



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 22 mai 2019

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. JINARC – Extension d’indication

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Personne ne sort. Nous pouvons demander à M. Lengliné de rentrer.

M. LE PRÉSIDENT.- Le chef de projet est [REDACTÉ].

[REDACTÉ], **pour la HAS.-** Il y a deux demandes de la part du laboratoire. La première est une extension d’indication. Pour l’instant, JINARC est indiqué la polykystose rénale autosomique dominante de stade 1 à 3, et le laboratoire demande une extension d’indication pour le stade 4 également.

Il y a par ailleurs une demande de réévaluation, toujours à la demande du laboratoire, du périmètre du SMR qui impacte aussi la place dans la stratégie thérapeutique et l’ANSM. C’est notamment sur les modifications des critères de définition des signes d’évolution rapide de la maladie, quel que soit le stade de la maladie. Il y a quatre critères que le laboratoire souhaite modifier ou ajouter.

Pour cette évaluation, M. Niaudet et M. Vanier ont été sollicités. Le Professeur Niaudet présentera son rapport, et je présenterai le rapport de M. Vanier qui a fait un rapport écrit mais qui n’est pas présent.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Je cède la parole à Patrick.

M. le P^r NIAUDET.- Sur la polykystose rénale, c’est une maladie fréquente qui a une prévalence de 1 pour 1000. Elle se manifeste par des kystes bilatéraux et une transmission autosomique dominante.

La maladie évolue lentement et se manifeste par des signes cliniques avec des douleurs, des infections, des kystes, éventuellement des hématuries, puis une hypertension artérielle et, souvent après l’âge de 20 ans, une dégradation de la fonction rénale, le stade d’insuffisance rénale terminale étant le plus souvent atteint après l’âge de 40 ans.

Il y a deux gènes dont les mutations sont responsables de la maladie : le gène PKD1 qui est responsable chez la plupart des familles atteintes de la maladie et le gène PKD2, responsable des maladies chez les autres familles, environ 14 %. La maladie évolue plus lentement pour les malades qui ont une mutation de PKD2, le stade d’insuffisance rénale étant en moyenne atteint après 70 ans alors que pour les malades avec mutation PKD1, c’est après l’âge de 50 ans.

Ces gènes sont localisés au niveau du site primaire ou du réticulum endoplasmique des cellules tubulaires, et ces protéines régulent la prolifération cellulaire, la sécrétion des fluides, ce qui explique que les mutations puissent altérer, en particulier, avec une activation de l’AMP cyclique qui a un rôle important dans le développement de ces kystes.

Il existe une corrélation tout à fait significative entre le volume rénal, les manifestations cliniques et en particulier la dégradation de la fonction rénale. Cette augmentation du volume rénal est un signe important au stade précoce de la maladie, ce qui explique que ce soit un critère d'évolution de la maladie.

Comme je l'ai dit, l'accumulation intratubulaire de l'AMP cyclique joue un rôle favorisant dans la maladie. C'est sur cette fonction qu'a été développé un antagoniste des récepteurs de la vasopressine, la vasopressine stimulant la production d'AMP cyclique. Cet antagoniste, c'est le tolvaptan.

En 2015, la Commission de la Transparence avait considéré un SMR modéré et un ASMR mineur pour les patients adultes atteints de polykystose et ayant un débit de filtration glomérulaire normal ou peu altéré, avec un débit supérieur à 60 ml/min et des signes de progression de la maladie ou une perte significative de DMG.

Cet avis reposait sur les résultats d'une étude TEMPO 3:4, étude de phase III, randomisée en double aveugle, où le médicament était comparé au placebo, en termes de variation du volume rénal. Cela incluait beaucoup de patients, 1445. Sur un suivi de trois ans, le volume rénal total avait moins augmenté dans le groupe traité, 2,78 % par an, par rapport au groupe placebo où le volume augmentait en moyenne de 5,61 % par an. C'était hautement significatif.

En termes de critère secondaire, la dégradation de la fonction rénale, appréciée sur la pente de fonction rénale, était significativement plus faible dans le groupe traité par rapport au groupe placebo.

