HAS
HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 4 septembre 2019

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.

Seul l'avis

1. ORKAMBI – Inscription

M^me^ GATTULLI pour la HAS.- Personne n'a à quitter la salle.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Je n'ai vu **arriver** [redacted].

Nous voyons ORKAMBI. [redacted] présente et Serge Kouzan et Jean-Christophe Mercier sont rapporteurs internes.

[redacted], **pour la HAS.**- Vous voyez ORKAMBI dans le cadre d'une inscription. ORKAMBI sous forme de granulés en sachet sous deux dosages qui sont des formes pharmaceutiques adaptées au traitement d'enfants atteints de mucoviscidose, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR, adapté à la tranche d'âge de deux à cinq ans. Il existe déjà deux dosages différents en comprimés déjà examinés par la Commission avec un avis favorable au remboursement, mais les comprimés ne sont actuellement pas inscrits au remboursement.

Pour les granules en sachet, le laboratoire revendique les mêmes niveaux d'évaluation que pour les comprimés, à savoir un SMR important dans l'indication de l'AMM. Comme chez les patients âgés de six ans et plus qui relèvent du traitement par les comprimés, le laboratoire revendique une ASMR de niveau IV dans la prise en charge de la mucoviscidose.

Le laboratoire estime qu'il n'est pas attendu d'ISP dans la tranche d'âge concernée par les granulés en sachets et estime qu'il représente un traitement de fond de première intention.

Dans son dossier, le laboratoire a fourni une étude de phase III ouverte non comparative, ce qui est classiquement fourni lors d'une extension pédiatrique. Les objectifs principaux de l'étude étaient d'évaluer la pharmacocinétique d'une part et la tolérance d'autre part. Il y avait deux phases dans l'étude : une partie A d'une durée de deux semaines incluant 12 enfants et une partie B d'une durée de 24 semaines portant sur 60 enfants.

En ce qui concerne rapidement les résultats, les paramètres pharmacocinétiques chez l'enfant ont été similaires à ceux observés chez l'adulte. Le profil de tolérance chez l'enfant dans la tranche d'âge deux ans/cinq ans était similaire à celui observé chez les patients plus âgés, avec notamment les effets indésirables les plus fréquents qui étaient des toux, une fièvre et des vomissements, une rhinorrhée, également l'augmentation des transaminases. Les données d'efficacité disponibles dans la tranche d'âge concernée sont issues d'analyses descriptives de multiples critères secondaires de l'étude.

Je laisse la parole à M. Mercier et M. Kouzan pour en parler plus en détail.

La population cible est estimée à 270 patients. Je signale que les conditionnements ne sont pas adaptés à une durée de traitement de 30 jours. Il s'agit de boîtes de 56 et il y a deux prises par jour. Je signale également que, dans son dernier avis de décembre 2018, portant sur une

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

extension d'indication pour les comprimés à partir de l'âge de six ans, la Commission avait demandé la mise en place d'une étude post-inscription portant surtout les patients traités par ORKAMBI. Nous sommes actuellement dans l'attente de la réception du protocole de cette étude.

Je laisse la parole à M. Mercier et M. Kouzan.

M. Le Pr MERCIER.- J'ai fait un rapport qui rappelle ce qu'est la mucoviscidose. Je n'insiste pas. Il y a des potentiateurs du canal CFTR dans certaines mutations, il y a aussi des correcteurs du canal CFTR. Là, il s'agit de l'association d'un correcteur comme lumacaftor et tezacaftor qui va améliorer le trafic intracellulaire de la protéine vers la membrane cellulaire chez les patients ayant notamment la mutation Phe508del, soit à peu près 50 % des patients.

La demande d'extension est logique pour plusieurs raisons. Premièrement, la mucoviscidose s'exprime dès la vie fœtale et les premiers mois de vie. Son diagnostic repose depuis 2002 sur un dépistage néonatal systématique. En principe, en France, on doit cerner tous les enfants malheureusement porteurs de cette mutation et cette maladie. Je n'insiste pas sur les conditions de dépistage, etc.

Le deuxième argument est qu'il y a deux études, TRAFFIC et TRANSPORT, de phase III publiées chez les patients supérieurs à 12 ans. Nous avons vu les extensions d'indication d'abord dans la tranche d'âge 6 à 12 ans, avec l'étude VX14-809-109, dont le critère de jugement principal était l'indice de clairance pulmonaire, indice succédanée pour essayer d'apprécier l'élastase pulmonaire et qui permet d'apprécier comment le poumon évolue.

