignants, ne prend pas de temps et est facile à comprendre pour les patients. Une fois qu'elle est connue, elle est très rapidement disséminée dans les centres de dialyse.

M. MAILLET.- Il faut savoir que la société européenne de dermatologie reconnaît dans ses recommandations que le score WI-NRS est le meilleur outil pour évaluer l'intensité du prurit. S'il existe des biais en partie liés à la subjectivité de la mesure de la douleur, il ne pouvait pas être choisi d'échelle plus pertinente pour évaluer la variation de l'intensité du prurit.

Je voudrais dire un mot avant de conclure sur les analyses de sensibilité. Il faut savoir que les biais, telles que les données manquantes, ont été anticipés dans le protocole d'étude avec la réalisation de six analyses de sensibilité sur le critère principal. Sur les 6 analyses de sensibilité, 5 sur 6 sortent significatives sur les deux études. Une seule n'est pas significative, il s'agit de l'analyse de KALM-2 dans laquelle on a considéré que l'ensemble des patients sortis précocement de l'étude sont considérés comme non répondeurs sur le critère principal. C'est l'hypothèse la plus restrictive et la plus conservatrice par rapport à l'ensemble des hypothèses qui auraient pu être choisies. Le fait que 5 sur 6 analyses soient significatives confirment les résultats observés sur l'analyse principale, à savoir la supériorité de KAPRUVIA, difélikéfaline, versus placebo.

La conclusion de l'avis évoquant la significativité discutable KALM-2 nous semble sévère au vu des résultats de l'analyse de sensibilité.

M^{me} ALFONSI.- Au regard de ce qui vous a été présenté, nous souhaiterions apporter les modifications suivantes dans l'avis.

SMR : on a vu que la supériorité de KAPRUVIA versus placebo, qui n'est pas un vrai placebo. On ne l'a pas abordé, le patient pouvait continuer à prendre les traitements qu'ils utilisent hors AMM. Près de

50 % des patients avaient déjà un traitement dans le groupe placebo comme dans le groupe difélikéfaline. Il y a une efficacité démontrée dans ces deux essais de phase III, avec un profil de tolérance considéré comme acceptable dans la commission. Nous souhaitons voir afficher un rapport efficacité de tolérance important.

Concernant le besoin médical, le Docteur Lanot nous a rappelé qu'il n'y a pas d'option thérapeutique et qu'il y a un rapport bénéfice-risque favorable. Les gabapentinoïdes ont été étudiés dans des petits essais. Ils sont très difficilement utilisables. Ils ont un niveau de preuve très faible et une tolérance non acceptable. Encore une fois, on est chez des patients dialysés âgés qui ont des comorbidités. Ce sont des alternatives non acceptables avec un très faible niveau de preuve. Il y a un besoin non couvert, selon nous, de disposer d'une option avec une efficacité démontrée et une tolérance acceptable pour le patient.

Concernant la qualité de vie, les résultats montrent un impact favorable dans les deux études.

Par conséquent, nous souhaitons voir afficher un SMR important pour notre spécialité. Concernant l'ASMR, nous souhaitons rappeler dans ce chapitre la nécessité de disposer d'une option efficace avec une tolérance acceptable. Aucune thérapeutique actuelle ne répond à ce besoin. La commission soulignait dans l'avis précoce et dans le projet d'avis que les gabapentinoïdes ont une tolérance. KAPRUVIA a démontré des résultats d'efficacité et de tolérance qui montrent que notre spécialité peut répondre à ce besoin. Selon nous, on a une amélioration du service médical rendu. Il est difficile de voir une ASMR V pour une spécialité qui a deux études de phase II et plus de 450 patients versus des gabapentinoïdes avec un très faible niveau de preuve et un niveau de tolérance non acceptable. Il s'agit d'une amélioration du service médical rendu.

C'est pour cela que nous souhaitons voir afficher un niveau d'amélioration mineur, de voir afficher également que le critère de jugement principal est pertinent et une quantité d'effets qualifiés de modestes ne nous apparaît pas justifiée, étant donné ce qui a été montré dans nos études.