Dans l'étude TEMPO 4:4, qui a été deux années supplémentaires en ouvert, où tous les patients étaient traités, nous avons eu également un effet qui a été poursuivi sur la fonction rénale, avec une perte de 3,5 ml/min/an, ce qui était plus important que par rapport au placebo.

En termes de tolérance, pour moi, cela pose un certain nombre de problèmes, notamment par les effets aquarétiques de ce traitement, parce que c'est pratiquement l'équivalent de ce que l'observe dans un diabète insipide néphrogénique, c'est-à-dire une polyurie qui peut aller jusqu'à de 8 à 10 jours. On imagine bien que cela entraîne un certain nombre de réveils nocturnes. En plus des complications de type déshydratation, c'est un handicap dans la vie de tous les jours. Quand nous lisons les publications, c'est noté, mais nous n'avons pas l'impression que c'est pris à sa juste valeur. De ce point de vue, nous serions très intéressés d'avoir une étude sur la qualité de vie. Nous pouvons penser qu'un certain nombre de sorties d'études précoces sont dues à cet effet secondaire, éventuellement des sorties plus tardives chez des patients qui s'aperçoivent la fonction rénale continue à se dégrader malgré le traitement et que par rapport à ce que cela implique dans la vie de tous les jours, c'est peut-être une explication sur les sorties d'étude.

Il est également noté des risques d'atteinte hépatique avec une élévation des enzymes hépatiques, mais c'est réversible à l'arrêt du traitement. Nous revenons à la demande concernant l'extension d'indication.

La première modification, c'est de donner ce traitement aux patients qui ont une insuffisance rénale de grade 4, c'est-à-dire un débit de filtration glomérulaire, compris entre 15 et 30 ml/min. Cela repose sur les résultats de l'étude appelée REPRISE, étude de phase III multicentrique randomisée, chez les patients qui tolèrent bien le traitement, en double aveugle, avec des patients qui ont été inclus par rapport à l'étude précédente avec une fonction rénale altérée et un débit de filtration glomérulaire entre 35 et 65 ml/min.

Cela inclut un grand nombre de patients, 683 dans le groupe traité et 687 dans le groupe placebo. C'est une étude bien conduite, rigoureuse, dont on ne peut regretter qu'elle n'ait pas été poursuivie au-delà de 12 mois.

À la fin de suivi, la modification du débit de filtration glomérulaire était en moyenne de -2,34 chez les patients traités par tolvaptan et de -3,6 ml/min dans le groupe placebo. La différence entre les deux groupes est de -1,27 ml/min.

L'analyse en sous-groupe montre que pour les patients en début de phase IV, c'est-à-dire ayant un débit de filtration glomérulaire entre 25 et 30 ml/min, cela inclut 139 patients dans le groupe traité et 128 dans le groupe placebo. La différence est modeste, bien que significative : modification du DFG de -3,8 ml/min dans le groupe traité et -4,6 ml/min dans le groupe placebo, soit une différence de 0,8 ml/min dans ce groupe avec une fonction rénale de stade 4, alors que globalement, pour l'ensemble des patients, c'était 1,27 ml/min.

Dans l'étude REPRISE, la tolérance du traitement est à peu près la même dans les études précédentes.

La demande du laboratoire est d'étendre les indications aux patients au stade 4. N'ont été inclus dans cette étude que ceux qui avaient un débit de filtration glomérulaire entre 25 et 29 ml/min et donc pas ceux qui avaient un débit de filtration glomérulaire entre 15 et 25, donc un stade d'insuffisance rénale plus élevé.

Est-ce que le gain cliniquement est pertinent ou pas ? Dans l'étude REPRISE, les auteurs estiment que si, au début du traitement, le débit de filtration glomérulaire est de l'ordre de 40 ml/min et que la réduction de déclin de la fonction rénale est de 1,27 ml/min, le délai avant d'atteindre le stade 5 d'insuffisance chronique de 6,2 ans sans traitement passera à neuf ans. Nous avons un gain de neuf ans, ce qui est tout à fait important. Par contre, si le traitement est débuté alors que le débit de filtration glomérulaire est de 25 ml/min, le gain sera beaucoup plus modeste, à savoir uniquement sept mois. Étant donné la tolérance du traitement notamment en raison des effets aquarétiques, il est légitime de se poser la question de la balance effets bénéfiques et effets indésirables pour les patients au stade 4 d'insuffisance rénale.

