



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

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

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

CNEDiMTS

Mardi 25 février 2025

CNEDiMTS
Du 25 février 2025

Examen - Prise en charge anticipée (PECAN) KRANUS EDERA, Application
à visée thérapeutique dans la dysfonction érectile d'origine organique
chez l'homme (10) KRANUS HEALTH FRANCE

Certaines parties du document ne sont pas lisibles car le demandeur a souhaité que certaines données
commerciales et industrielles demeurent confidentielles

1. Examen - Prise en charge anticipée (PECAN) KRANUS EDERA, Application à visée thérapeutique dans la dysfonction érectile d'origine organique chez l'homme (10) KRANUS HEALTH FRANCE

M. LE GRALL, Président.- On attaque trois dispositifs numériques par un PECAN, ensuite deux demandes d'inscription en LATM. On commence par la prise en charge anticipée PECAN de KRANUS EDERA, application à visée thérapeutique dans la dysfonction érectile d'origine organique chez l'homme.

Une chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Il s'agit d'une demande de prise en charge anticipée de KRANUS EDERA, application à visée thérapeutique dans la dysfonction érectile.

Quelques éléments de contexte sur la dysfonction érectile. Voici la définition de l'Association Française d'Urologie : la dysfonction érectile est un symptôme défini par l'incapacité persistante ou récurrente à obtenir ou maintenir une érection pendant un rapport sexuel satisfaisant. Le diagnostic est interrogatoire. Une durée minimale de trois mois est communément admise pour confirmer le diagnostic. La dysfonction érectile peut être psychogène, organique ou mixte.

KRANUS EDERA est un programme multidisciplinaire de 12 semaines conçu pour traiter les symptômes de la dysfonction érectile et encourager le bien-être global de l'individu. Le contenu de la thérapie s'appuie sur la littérature scientifique et les recommandations européennes. Le programme se compose de quatre modules : l'entraînement cardiovasculaire, le renforcement du plancher pelvien, l'accompagnement psychologique, mental et de thérapie sexuelle, ainsi qu'un contenu pédagogique. Cela représente en moyenne 1h30 à 2h30 d'activités par semaine. Cette durée varie en fonction des réponses données par le patient au niveau du questionnaire initial. L'évolution des symptômes peut être observée en complétant le questionnaire IIEF-5 en semaines 1, 6 et 12. Les résultats restent visibles pour le patient uniquement au cours des 12 semaines.

L'industriel revendique l'indication de dysfonction érectile d'origine organique chez l'homme. Il

CNEDiMTS

Du 25 février 2025

Examen - Prise en charge anticipée (PECAN) KRANUS EDERA, Application
à visée thérapeutique dans la dysfonction érectile d'origine organique
chez l'homme (10) KRANUS HEALTH FRANCE

définit une série de contre-indications et d'exclusions de patients, notamment pour troubles cardiovasculaires, maladies nerveuses ou chirurgies du petit bassin.

Au niveau des conditions de prescription, les prescripteurs seraient les chirurgiens urologues en général, les médecins suivant une formation spécialisée transversale de médecine et de biologie de la reproduction andrologie et les médecins généralistes ayant suivi un diplôme universitaire ou un diplôme interuniversitaire en andrologie, sexologie ou santé sexuelle.

La population cible se situerait entre 1,4 et 2,5 millions de patients. À titre informatif, depuis 2021, [REDACTED] patients bénéficient d'un remboursement de cette thérapie en Allemagne, soit environ [REDACTED] patients par an.

Au niveau des conditions de distribution, l'application est disponible sur Apple ou Android. Les patients téléchargent la prescription sur le site web de KRANUS EDERA pour avoir les accès.

Au niveau des conditions d'utilisation, les patients répondent à un questionnaire initial relatif à leur état de santé et leurs antécédents médicaux pour vérifier leur éligibilité et l'intensité du programme.

Pour être éligible à une prise en charge anticipée, plusieurs conditions doivent être remplies : l'indication du marquage CE doit être dans l'indication revendiquée et le dispositif numérique est présumé innovant, que ce soit en termes de bénéfices cliniques ou d'organisation des soins.