J'ai été rapide sur la fin parce que j'ai vu que le temps avançait, Nous sommes disponibles pour toute question de la commission.

M. le P^r COCHAT, Président. - Vous êtes dans les temps malgré tout. Merci à vous. Première question de Clara Locher.

M^{me} le D^r LOCHER. - Bonjour. Je pense que c'est important de souligner l'effort d'apporter deux essais cliniques contrôlés randomisés en double aveugle. Par contre, il est important de souligner les deux limites de ces études. La première sur le choix de la durée de traitement, qui est seulement de trois mois dans un contexte où ce traitement va être utilisé de façon chronique. La deuxième limite concerne la gestion des données manquantes, notamment pour les patients qui arrêtaient le traitement. Les données de ces patients ont été censurées et imputées dans un second temps en considérant que les données étaient manquantes de façon aléatoire, ce qui n'est pas une hypothèse acceptable dans la mesure où le pourcentage de patients ayant arrêté le traitement est plus important dans le groupe des patients traités par KAPRUVIA que dans le groupe placebo. Est-ce qu'il est possible de revenir sur ces deux points : la durée du traitement et le choix de la gestion des données manquantes ?

M^{me} ALFONSI. - Le critère principal était sur 12 semaines. De mémoire, les gabapentinoïdes avaient des données sur 4 semaines. 12 semaines, c'est plus important que ce dont on disposait actuellement. C'est une analyse exploratoire sur 52 semaines en ouvert. En ouvert, les critères étaient assez restrictifs. Ils devaient remplir tout le questionnaire WI-NRS pour considérer que le traitement était pris. C'est pour cela qu'il y a des données manquantes à 52 semaines. On a quand même une analyse

exploratoire sur 52 semaines qui montre l'efficacité du traitement.

M^{me} le D^r LOCHER.- Quitte à faire une étude d'un an, on peut regretter que le double aveugle n'ait pas été maintenu la première année.

Le deuxième point, je voudrais revenir sur le fait que les résultats sont modestes. Ce n'est pas seulement la CT qui le dit, c'est aussi ce qu'ont conclu les membres du CHMP dans l'EPAR. Il est précisé dans l'EPAR. Il n'est pas précisé dans l'EPAR que les données sont cliniquement pertinentes, mais elles sont modestes.

Dernier point qui rend l'interprétation des résultats difficile, c'est le pourcentage de patients sous placebo qui répondent au traitement. Dans KALM-1, 30 % des patients s'améliorent dans les conditions définies comme une amélioration d'au moins trois points sur l'échelle. Ce qui rend les données difficiles, c'est le fait que dans KALM-2, on passe de 30 à 40 % de ces patients qui s'améliorent. Est-ce qu'il y a quelque chose qui permettrait d'expliquer cette augmentation d'amélioration sous placebo entre les deux études ?

M. MAILLET.- Je vais apporter un élément de réponse, Antoine Lanot pourra compléter. Sur l'effet placebo, sur le prurit comme sur la douleur, on a un effet placebo assez important. Cela fait partie de la prise en charge de ce type de symptômes. Concernant KALM-1 versus KALM-2, KALM-1, c'est une étude faite exclusivement aux États-Unis. Dans KALM-2, la moitié était des patients américains et la moitié des patients étaient en dehors des États-Unis, dont une petite partie en Europe. On sait qu'il y a de grosses différences dans la prise en charge de la dialyse sur la nature des patients et sur la nature de la prise en charge entre les États-Unis et le reste du monde, en particulier en Europe. C'est une hypothèse, ce n'est pas démontré, mais cela peut expliquer un écart entre KALM-1 et KALM-2 sur les effets placebos, parce que la prise en charge de la dialyse n'est pas du tout la même entre les États-Unis et le reste du monde, en particulier l'Europe. Cela pourrait expliquer qu'au départ, les patients sous placebo ou sur *standard of care* étaient pris en charge différemment, donc avec un effet placebo qui peut être différent.

Monsieur Lanot peut compléter mon propos sur ces deux points.