Ceci avait été examiné par la Commission de la Transparence qui avait attribué un SMR important chez les patients supérieurs à 12 ans et mineur chez ceux de 6 à 12 ans en absence de données démonstratives sur un critère clinique et une ASMR IV. Là, on nous soumet une étude ouverte qui évalue la tolérance, la pharmacocinétique, la pharmacodynamique et l'efficacité de l'association lumacaftor/ivacaftor chez les enfants âgés de deux à cinq ans.

Il y avait 12 enfants de cinq centres US qui ont été inclus dans la partie A de l'étude qui consistait à essayer d'évaluer la pharmacocinétique, donc la posologie optimale, et une partie B où il y avait 69 enfants de 17 centres US et 3 Canadiens destinée à évaluer la tolérance.

Tout cela a été publié dans le *Lancet Respiratory Medicine* de 2018. Je vous avais donné un certain nombre de tableaux qui disséquaient que les éléments et la conclusion de ce *Lancet* était que lumacaftor et ivacaftor étaient considérés comme safe et bien toléré chez les enfants de deux à cinq ans avec une délétion 508 sur 24 semaines.

Les conclusions et recommandations pourraient être les suivantes : cette étude ouverte évalue une pharmacodynamie et une tolérance et montre que c'est efficace et s'inscrit dans le plan de développement recommandé par la FDA. C'est fait par le laboratoire Vertex en réponse à des demandes de la FDA.

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

Deuxièmement, cette étude à 24 semaines montre que des paramètres cliniques sont améliorés comme la concentration chlorée de la sueur, le dosage d'élastase fécale et l'index de clairance pulmonaire, qui est une évaluation un peu rapide pour se substituer au VEMS. Il y a vraiment des marqueurs (chlore sudoral, élastase fécale et clairance pulmonaire) qui sont améliorés à 24 semaines.

Profitant du diagnostic néonatal systématique, un traitement précoce par les modulateurs du canal CFTR offre de nouveaux espoirs de retarder sinon de réverser les dommages intervenant très tôt dans la vie postnatale, voire anténatale, au niveau des organes cibles : le poumon, le pancréas, le tube digestif et la nutrition permettant ainsi la reprise d'une croissance normale.

Toutefois, il y avait un commentaire fait par Franck Accurso, que je connais et qui travaille à Denver, qui disait que la conception et la réalisation des essais cliniques appropriés destinés à montrer une efficacité clinique significative à long terme ne sont pas sans poser de nombreux problèmes dans une pathologie assez rare : 270 enfants en France. Évidemment, si c'est quelque chose qui est international, on peut augmenter le nombre d'enfants. Il plaidait pour que l'on exploite pleinement les réseaux internationaux des centres de compétence.

Si nous mettons ces résultats ensemble : pour les supérieurs à 12 ans, la Commission a considéré le SMR important et l'ASMR de type IV, je crois sur les 6 à 12 ans, si je ne fais erreur, nous étions dans un SMR plutôt mineur, puisque nous n'avions pas de critère robuste. Important...

M^me^ le D^r^ DEGOS.- C'est le même SMR important.

M. Le P^r^ MERCIER.- C'est pareil. Dans l'étude publiée dans le *Lancet Respiratory Medicine*, il y a un marqueur d'efficacité certes à 24 semaines sur le poumon, le chlore sudoral et l'élastase fécale, qui est un marqueur du traitement sur la fonction pancréatique.

Je voyais sur le dernier rapport du Registre France de la mucoviscidose (données 2017 et les choses ont pu changer) que 1099 patients ont été traités par l'association lumacaftor/ivacaftor, dont un dans la tranche 5/9 ans, 170 dans la tranche 10/14 ans puis les adultes sur les tranches d'âge plus importantes. Nous sommes à 1099 au total. Les chiffres ont probablement changé dans le sens de la hausse depuis. Nous assistons à un tournant dans la prise en charge de la mucoviscidose avec cette approche thérapeutique biomoléculaire, qui est adaptée au type d'anomalie moléculaire. Nous sommes plus dans une thérapeutique individualisée qui ne peut être que vue de façon favorable par une Commission de la Transparence qui devrait suivre les recommandations de Serge Kouzan et moi-même.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Dans l'expérience de plus de 1000 malades de la cohorte, on a l'impression que plus on traite tôt, moins les dégâts sont importants. Si les dégâts sont de moins en moins importants, est-ce qu'il y a des régressions d'un certain nombre de dégâts ou il faut un traitement d'entretien pour éviter que cela continue à se constituer ?