La seconde demande concerne les modifications des critères d'évolution rapide de la maladie. Pour cela, le laboratoire se réfère à une étude française, PROPCKD, qui propose un modèle sur prédire l'évolution de la fonction rénale sur la base des données cliniques et génétiques de la cohorte française comportant 1341 patients.

Le laboratoire propose d'ajouter comme signe clinique : hypertension artérielle et complication urinaire.

Pour ma part, après lecture de l'étude française, je proposerais plutôt : hypertension artérielle avant l'âge de 35 ans et complication urologique de la polykystose dominante avant 35 ans.

Enfin, le laboratoire propose de modifier le critère de perte de fonction rénale et de passer à une perte significative du débit de filtration glomérulaire d'au moins 5 ml/min/an à 3,5 ml/min/an. L'argument repose sur le fait que dans le bras placebo des trois études, la perte annuelle moyenne de DFG était entre 3,5 et 3,7 ml/min. Néanmoins, dans le dossier, il n'y a aucune référence bibliographique pour justifier cette modification.

En conclusion, la demande d'étendre l'indication aux patients au stade 4 d'insuffisance rénale ne me paraît pas justifiée par les résultats de l'étude REPRISE, dans la mesure où dans l'étude REPRISE, ils avaient tous un débit de filtration glomérulaire supérieur à 25 ml/min. De plus, l'effet bénéfique du traitement dans ce sous-groupe de patients est modeste avec une réduction de déclin de seulement 0,8 ml/min.

Au vu de ces résultats, je propose de limiter l'indication aux patients ayant un DFG supérieur à 25 ml/min avec un SMR modéré. Concernant la demande de modification des critères cliniques, je propose hypertension précoce et complication urologique avant l'âge de 35 ans. Quant à la perte significative de DFG d'au moins de 3,5 ml/min plutôt que 5, je pense que c'est justifié, bien que ne reposant sur aucune publication pour le proposer.

Enfin, je proposerais qu'on demande une étude au laboratoire sur la qualité de vie.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. C'est un dossier qui n'est pas simple avec beaucoup de critères pris en compte, cliniques et biologiques.

Nous pouvons d'emblée discuter. Il y a plusieurs points : les patients concernés, l'importance de l'effet et le problème de la perte de fonction rénale et la réévaluation du critère. Et pour ce qui concerne l'hypertension artérielle et les complications urologiques, il faudra voir cela dans un dernier point. Il faut voir tous ces points. Ils ne sont pas de la même importance, mais comme le laboratoire fait des remarques et a des demandes sur tous ces points, il faudra se prononcer dessus.

[REDACTED] pour la HAS.- Je voudrais vous résumer le rapport de M. Vanier. Je lui avais demandé spécifiquement dans l'étude REPRISE de se focaliser surtout sur les analyses de sensibilité, difficiles à interpréter, et également sur les méthodologies d'analyse du critère de jugement principal, sur l'analyse de différence de pente du débit de filtration glomérulaire et le premier critère de jugement secondaire hiérarchisé, donc les deux premiers critères significatifs pour cette étude.

M. Vanier indique que dans l'étude REPRISE, « ce qui paraît curieux, c'est le choix de l'analyse faite en critère principal, qui est la même analyse que le critère secondaire, mais amputée d'une

information intéressante, et du coup se basant sur des hypothèses évolutives plus simplistes. De mon point de vue, le résultat de l'analyse du premier critère secondaire est en fait la même que celui du critère principal, mais avec un modèle plus adapté à la structure des données. »

Il indique ensuite qu'au niveau du plan d'analyse statistique, concernant les analyses de sensibilité, cela lui est apparu incompréhensible, et que le langage technique de la modélisation des données manquantes semble mal maîtrisé. Il recommande de ne pas tenir compte des résultats de ces analyses de sensibilité. C'était une technique de remplacement des données manquantes où plusieurs méthodologies avaient été explorées, mais peu claire.