M. le D^r LANOT.- Ce point paraît assez probable. On ne fait pas du tout la même dialyse aux États-Unis qu'en Europe. En vérité, on fait une dialyse beaucoup plus performante en Europe avant de mettre en place des traitements contre le prurit, pour lesquels les néphrologues sont très embêtés parce qu'ils ne savent pas quoi proposer aux patients. On se pose systématiquement la question de la qualité de la dialyse. Est-ce que notre patient est convenablement dialysé ou est-ce qu'il n'y aurait pas un petit peu de sous-dialyse ? Même s'il n'y a pas de grand niveau de preuve, les patients moins bien dialysés, on a l'impression sur les données observationnelles qu'ils seraient plus à même de souffrir de prurit. Le néphrologue qui s'aperçoit qu'un patient souffre de prurits associés à la maladie rénale chronique fera tout ce qu'il peut pour améliorer les paramètres de dialyse. Il y a peut-être un peu plus de marge en Europe qu'aux États-Unis. De base, la dialyse est de meilleure qualité en Europe par rapport aux États-Unis. Les matériaux ne sont pas les mêmes, les techniques utilisées ne sont pas les mêmes. Je pense que c'est un élément important, effectivement.

M. MAILLET.- Et le suivi médical n'est pas le même puisqu'en Europe, ce sont les médecins qui suivent les patients dialysés, alors qu'aux États-Unis en particulier, la gestion quotidienne de la dialyse est gérée par les infirmières et les cadres de santé.

M^{me} le D^r LOCHER.- Cela laisse à penser que si les paramètres sont anticipés et bien pensés, puisque cela concerne seulement la moitié, on aura une réduction de la taille d'effets par rapport à ce qui est observé dans KALM-2.

M. le D^r LANOT.- La dialyse de base aux États-Unis n'est pas la dialyse de base en Europe. L'amélioration vis-à-vis des paramètres de dialyse est surtout observée chez les gens qui ont de base une légère tendance à la sous-dialyse. C'est assez mal compris. La physiopathologie d'ensemble n'est pas complètement comprise. En pratique, c'est ce que font les néphrologues. Ils se posent la question : « Est-ce que je suis optimal du point de vue de mes paramètres de dialyse devant ce patient qui se gratte ? ». On essaie de voir. Il y a des cas où on est déjà optimal. Des fois, on se dit : « Je vais essayer de... ».

(coupure du son - son 5, 00'23'03 – 00'24'12)

Notamment dans une autre phase des études observationnelles, il y avait eu un travail sur tous les paramètres du phosphocalcique et l'association au prurit. Alors que ce n'est pas ce qui a cours dans l'imaginaire collectif des néphrologues, il ne semble pas qu'il y ait de corrélation entre le métabolisme phosphocalcique tel qu'on le mesure (PTH, calcium phosphore, etc.) et l'intensité du prurit. Pareil pour le bilan martial. Tout ce qui concerne les toxines urémiques est battu en brèche sur les études les plus récentes qui essaient de s'attacher à ce versant de la physiopathologie.

M. MAILLET.- On a mis en place une étude qui a été versée au dossier. C'est une étude observationnelle menée en France où on a montré que la prévalence de patients souffrant de prurit selon le score WI-NRS, il n'y a pas de corrélation entre les patients qui souffraient le plus de prurits et les anomalies du métabolisme phosphocalcique, en particulier sur l'hyperphosphatémie, quand on sait aujourd'hui que grosso modo, elle est bien contrôlée au niveau de la dialyse, et de l'hyperparathyroïdie qui fait partie des mécanismes sous-jacents.

M. le P^r COCHAT, Président.- J'entends bien, mais je ne comprends toujours pas quels seraient les autres paramètres qui pourraient expliquer la mortalité accrue dans le groupe des prurits ?

M. le D^r LANOT.- Excusez-moi, je n'avais pas compris votre question. Ce qui a été évoqué par différents auteurs, c'est qu'il y a aussi des associations qui sont montrées de manière importante avec les troubles du sommeil, la dépression et l'anxiété. Il pourrait y avoir un cheminement prurit diminution de la qualité de vie, de dépression, troubles du sommeil. Ces facteurs pourraient contribuer à la surmortalité. Il n'y a pas de paramètres biologiques évidents qui auraient été trouvés de manière rationnelle, pour l'instant en tout cas.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel Clanet.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- J'ai une question là-dessus. Y a-t-il une corrélation avec la neuropathie périphérique et l'ensemble des éléments électrophysiologiques que l'on peut avoir chez ces patients ?