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

M. Le P[r] MERCIER.- Il n'y a pas véritablement de réponse à ta question, mais a été publié dans le *New England* de 2013 le fait qu'il y avait des facteurs de risque pour la survenue de bronchectasie chez les enfants avec mucoviscidose. En d'autres termes, c'est une pathologie évolutive qui aboutit à une dégradation de la fonction pulmonaire, via le biais des petites bronches et des grosses bronches.

Dans le *New England* de 1990, il y avait toute une analyse de la fonction pancréatique chez les enfants qui avaient eu un diagnostic néonatal de la mucoviscidose et ceux qui étaient traités à l'époque par le traitement. Cela montrait qu'il y avait une moindre dégradation de la fonction pancréatique et intestinale.

Ceci concourt pour penser que plus on intervient tôt et nous avons l'outil pour faire le diagnostic tôt pour intervenir. Il reste à montrer avec une comparaison d'une cohorte historique, avec tous les problèmes d'éthique que cela comporte, par rapport à une cohorte similaire avec le même déficit biomoléculaire traité.

M[me] le D[r] DEGOS.- Pour être moins exigeants, est-ce que la fréquence des transplantations pulmonaires ou hépatiques a diminué depuis que ces jeunes enfants (les 6-12 ans) sont traités ?

M. Le P[r] MERCIER.- Dans le registre, je vais peut-être donner les indications de transplantation. Je le dis plus tard...

Sur les cohortes, on voit que les courbes actuarielles de survie s'améliorent. Si nous comparons les enfants nés en 92-96, les enfants nés en 97-2001, les 2002-2006 (donc sur 26 ans, puis 20 ans et puis 16-17 ans), la survie est bien meilleure. Cela s'atténue.

En termes de transplantation, je n'ai pas la réponse. Si je l'ai, je te la donne.

M[me] le D[r] DEGOS.- La survie dépend à la fois dépendre d'un traitement et des transplantations.

M. Le P[r] MERCIER.- Certes, mais il vaut mieux, si je comprends bien, vivre avec son poumon natif, même un peu ébranlé ou un peu altéré par la maladie, qu'avec un poumon d'un hôte, avec tout ce que cela comporte (CYMEVAN, le rejet, etc.).

M[me] le D[r] DEGOS.- Je suis d'accord. Mais la survie peut dépendre à la fois de la transplantation et d'un traitement.

M. Le P[r] MERCIER.- Pour répondre, sur le tableau A5.1, synthèse des données des transplantés et des non transplantés. L'âge des patients transplantés est de 35 ans et des non transplantés de 20 ans. Le diagnostic est génétique. Nous avons les données.

M[me] le D[r] DEGOS.- Serge, à toi !

M. le D[r] KOUZAN.- Je donne quelques petites précisions. Le fond du message est le même. Il n'y a pas une mucoviscidose mais des mucoviscidoses. La réponse pharmaceutique varie de beaucoup à rien en fonction des classes. Quand nous avons vu, en juillet, l'extension chez les

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

moins de deux ans, cela comportait un monotraitement pour la classe III, qui est juste un petit désordre au niveau de la surface. Là, le traitement par ivacaftor suffit à corriger le désordre biologique avec un chlore sudoral qui se normalise. À condition de prendre le médicament toute sa vie, puisque le désordre génétique perdure, on peut espérer avoir une normalisation de la fonction. Après, l'impact sur la morbidité dépend de l'âge du début du traitement. L'idéal est de commencer à la naissance.

Malheureusement, cet effet thérapeutique majeur ne survient que dans les classes III, soit 2,7 % dans le registre français des patients. Cela concerne actuellement une infime minorité de patients. Pour répondre à des questions de type épidémiologique, on n'a pas de réponse, car il y a trop peu de patients.

Dans la mutation prédominante, que l'on examine aujourd'hui, la monothérapie par ivacaftor, cela ne suffisait pas. Il y a eu une bithérapie associant la molécule ivacaftor qui va c'est d'améliorer le fonctionnement de la protéine présente à la membrane avec une autre molécule qui va essayer d'améliorer le processus de synthèse protéique à l'intérieur de la cellule. Ils ont montré que l'association fait un peu. Il n'y a pas de correction totale. Elle est de loin pas totale. La correction est partielle.