L'un de ces critères doit être apprécié dans les premières données qui sont disponibles et l'étude en cours doit être de nature à apporter des données suffisantes pour que la CNEDiMTS puisse rendre un avis ultérieur dans les six mois sur le remboursement pérenne dans le droit commun. Pour cela, deux experts ont été évalués pour évaluer ces critères, le Docteur Mikaélian, urologue et le Docteur Léopold-Metzger, sexologue.

Concernant le critère du marquage CE, l'indication revendiquée de la dysfonction érectile d'origine organique étant plus restreinte que le marquage CE élargissant l'indication à toutes les étiologies de la dysfonction érectile, le critère est accepté par les experts.

Concernant la présomption d'innovation via les premières données disponibles, huit recommandations de bonnes pratiques ont été fournies, mais seule la recommandation

allemande n'a pas été retenue, celle-ci étant écrite en allemand, ainsi qu'une étude spécifique, l'étude EDDIG.

Au niveau des recommandations, l'Association Française d'Urologie recommande de prendre en charge les facteurs de risque et de comorbidité, mais également de corriger l'hygiène de vie en délivrant des informations sur la perte de poids, l'amélioration de l'alimentation et l'augmentation de l'activité physique. Les causes psychosociales doivent également être prises en charge et l'approche psycho-sexologique permet d'améliorer la compréhension des symptômes. Il souligne le rôle éducatif du médecin en matière de sexualité.

L'Association Française d'Urologie, en collaboration avec la Société Francophone de Médecine Sexuelle, a élaboré le projet de recommandation suivante, à savoir la prise en charge doit être personnalisée et les inhibiteurs de phosphodiesterase 5 sont recommandés en traitement de première intention avec, en complément de ce traitement médicamenteux, des changements du mode de vie et une mise en place de règles hygiéno-diététiques. Un arbre décisionnel de prise en charge thérapeutique a été réalisé, remplaçant ce qui vient d'être dit, en précisant davantage les conseils sexologiques, les règles hygiéno-diététiques (comme le sevrage tabagique ou l'activité physique) et la prise en charge des comorbidités.

La troisième recommandation provient de la HAS qui précise, dans le guide du parcours de soins dans le surpoids et de l'obésité, que le poids impacte la sexualité et que les personnes en situation d'obésité ont 2,5 fois plus souvent des dysfonctions érectiles.

Les recommandations européennes de l'EAU rappellent l'importance du dialogue entre le médecin et le patient pour la prise en charge. Comme les recommandations françaises, ils insistent également sur le mode de vie, les règles hygiéno-diététiques et la thérapie en complément d'un traitement médical.

Une recommandation américaine indique que la dysfonction érectile peut être un marqueur de risques cardiovasculaires ou d'autres problèmes de santé. On retrouve à nouveau le mode de vie et les règles hygiéno-diététiques au niveau d'un consensus américain.

Au niveau de l'étude spécifique qui est fournie, l'étude EDDIG, il s'agit d'une étude prospective,

contrôlée, randomisée, en simple aveugle au niveau de l'investigateur, à deux bras, monocentrique réalisée en Allemagne. Elle avait pour objectif d'évaluer l'amélioration de la dysfonction érectile, l'amélioration de la qualité de vie liée à la maladie et la participation active du patient traité par la thérapie numérique KRANUS EDERA. Ils ont inclus des hommes présentant une dysfonction érectile d'origine organique, âgés de plus de 18 ans avec un score IIEF ≤ 21 . Les critères d'exclusion étaient les pathologies ou accidents cardiovasculaires, nerveux, prostatiques, péniens ou du petit bassin ou en cas d'injection de prostaglandine.

Les critères de jugement étaient semi-hiérarchisés. Ils commençaient par le diagnostic de la dysfonction érectile et de la sévérité via le score IIEF-5. Si celui-ci était significatif, ils évaluaient ensuite la qualité de vie et la participation active du patient.

Le score IIEF-5 est composé de cinq questions : trois questions sur la fonction érectile, une sur la satisfaction du rapport sexuel et une sur la satisfaction globale du patient. Ils évaluent un antécédent sur les six derniers mois du patient et l'échelle de score est variée entre 5 et 25, un score ≤ 20 signifiant la présence d'une dysfonction érectile. Il s'agit d'une version abrégée du questionnaire IIEF-15 composé de 15 questions.