Pour conclure, il pense que « le résultat d'efficacité le plus interprétable est celui du premier critère secondaire. Il est conforme à ce qu'on attendrait habituellement en termes de standards dans les essais cliniques. Toutefois, il me paraît possible d'envisager que l'hypothèse faite sur les données manquantes de milieu de suivi entraîne peut-être une surestimation du vrai effet (mais je ne peux que le supputer). » Pour rappel, ces deux critères étaient significatifs.

Je termine avec les revendications du laboratoire. Il demande un JMR modéré et une ASMR IV pour les patients de stade 4 en alignement avec ce qui a été voté au préalable pour les patients de stade 1 à 3 et pas de revendication pour l'intérêt de santé publique.

M. LE PRÉSIDENT.- J'ai une question d'ordre mécanique avant de parler du produit. Tu as bien expliqué que l'AMP cyclique jouait un rôle. Y a-t-il d'autres moyens pharmacologiques d'agir sur l'AMP cyclique au niveau des kystes rénaux ? Il y a beaucoup de médicaments.

M. le P^r NIAUDET.- Ce qui entraîne l'augmentation, c'est la vasopressine.

M. LE PRÉSIDENT.- Si on n'agit pas sur la vasopressine, on n'arrive pas à le faire. Nous n'arrivons pas à de façon suffisante et intéressante à agir sur l'AMP cyclique.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est censé vider les kystes rénaux. Est-ce que cela vide aussi les kystes hépatiques ?

M. le P^r NIAUDET. - Pas à ma connaissance. Il n'y a pas de récepteur de la vasopressine dans le foie.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est vrai !

M. le P^r MERCIER.- J'ai une demande de précision sur la précision de la mesure de débit de filtration glomérulaire. Nous sommes en train d'hésiter sur des pans de 5 ou 3,75. Quelle est la précision ?

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est naïf ?

M. le P^r NIAUDET.- Oui, c'est naïf !

Pour évaluer le débit de filtration glomérulaire, ce n'est sûrement pas le meilleur moyen. Le meilleur moyen, c'est avec un recueil des urines sur 24 heures. C'est donc apprécié uniquement sur le niveau de créatine plasmatique. Dans des études de ce type-là, nous ne pouvons pas imaginer avoir d'autres méthodes pour évaluer le débit de filtration glomérulaire. Il y a des chiffres étalés sur plusieurs mois avec de nombreuses mesures.

Dans la plupart des études, c'est sur la pente de dégradation de la fonction rénale. Je rejoins ce que dit le Docteur Vanier sur la pente de créatinine qui la mesure la plus couramment utilisée dans les études pour juger du déclin de la fonction rénale et prédire le moment où nous serons au stade d'insuffisance rénale terminale.

M. Le P^r GUILLOT.- J'ai une question naïve et une question de culture générale.

On reproche souvent aux études d'avoir des critères intermédiaires. Dans cette pathologie, n'aurait-il pas été beaucoup plus simple plus de savoir de combien de temps on retardait le passage à la dialyse ? C'est là le fond du problème du malade. Peut-être que cette pente de baisse du débit de filtration glomérulaire est considérée comme prédictive de ce retard de la dialyse. Je n'ai pas cette connaissance, mais tu pourras sûrement me le préciser.

Je pense que l'on n'est pas du tout dans ce cadre-là, mais quelle est la place des inhibiteurs de mTOR (sirolimus) dans cette maladie ?

M. le P^r NIAUDET.- Pour la seconde question, des essais ont été faits avec le sirolimus. Ils ont été négatifs. Cela a été abandonné. Il y a eu des publications dessus ne montrant pas d'effet suffisamment bénéfique pour poursuivre, en plus le nombre d'effets secondaires.

Concernant la première question, sur le délai gagné avant d'atteindre la dialyse, ce sont des projections, dans la mesure où il y a eu des études, TEMPO et REPRISE, sur des durées de trois ans pour TEMPO et un an pour REPRISE, nous avons le gain en termes de moindre perte de fonction rénale.