M. le D^r LANOT.- Parmi les versants physiologiques, il y a l'aspect toxines urémiques et un aspect neuropathie périphérique, voire un petit peu de neuropathie centrale, puisque sur des IRM fonctionnelles, il a été montré qu'il y avait une hyperactivation de certaines aires cérébrales du prurit chez les patients insuffisants rénaux chroniques traités par dialyse. Il y a de la neuropathie périphérique. C'est en jouant sur ces différents versants de la physiopathologie qu'on peut se poser la question des différents traitements. L'efficacité, certes modeste des gabapentinoïdes, serait sur cet éventuel versant. On utilise ce type de traitement dans le syndrome des jambes sans repos qui touchent parfois les dialysés. Là encore, c'est un autre symptôme que l'on a beaucoup de mal à traiter et pour lequel les traitements nous paraissent parfois délicats d'usage.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci. Le temps consacré est terminé. Merci pour vos présentations et vos réponses à nos questions. Bonne fin de journée.

Est-ce que vous avez des questions ou des commentaires ? Jean-Christophe Mercier.

M. le P^r MERCIER.- J'ai une question pour Clara Locher. La publication de KALM-2 n'a jamais été faite. Elle a été faite en réunissant les données de KALM-1 et KALM-2, publiée dans un journal dont je ne connaissais même pas l'existence, qui s'appelle *Kidney Medicine* 2022. Est-ce qu'il y a une raison ?

M^{me} le D^r LOCHER.- À part l'investigateur, ce sera difficile de répondre.

M. le P^r MERCIER.- KALM-2 nous est présenté comme peu différent, qu'il n'y avait pas de différence significative. Ensuite, on nous présente les données agrégées pour dire que c'est significatif. C'est une façon de procéder particulière.

M^{me} le D^r LOCHER.- Je ne pense pas qu'il était prévu de publier les résultats de manière poolée dès le départ. Ce sont deux études indépendantes avec deux protocoles très similaires, à quelques différences sur la hiérarchie des critères de jugement. En dehors de cela, à part pour pooler les données et faire apparaître l'efficacité moindre dans KALM-2, je ne vois pas l'intérêt de cette stratégie.

M. le P^r MERCIER.- KALM-1 a été publié dans le New England 2020. Il y a un éditorial qui va dans le même sens. Il y a des questions qui sont posées par trois auteurs en remettant en cause les données. KALM-2 n'a jamais été publié, sauf sous forme agrégée dans une revue dont je ne connaissais pas l'existence, à moins que Pierre Cochat ne connaisse *Kidney Medicine*.

M. le P^r COCHAT, Président.- Non.

M. le P^r MERCIER.- Il a dû y avoir un problème.

Un intervenant.- La plupart du temps, les données négatives ne sont pas publiées du tout.

M. le P^r MERCIER.- Tout à fait.

M^{me} le D^r LOCHER.- Je ne sais pas s'ils sont publiés sur la LCT de manière indépendante.

M. le P^r MERCIER.- J'ai cherché longuement sur PubMed et j'ai trouvé que KALM-1 et KALM-2 ont été agrégés dans cette revue obscure.

M. le P^r COCHAT, Président.- Michel.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Je ne rentre pas dans les méandres des publications. Je suis sensible à deux choses. Premièrement à ce qu'a dit Clara Locher, c'est qu'ils ont fait une étude là où pour le moment, il n'y a absolument rien. L'effet est modeste, cela est dit dans l'EPAR, Clara l'a redit. Le deuxième point que je me pose est de savoir si les limites qu'elle apporte à cette étude sur le plan méthodologique sont suffisamment importantes pour lui refuser une ASMR IV ou, au contraire, on peut se poser la question de valoriser le fait que là où il n'y a rien, il y a une étude qui peut servir de base à essayer d'autres médicaments, comme les médicaments que l'on utilise dans les douleurs neuropathiques. Je pense que le prurit dans ce contexte, même s'il a un effet particulier, doit avoir une origine probablement de nature neurologique périphérique.