Le chlore sudoral, qui est un bon témoin du désordre, dans la classe III, cela passe de 100 à 40, cela se normalise. Là, ils ne disent même pas à combien ça passe. Ils disent que cela fait -30/-40. Le désordre physiopathologique n'est que partiellement corrigé. Cela se voit sur le fait que le VEMS, les exacerbations, la clairance pulmonaire sont améliorés de manière modérée.

Nous discutons d'une amélioration modérée et d'une extension pédiatrique dans cette tranche d'âge.

Dans le *New England*, il y a eu l'année dernière la publication de la phase II d'une trithérapie. Il y a un potentiateur et deux correcteurs qui sont associés. Là, sur le end point de chlore sudoral, cela normalise. La phase III est en cours. Si cela arrive, cela apportera une réponse pharmaceutique phénoménale (et franchement, on ne s'y attendait pas il y a 10 ou 15 ans) à un problème qui touche la mutation prédominante. Mais nous ne sommes pas du tout, malheureusement, dans cet état de fait mais dans une amélioration marginale.

Voilà. Après, ils ont suivi le processus standard de l'extension pédiatrique avec des données de pharmacocinétique, des données de pharmacodynamique montrant que la correction est très partielle, même si elle est réelle. Je rejoins Jean-Christophe sur le fait qu'il faille aligner les évaluations sur les tranches d'âge supérieures dans la même thérapeutique.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- D'accord, mais l'avenir est probablement assez optimiste.

M. le D^r^ KOUZAN.- Assez prometteur.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- L'ASMR III sera pour la triple.

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

M. le Dr KOUZAN.- Absolument, si cela confirme.

M. Le Pr MERCIER.- La moyenne d'âge à laquelle le diagnostic de mucoviscidose a été porté chez les non transplantés est de 1,9 mois alors que chez les 859 transplantés, c'était cinq mois. Est-ce que cette différence de trois mois peut expliquer une dégradation par la non-prise en charge qui va évoluer ou est-ce qu'il y a tellement de variété de mucoviscidose que ceci doit jouer un rôle non négligeable ainsi que la surinfection, etc. ? Il est compliqué de répondre à la question.

Mme le Dr DEGOS.- C'est un pas.

M. Le Pr MERCIER.- C'est suggestif.

Mme le Dr DEGOS.- Qui a des questions ?

M. le Pr NIAUDET.- A-t-on une idée à partir de quel âge on observe des lésions anatomiques pulmonaires ? Est-ce qu'il y a un plan pour débuter le traitement éventuel plus tôt ?

M. le Dr KOUZAN.- Pour la première question, c'est deux jours. Dès la naissance, les tests de clairance pulmonaire qui testent l'inhomogénéité de ventilation, cela consiste à avoir en combien de cycle respiratoire, on évacue un marqueur gazeux ou l'azote. La clairance pulmonaire est perturbée dès la décence. Il faut le donner dès la naissance.

En fait, ce que fait l'industriel, c'est qu'il fait la démonstration princeps à plus de 12 ans, puis 6-12, 2-6. On avait vu pour la classe III un à deux ans. Puis ils sont en cours de moins d'un an pour la classe III. Pour la bithérapie, cela suit.

Mme le Dr DEGOS.- En pratique, le test de détection est fait à la naissance. S'il est positif, que font les pédiatres ?

M. Le Pr MERCIER.- Ils dirigent les patients vers un centre de référence de la mucoviscidose. Ils sont pris en charge rapidement par l'ensemble des mesures de kinésithérapie, extraits pancréatiques, etc.

Mme le Dr DEGOS.- Quel est le pourcentage d'enfants mis au traitement dans le premier mois de sa vie ?

M. Le Pr MERCIER.- Je ne peux pas répondre véritablement. Il faut peut-être que je recherche. Pour les transplantés, il y avait cinq mois et deux mois. Je vais peut-être répondre à ta question en fouillant dans le registre de dépistage.

Mme le Dr DEGOS.- C'est l'alignement des enfants de moins de 6 ans sur les enfants de 6-12 ans et les adolescents de 12 et plus. Pour le moment, l'association a SMR important et ASMR IV. Nous pouvons passer au vote.

Qui est pour un SMR important ?

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

(Il est procédé au vote.)

SMR important : unanimité.

L'industriel demande un ASMR IV. Qui est pour ?

(Il est procédé au vote.)

ASMR IV : unanimité.

M^me^ le D^r^ DEGOS.- Parfait. Merci beaucoup. Nous avons fini. Nous vous disons à dans 15 jours. Bonne fin d'après-midi.

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