Maintenant, il y a une étude de la Mayo Clinic avec des patients qui ont été traités pendant plus de 10 ans. Ils montrent que ce gain est maintenu au fil des années. En faisant des projections, nous voyons que plus le traitement est débuté tôt, plus nous retardons l'apparition de l'insuffisance rénale terminale. Ils l'ont bien montré : quand on commence à 40 ml/min, nous passons de six ans à neuf ans avant d'atteindre le stade 5 ; quand nous débutons à 25 ml/min, nous gagnons sept mois. Donc si on débute à 80 ml/min, nous gagnerons encore plus.

Les pourquoi les études qui ont été initiées l'ont été sur des patients qui avaient un débit de filtration glomérulaire supérieur à 60 ml/min.

M. Le P^r GUILLOT.- C'est de l'extrapolation de la modélisation. Nous n'avons pas les données brutes disant qu'avec une cohorte de patients, on a reculé de tant...

M. le P^r NIAUDET.- Dans l'étude de la Mayo Clinic (lisez-le papier !), ils montrent bien que cela retarde l'insuffisance rénale terminale.

██████████, **pour la HAS.**- Pour ajouter sur les données sur le passage vers la dialyse ou la greffe, dans l'avis initial pour JINARC dans le stade 1 à 3 de maladie rénale chronique, la Commission avait demandé des études sur les caractéristiques des patients pour la mise sous traitement et des données en conditions réelles montrant l'efficacité du tolvaptan sur des critères cliniques telle la progression de l'insuffisance rénale chronique ou vers la greffe avec collecte de la proportion des patients évoluant vers l'insuffisance rénale chronique avancée et terminale, la greffe rénale et le suivi des variations de la créatinine plasmatique. Nous savons qu'il y a des analyses en cours sur des cohortes GENKYST et CKD-REIN avec des résultats attendus pour fin 2020.

M. le D^r KOUZAN.- J'ai deux questions. Apparemment, il y avait beaucoup de données manquantes. C'est pourquoi vous aviez demandé l'avis de Vanier. Est-ce que le nombre de données manquantes est hors norme par rapport aux études industrielles standards ?

██████████, **pour la HAS.**- Je lui avais posé la question avant d'aller plus loin dans les données. Il n'en manque pas tellement. Nous avons au moins 80 % des patients suivis à 12 mois. Il y en a finalement peu pour lesquels on a extrapolé l'ordonnée de deux à trois mois pour une période plus longue. Je vais retrouver la valeur exacte.

M. le D^r KOUZAN.- D'accord. C'est mineur.

La deuxième question est pour Patrick Nisudet. Si je comprends le rapport de Vanier, le premier critère est moins bon que le deuxième. Si nous disons que le résultat des courses est le deuxième critère, est-ce que cela change quelque chose dans les conclusions finales ?

M. le P^r NIAUDET.- Cela ne change absolument rien.

██████████, **pour la HAS.** Pour les patients suivis jusqu'à la fin des 12 mois, on avait 577 sur 683 (84 %) dans le groupe tolvaptan et 636 sur 687 (92 %) dans le groupe placebo.

M^{me} le D^r GARNIER.- Dans l'AMM, il est précisé que cela se fait sur des signes d'évolution rapide de la maladie. C'est là qu'est la difficulté à définir où on place le traitement. Par rapport à l'utilisation de la molécule à l'étranger, j'ai été frappée, car autant d'habitude nous avons une homogénéisation dans la prise en charge à l'étranger, autant là, il y a une disparité qui traduit bien la difficulté de pouvoir placer ces critères. Est-ce que dans le rapport sur la prise en charge à l'étranger, cela s'est fait (je suppose) sur la demande de la dernière AMM de l'extension ? Est-ce que nous avons tous les cas de 1 à 3, de 1 à 4 ? Les critères de progression rapide ne sont pas les mêmes non plus...