M. le P^r COCHAT, Président.- Je ne sais pas. Clara, qu'est-ce que tu en penses ?

M^{me} le D^r LOCHER.- Je pense qu'il y a un effet modeste estimé cliniquement pertinent par les experts, mais c'est la taille de l'effet placebo qui pose question quand on voit que 40 % des patients s'améliorent selon ces conditions et que l'on passe à 50 % avec le traitement.

M. le P^r CLANET, pour la HAS.- Sur le traitement de la douleur, on sait très bien que l'effet placebo est considérable. Je ne sais pas ce qu'en pense Francis, mais je pense que c'est pareil.

M. le P^r BONNET.- Il faut voir sur une échelle de dix. Sur un symptôme de ce type, une réduction de trois significative, cela peut être important pour les patients.

M. le P^r COCHAT, Président.- La différence Europe États-Unis est importante aussi, je suis d'accord. Il y a un point dont Clara a parlé et qui me gêne aussi, c'est la gestion des données manquantes.

M^{me} le D^r LOCHER.- Pour moi, c'est une erreur dès le protocole. Ils n'étaient pas dans l'idée de faire une analyse en intention de traiter puisque les patients qui arrêtaient le traitement, arrêtaient le relevé des données. Au final, ils les incluent quand même dans l'analyse en imputant les données. Je ne sais pas ce qu'en pense Sylvie, mais cela n'a pas vraiment de sens.

M. le P^r COCHAT, Président.- C'est ce qui me gêne le plus.

M. le D^r TRINH-DUC.- Ils n'ont pas répondu à la question.

M. le P^r COCHAT, Président.- Jean-Christophe Lega.

M. le P^r LEGA.- Justement, dans la gestion des données manquantes, ils ont fait une hypothèse de données maximales.

M^{me} le D^r LOCHER.- Ils n'ont pas fait, bien que cela ne serait jamais passé avec 20 % de données manquantes. Ils ont fait l'hypothèse que les données manquantes étaient un échec aussi bien pour le placebo que pour leur traitement. C'est là où le résultat est significatif dans KALM-1 et non significatif dans KALM-2.

M. le P^r COCHAT, Président.- Sylvie.

M^{me} le P^r CHEVRET, pour la HAS.- Même si je suis d'accord avec ce que vient de dire Clara, ils ont quand même fait un effort d'étudier d'autres mécanismes de données manquantes en faisant de l'imputation multiple et en faisant une *tipping point analysis* qui cherche à savoir si les données manquantes sont générées sous un autre mécanisme.

Par rapport au dossier précédent, je trouve qu'on est difficile dans un traitement qui se veut, d'après ce que j'ai compris, purement symptomatique et qui n'a pas de visée autre qu'améliorer le prurit. Même s'il y a un effet placebo indéniable, ce qui compte, c'est qu'il y a un placebo. La différence reste significative sur KALM-1. Je trouvais qu'on était raide par rapport à l'effort du laboratoire d'avoir fait deux essais. Je ne me sens plus ce que disait l'association de patients. Ils sont passés de plus de sept points, avec une diminution de trois points sur une échelle qui va à 10. Cela me semble un effet perçue cliniquement d'après ce que disait le clinicien.

Le fait qu'il y ait 12 à 20 % de données manquantes, c'est un problème de performance des gens qui ont fait l'essai, de leur connaissance des essais et de l'avoir anticipé. Manifestement, je pense que c'est presque une forme de naïveté. Je ne connais pas VIFOR France, mais le fait d'avoir fait des analyses après pour les prendre en compte dans l'analyse plutôt que les exclure, je trouve que c'est plutôt un point positif.

M. le P^r COCHAT, Président.- Le Bureau allait dans ce sens et proposait d'améliorer l'ASMR en le passant éventuellement à un niveau IV, mais en maintenant un SMR modéré. Je propose que l'on vote d'abord maintien ou pas de l'avis précédent qui était, je vous le rappelle, un SMR modéré et une ASMR

V, pas de demande d'ISP. On verra si on revote en fonction de ce premier vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, 22 contre le maintien de l'avis.