Pour information, le questionnaire IIEF-6 est lui aussi une version abrégée de IIEF-15. Il est composé de six questions : cinq sur la fonction érectile, une sur la satisfaction globale du patient, sur un antécédent de quatre semaines. Il a été déterminé qu'une différence minimale de 4 points dans ce score IIEF-6 était considérée comme cliniquement pertinente. C'est ce qu'on appellera le MCID : *Minimum Clinical Important Difference*.

Dans l'étude EDDIG, le questionnaire s'est limité aux quatre dernières semaines. La classification est différente, déterminant une dysfonction érectile ≤ 21 . Par ailleurs, aucune différence de score cliniquement pertinente pour le score IIEF-5 n'a été validée. Pour les besoins de l'étude et sur base de la différence minimale cliniquement pertinente de 4 points validée pour l'IIEF-6, une différence de score de 3,3 a été calculée pour le questionnaire via une règle de trois. Pour l'étude EDDIG, une augmentation minimale de 3 points du score IIEF-5 a été considérée comme le seuil permettant de déterminer le succès de l'intervention de KRANUS EDERA. Ce seuil a été considéré comme cliniquement pertinent par la firme et approuvé par l'autorité allemande BfArM. C'est ce

seuil de différence de 3 points qui a également été utilisé pour calculer le nombre de sujets nécessaires.

241 patients ont été inclus et suivis pendant 12 semaines. Ils sont randomisés à l'inclusion et les deux groupes d'intervention ont reçu des conseillers génétiques, mais seuls les patients ayant initié un traitement affectant la dysfonction érectile depuis plus de quatre semaines avant leur participation dans l'étude ont été autorisés à le poursuivre pendant l'étude dans les deux groupes. L'introduction ou la modification de ces traitements pendant l'étude n'étaient pas autorisées. Les groupes étaient globalement similaires. Les hommes avaient une cinquantaine d'années, environ 15 % étaient sous inhibiteur de phosphodiesterase 5 et près de la moitié avaient une dysfonction légère à modérer.

Concernant les résultats principaux, 6 patients n'ont pas terminé l'étude, 5 patients dans le groupe d'intervention, 1 patient dans le groupe contrôle. L'analyse s'est faite en intention de traiter avec une différence statistiquement significative pour les trois critères de jugement, avec un effet traitement de 4,2 points pour le score IIEF-5, 22 points pour le score de la qualité de vie et 11 points pour la participation active du patient. Les analyses de sensibilité, ainsi que l'analyse en per-protocole, donnent des résultats similaires à ceux de l'analyse principale et aucune des analyses en sous-groupes n'a d'impact sur ces critères de jugement.

Au niveau des commentaires de l'étude, le calcul du nombre de sujets nécessaires par rapport à l'IIEF-5 n'est pas identique à celui prévu au niveau du protocole qui prévoyait 4 individus par groupe. Comme discuté précédemment, le questionnaire IIEF-5 est une version courte de IIEF-5 qui ne prend en compte que les quatre dernières semaines avec une différence minimale non argumentée, évaluée arbitrairement à 3 points pour le calcul du nombre de sujets nécessaires.

Les critères d'inclusion de l'étude indiquent un score IIEF-5 ≤ 21 , seuil légèrement différent de celui prévu dans l'indication revendiquée, soit un score ≤ 20 . Les six patients n'ayant pas terminé l'étude ne sont pas décrits. Il y a une absence d'information sur l'antériorité de la dysfonction érectile, ni s'ils ont reçu des conseils hygiéno-diététiques en amont de l'étude. L'usage d'inhibiteurs de phosphodiesterase 5 pendant l'étude n'est pas connu.

En conclusion, sur le bénéfice clinique apporté par les données fournies, l'avis est divergent selon

les experts. Le Docteur Mikaélian indique, à la vue des faiblesses méthodologiques, notamment concernant le critère de jugement principal, qu'il n'est pas possible de conclure formellement sur le bénéfice clinique apporté par le dispositif. Le Docteur Léopold-Metzger insiste davantage sur l'intervention psycho-comportementale qu'apporte cette prise en charge dans la dysfonction érectile qui est souvent négligée au profit de la thérapie médicamenteuse. Il reconnaît la limite du critère de jugement principal qui se concentre particulièrement sur l'érection sans aborder réellement la satisfaction du patient ou la qualité du rapport sexuel. Il reconnaît à l'application le caractère innovant, bien que la prise en charge reste assez générique. À la vue des critères d'exclusion, il se pose également la question de l'adéquation entre la population étudiée et l'indication revendiquée.