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous avons tous les cas, car comme l'AMM est large, chaque pays a pu définir ce qu'il entendait par évolution rapide. Vous l'avez fait par ailleurs. Dans l'ASMR actuelle, vous avez défini quatre critères sur lesquels vous allez devoir vous reprononcer et

peut-être les amender. Cela explique les hétérogénéités. La date de prise en charge, c'est aujourd'hui. L'AMM étant européenne, l'extension a pu être traitée par d'autres pays.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons nous prononcer sur ces différents points. Dans un premier temps, c'est un élargissement au stade 4. Patrick a bien dit que, compte tenu du recrutement dans l'étude, on restreindrait aux patients ayant un débit de filtration glomérulaire supérieur à 25. Nous allons nous prononcer sur les stades 4 avec restriction d'un débit de filtration glomérulaire supérieur à 25. Si vous n'êtes pas d'accord, dites-le.

Ensuite, pour parler de SMR, nous sommes obligés de nous attaquer aux critères d'évolution rapide proposés par le laboratoire et que tu as discuté avec le critère de perte de fonction rénale : entre 5 et 3,5, c'est peu, mais c'est ce que tu proposes, comme le laboratoire, même sans avoir des masses de données, mais cela paraît logique. L'expert dit oui. Puis, il y avait les critères de manifestations cliniques : hypertension artérielle et des compositions urinaires.

M. le P^r NIAUDET.- C'est particulièrement vague.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, vague.

Hypertension artérielle, c'est important de souligner ce point, puisque tu souhaites indiquer hypertension artérielle avant 35 ans.

M. le P^r NIAUDET.- Absolument. Quand nous avons une insuffisance rénale de stade 4, nous avons souvent une hypertension artérielle. Cela ne veut pas dire que c'est un signe de progression. Par contre, si on a avant 35 ans, dans l'étude qui a été publiée, c'est le critère qu'ils retiennent.

M. LE PRÉSIDENT.- La barre des 35 ans se justifie.

Quant aux complications urinaires...

M. le P^r NIAUDET.- Urologique, c'est-à-dire thïase, complication hydrologique.

M. LE PRÉSIDENT.- Hématurie.

M. le P^r NIAUDET.- Cela y est déjà.

M. LE PRÉSIDENT.- Tu dis aussi pour les patients de moins de 35 ans, puisqu'au-dessus... OK.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est pas que j'estime, mais ce sont les critères retenus par l'étude française.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, bien sûr. Il faut le dire.

M. Le P^r GUILLOT.- Contrairement aux autres membres de la Commission, je ne manipule pas avec fluidité les grades de la maladie et les correspondances avec les DFG. Le grade 4, cela correspond à quel débit de filtration glomérulaire ?

M. le P^r NIAUDET.- Entre 15 et 30 ml/min.

M. Le P^r GUILLOT.- Nous prendrions un petit bout des stades 4, c'est cela ?

M. le P^r NIAUDET.- J'ai été surpris : quand nous voyons le nombre de patients inclus dans ce qu'ils appellent en début de stade 4, entre 30 et 25 ml/min, ils ont inclus un total de 109 et 128 patients. C'est beaucoup. Je suis troublé par cela.

D'autre part, si nous nous mettons à traiter des patients en dessous de ce débit de filtration glomérulaire et que nous gagnons trois mois avant la dialyse, est-ce que cela vaut la peine ?

M. LE PRÉSIDENT.- C'est un argument à la fois clinique et basé sur les résultats.

M. le P^r NIAUDET.- Ce n'est pas un traitement curateur, mais c'est un traitement pour retarder le stade de la dialyse. Ils feraient mieux de les inscrire plus tôt sur la liste des transplantations et d'éviter la dialyse.

M. le D^r BLONDON.- Je m'interroge sur le fait que le laboratoire nous demande de trancher sur les critères d'évolutivité de la polykystose rénale. Je ne m'en sens pas la compétence. N'est-ce pas le rôle des sociétés savantes ?

M. LE PRÉSIDENT.- Il y a une AMM, une demande du laboratoire, un avis d'expert, nous nous prononçons.

M. Le P^r MERCIER.- J'avais une remarque complémentaire. Il semblerait dans un papier récent qui fait une mise au point sur cette maladie, publié dans le *Lancet* le 1^{er} mars, que le traitement par de l'eau, c'est-à-dire de boire beaucoup, faisait aussi bien que le tolvaptan. Comme tu as expliqué que bloquer les récepteurs de l'hormone antidiurétique amenait à boire beaucoup d'eau, est-ce que ? Il y a, semble-t-il, d'autres alternatives, dont cette thérapeutique.