M. le P^r COCHAT, Président.- On revote le SMR et l'ASMR.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO.- 22 votants, SMR modéré et une ASMR IV à l'unanimité.

M. le P^r COCHAT, Président.- Merci.

Une intervenante, membre de la HAS.- En prenant en compte le nouveau vote, le laboratoire avait proposé de faire des modifications pour basculer d'un SMR modéré à SMR important. Au vu des conclusions, on vous propose de ne pas modifier le libellé du SMR et de le maintenir tel qu'il était.

Concernant l'ASMR, le laboratoire proposait de rajouter : « *Compte tenu du besoin médical, de disposer d'une option thérapeutique efficace avec une tolérance acceptable* ». À voir si vous acceptez ou pas de rajouter ce point.

Il proposait de supprimer :

- « *Mais au regard d'un critère de jugement principal cliniquement pertinent et utilisé en routine, mais dont la reproductibilité et la robustesse sont discutables* ».
- « *D'une quantité d'effets qui peut être qualifiée de modeste* ».
- « *La gestion des données manquantes par des analyses de sensibilité confirmant les résultats principaux obtenus dans KALM-1, mais discutables dans KALM-2* ».

Le laboratoire proposait de supprimer la dernière partie en rajoutant : « Confirmant les résultats principaux obtenus dans KALM-1, mais dont la significativité n'a pas été atteinte dans l'analyse de sensibilité la plus significative dans KALM-2 », ce qui est correct également.

On vous proposait d'accepter ce point parce que c'était non significatif dans KALM-2.

M. le P^r COCHAT, Président.- Au tout début, la proposition d'ajouter : *Compte tenu du besoin médical, de disposer d'une option thérapeutique efficace avec une tolérance acceptable* ». C'est vrai que cela ne relève pas tellement de l'ASMR.

Une intervenante, membre de la HAS.- On n'a pas l'habitude de le mettre.

M. le P^r COCHAT, Président.- D'accord.

Une intervenante, membre de la HAS.- On rajoute ce point concernant le besoin médical.

Une chef de projet, pour la HAS.- Sur la gestion des données manquantes, quand le laboratoire veut modifier la phrase en mettant que la significativité n'avait pas été atteinte, je parle sous le contrôle de Clara Locher, en termes de syntaxe et de compréhension, ce n'est pas la formulation la plus claire.

C'est non significatif au final. Je veux bien votre confirmation, Clara.

M^{me} le D^r LOCHER.- C'est non significatif. « N'a pas été atteinte », c'est une manière de laisser à penser qu'il nous manquait de puissance ce dont on ne sait pas, sachant qu'ils avaient déjà dû augmenter la taille du nombre de patients au cours de cette étude.

Une chef de projet, pour la HAS.- Merci Clara. On vous propose de mettre : « Mais non significatif dans l'analyse de sensibilité la plus conservatrice de KALM-2 ».

Une intervenante, membre de la HAS.- On maintient les deux points que le laboratoire proposait de supprimer ?

M. le P^r COCHAT, Président.- Oui. Monsieur le chef de projet, vous voulez parler du PUT ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Étant donné le manque de développement ajouté, la CT s'est exprimée sur une volonté d'avoir des données cliniques et d'efficacité dans le PUT. Je voulais savoir si cela vous convenait d'ajouter certaines variables parce que, actuellement, on a uniquement la survie globale et le temps jusqu'à l'arrêt de traitement toutes causes. Nous vous proposons d'ajouter des variables d'efficacité comme le taux de transcrits BCR-ABL, les paramètres hématologiques tous les six mois, ainsi que les données toxicités telles que les lipases, comme l'avait souligné l'ANSM. Habituellement, on inclut deux variables d'efficacité dans le PUT. Mais dans ce contexte, en récolter plus, ainsi que sur l'allogreffe.

M. le P^r COCHAT, Président.- Étienne, tu es d'accord ?

M. le D^r LENGLINÉ, pour la HAS.- Je pense que c'est bien.

M. le P^r COCHAT, Président.- Très bien.

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