L'étude en cours est-elle de nature à apporter des données suffisantes pour que la CNEDiMTS puisse rendre un avis relatif à la demande de prise en charge au titre de la LPPR dans un délai de six mois ? :

- Il s'agit d'une étude de cohorte non interventionnelle monocentrique prospective à simple bras, dont l'objectif est d'examiner la persistance de l'effet de KRANUS EDERA sur le traitement de la dysfonction érectile trois mois après le traitement.
- Les critères d'inclusion étaient les hommes de plus de 18 ans avec une dysfonction érectile d'origine organique avec un score IIEF-5 ≤ 21 . Ils avaient inclus ceux qui avaient achevé la thérapie KRANUS EDERA après trois mois avec une amélioration de score IIEF-5 ≥ 3 points.
- Les critères d'exclusion étaient identiques à l'étude EDDIG et le critère de jugement principal était le score IIEF-5 à trois mois. Le premier patient a été inclus en août 2024.
- Il prévoit la fin de l'étude pour juin 2025. 153 patients seraient à peu près inclus et ils font l'hypothèse que 30 % des patients maintiendront l'amélioration du score IIEF-5 à la fin de l'étude.

Tous s'accordent à dire que connaître la persistance de l'effet est intéressant. Toutefois, les limites de l'étude sont identiques à l'étude précédente et elles ne prennent en compte que les primo-répondeurs, restreignant ainsi la population étudiée.

Un point de bilan des critères PECAN :

- Au niveau des recommandations internationales, on retrouve à chaque fois les règles hygiéno-diététiques et un mode de vie en première intention avec le traitement médicamenteux d'inhibiteur de phosphodiesterase 5.
- Au niveau de l'étude spécifique fournie EDDIG, il se pose la question de l'acceptabilité du critère du jugement principal pour démontrer le bénéfice clinique.
- Au niveau de l'étude en cours RELOAD, elle possède les mêmes limites que l'étude EDDIG et se limite à la persistance des effets.

La conclusion concernant les conditions d'éligibilité de KRANUS EDERA était partagée entre les experts.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup. Y a-t-il des remarques ? Monsieur Mikaélian.

M. le D^r MIKAELIAN.- Merci beaucoup. Le travail est très bien fait, cette présentation est très claire. Pour moi, c'est bien un autotraitement disponible actuellement avec un marquage CE, donc non remboursé. On nous pose la question d'accepter un PECAN, c'est-à-dire un remboursement pour une période limitée de six mois, avec ensuite inscription éventuelle à la LPPR.

Pour ce qui est du marquage CE et les indications, c'est vrai qu'il y a un peu de difficulté. Ce qui est retenu comme critère, c'est la CIM-11 pour le PECAN. Le code retenu pour cette CIM-11 est un peu plus large que celui de la CIM-10 qui précise effectivement la dysfonction érectile d'origine organique. Néanmoins, on admet un peu d'ambiguïté sur ce que peut être une dysfonction érectile d'origine organique, d'autant que dans l'étude, il y a beaucoup d'origines organiques qui sont éliminées.

Je voudrais revenir sur le critère de jugement principal. Il y a trois questionnaires. Le principal, plus général, a 15 questions. Il est censé questionner tous les aspects de la sexualité masculine. À partir de ce questionnaire, ont été développés les deux autres. Le questionnaire IIEF-5 utilisé pour l'étude EDDIG serait plutôt utilisé en dépistage de dysfonction érectile. Il est censé répondre aux questions sur une période de six mois précédent le questionnaire. Les cinq questions utilisent

des questions réparties sur tout le spectre de l’IIEF-15. C’est utile en dépistage parce que l’on sait maintenant que c’est un symptôme sentinelle, la dysfonction sexuelle, des maladies cardiovasculaires.

À l’inverse, le questionnaire IIEF-6 a été beaucoup utilisé pour le développement des médicaments, notamment les inhibiteurs de la phosphodiesterase 5. C’est lui qui a été le plus étudié. Il y a effectivement cinq questions principales sur l’érection et la dernière question intègre une notion de qualité de l’érection. C’est pour ce questionnaire qu’a été développé les (inaudible son 3, 01’23’06) avec des arguments assez clairs sur le niveau de différence minimale en fonction de la sévérité de la dysfonction érectile. De plus, le calcul utilisé qui reprend une règle de trois pour comparer cela et déterminer le critère de jugement paraît un petit peu ambigu.