M. le P^r NIAUDET.- Quand on boit beaucoup d'eau, on diminue la sécrétion d'hormones antidiurétiques. Quand on est déshydraté, on produit plus d'hormones antidiurétiques. C'est la physiologie. Cette hormone antidiurétique a un rôle dans la progression de la maladie.

Effectivement, j'ai suivi pas mal d'enfants avec des polykystoses dominantes, dépistées avant l'âge de 18 ans. La prescription donnée dans la mesure où on ne peut pas prescrire ce traitement, c'est de boire le plus possible. Maintenant, cette suppression doit se passer sur l'ensemble du nyctémère, et c'est difficile de faire lever les patients pour boire pendant la nuit et d'aller aux toilettes plusieurs fois.

Quand tu as des diurèses de l'ordre de 8 à 10 litres par jour, demander au patient de boire cette quantité, je ne suis pas sûr de l'obtenir facilement. Mais il est vrai que le traitement revient à boire beaucoup.

M. Le P^r MERCIER.- Il y a des essais randomisés en cours. Je viens de l'apprendre, mais bon...

M. LE PRÉSIDENT.- Nous allons passer au vote sur ces différents points. Ce n'est pas simple.

Nous nous sommes prononcés sur l'extension au stade 4 avec les nuances de tout à l'heure. Puisque c'est une extension, nous nous prononçons de 1 à 4, en restreignant les 4 aux débits de filtration glomérulaire supérieurs à 25.

M. le P^r NIAUDET.- Il suffit de dire chez les patients ayant un DFG supérieur à 25. On ne dit pas que c'est de 1 à 4. On ne restreint pas non plus pour des patients qui ont un débit de filtration glomérulaire normal. Donc supérieur à 25.

M. LE PRÉSIDENT.- Pour la perte de fonction rénale, le laboratoire demande supérieur à 3,5 ml/min/an. Tu es d'accord. Nous nous prononcerons là-dessus aussi. Quant à la sévérité de la maladie, l'évolution rapide, nous pouvons nous prononcer à part, nous nous distinguons un peu de ce que demandait le laboratoire. Nous apportons une précision supplémentaire. Cette précision supplémentaire peut-elle être apportée d'emblée ou faut-il voter à part ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est comme vous souhaitez. Mais à mon sens, un vote possible serait...

M. LE PRÉSIDENT.- On peut tout bloquer.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui le libellé que vous venez d'expliquer, c'est-à-dire avec un DFG supérieur à 25 chez les patients ayant une PKRD identifiés progressifs, et la définition de cette progression, c'est une néphromégalie importante associée à un risque de perte de fonction rénale qui est définie par deux éléments. Vous ne revenez pas dessus, vous confirmez votre vote initial de 2015. Il y a un autre critère qui les signes d'évolution rapide de la maladie. Vous redéfinissez la présence de manifestations cliniques...

M. LE PRÉSIDENT.- J'entends, mais nous pouvons faire un vote bloqué de tout cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous le souhaitez.

M. LE PRÉSIDENT.- Je crois que c'est mieux.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous partons de ce principe. Nous avons vu que la quantité d'effet a été définie tout à l'heure. Elle a été qualifiée comme modeste mais intéressante.

Le laboratoire demande un SMR modéré. Qui est pour ? Tu sembles dire que c'est raisonnable.

(Il est procédé au vote.)

SMR modéré : 13 voix

SMR faible : 4 voix

SMR insuffisant : 2 voix

Merci. Nous nous prononçons sur l'ASMR pour cette extension d'indication, sachant qu'ils avaient un ASMR IV et que nous n'avons pas d'éléments nouveaux dans un sens ou l'autre. Je vous propose de voter d'emblée sur un ASMR IV, en votre âme et conscience. Ce n'est pas illogique. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : 12 voix

ASMR V : 7 voix

Merci Patrick. Ce n'était pas simple.

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