Voilà ce que je voulais dire sur ce sujet.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup de ces précisions. Madame Hajjaji, ensuite Monsieur Ambrosi.

M^{me} le D^r HAJJAJI, Vice-Présidente.- Merci beaucoup, Monsieur Mikaélian, pour la clarification. J’avais une question sur l’histoire du critère de jugement principal. Je me demandais s’il était suffisamment valide et s’il était plutôt considéré pour du dépistage que pour une évaluation complète du spectre de la dysfonction érectile. Maintenant, je comprends mieux.

Je me demandais pour les autres critères de jugement, la qualité de vie, quand on regarde l’étude, ce qui m’a interpellée, on a l’impression que c’est utile. On a discuté du premier critère de jugement principal qui est l’essentiel, mais sur la qualité de vie, on a l’impression qu’il y a une amélioration et sur le score PAM-13 aussi. Je voulais avoir votre avis par rapport à cela.

M. le D^r MIKAELIAN.- J’ai oublié de préciser que l’IIEF-6 est sur une période de quatre semaines. Pour répondre à cette question, les critères de jugement principaux sont hiérarchisés. La question de la qualité de vie et la question de la participation interviennent si le critère de jugement principal est validé. On peut imaginer que s’il y a une meilleure sexualité, il y a aussi une amélioration de la qualité de vie.

M. LE GRALL, Président.- Monsieur Ambrosi.

M. le P^r AMBROSI.- Je suis sceptique quant à la persistance de l'effet d'une application de ce type dans le temps. Je veux bien qu'à S12, il y ait une efficacité démontrée, mais l'expérience montre, en prévention cardiovasculaire, que tout ce type de mesure, avec le temps, n'a plus d'intérêt. Malheureusement, les gens reprennent du poids, ils arrêtent de faire du sport, on n'arrive pas à les faire arrêter de fumer, etc. Je m'interroge vraiment sur l'intérêt à moyen terme, je ne dis même pas à long terme, de ce type d'application.

M. LE GRALL, Président.- Merci. D'autres remarques ?

Une chef de projet, pour la HAS.- Ça pourra être répondu par l'étude en cours qui évalue la persistance, en tout cas à trois mois.

M. le P^r AMBROSI.- C'est un peu court.

Une chef de projet, pour la HAS.- À titre informatif, j'avais regardé les standards au niveau des médicaments pour savoir s'ils utilisaient également ce score IIEF. Dans les études CT ou autres, je vois IIEF, sans précision si c'est le 15, le 5 ou le 6. C'est restreint à IIEF. Je ne sais pas si par défaut, c'est le 15. Pour le moment, je ne vois pas de standards d'exigence. Ils ne mettent pas si c'est un antécédent de quatre semaines, de six mois. Ils ne mettent pas de MID, ni de précision sur le nombre de questions au niveau des médicaments.

M. LE GRALL, Président.- Merci. Frédéric Barbot.

M. le D^r BARBOT.- Dans cette étude, le fait qu'on ne sache pas si les patients sont sous traitement thérapeutique, c'est majeur. Est-ce qu'ils ont pris des inhibiteurs de la phosphodiesterase ? C'est un point majeur.

Une chef de projet, pour la HAS.- On sait que 15 % dans chaque groupe en ont pris, sans avoir combien ils en ont pris pendant l'étude ou autre. Ça démontre un aspect réel de ce qui se passe. C'est vraiment un complément de ce qui est médicamenteux.

M. LE GRALL, Président.- S'il n'y a pas d'autres remarques, je vous propose qu'on passe au vote. Les conditions PECAN sont au nombre de deux en l'occurrence. Vous avez vu les appréciations qui ont été données par les experts et le service dans son évaluation. Je vous propose qu'on passe au vote dans ces conditions.

M^{me} LE FLOCH.- Vous pouvez voter avis favorable, défavorable ou abstention.

M^{me} LE FLOCH.- C'est un avis défavorable à l'unanimité.

M. LE GRALL, Président.- Merci beaucoup.