



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mardi 3 juin 2020

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. KALYDECO 50 - 75 mg — Extension d'indication

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est un report de la semaine dernière.

M^{me} GATTULLI pour la HAS.- Il n'y a pas de déport pour ce dossier.

M. LE PRÉSIDENT.- Je laisse la chef de projet s'exprimer.

M^{me} KONE, pour la HAS.- C'est [REDACTED].

[REDACTED], **pour la HAS.**- Bonjour. Il s'agit d'une demande d'inscription sur les deux listes pour une extension d'indication pédiatrique pour Kalydeco qui contient de l'ivacaftor sous forme de granulés en sachet pour ses dosages en 50 et 75 mg dans le traitement de la mucoviscidose à partir de l'âge de six mois et porteurs de l'une des mutations du gène CFTR mentionnées dans le libellé de l'indication de l'AMM.

Auparavant, il pouvait être prescrit à partir de l'âge d'un an. En lien avec cette nouvelle indication pédiatrique, le laboratoire sollicite également l'inscription d'un nouveau dosage à 25 mg adapté à la prescription dans cette tranche d'âge.

La Commission a déjà évalué Kalydeco en pédiatrie. La première évaluation date de 2012 dans le cadre de son inscription. La Commission l'a revue en 2014, dans une extension d'indication, à l'époque, chez l'enfant âgé de plus de six ans, sous sa forme comprimés dosés à 150 mg. La Commission l'a vue en mars 2016 chez l'enfant âgé de plus de deux ans, sous sa forme granulés en sachet. En juillet 2019, la Commission a évalué une extension d'indication chez l'enfant à partir de l'âge d'un an. Pour chaque évaluation, la Commission a attribué un SMR important et une ASMR II dans la stratégie thérapeutique et un intérêt de santé publique pour chacune de ces évaluations.

Il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent à Kalydeco dans cette indication.

Pour cette extension chez le nourrisson de six mois à un an, le laboratoire revendique, en cohérence avec les évaluations précédentes, un SMR important et une ASMR de niveau II, importante dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose. Le laboratoire revendique également un Intérêt de santé publique et une place dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de soins de première intention.

La population cible est évaluée à un faible nombre d'enfants, elle est évaluée comme inférieure à cinq patients en France.

La demande repose sur une étude de phase III, ARRIVAL, non comparative, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique. L'efficacité figurait comme critère secondaire et tertiaire non hiérarchisé. Elle a évalué la tolérance de l'ivacaftor dans la tranche d'âge considérée. Cette étude comportait deux parties, A et B, d'une durée de quatre jours à 24 semaines. La première phase

de quatre jours a inclus six patients ayant terminé les quatre jours. La phase de 24 semaines a inclus 11 patients qui ont terminé 24 semaines de traitement.

Parmi les critères de jugement secondaire d'efficacité figurait une évaluation du taux de chlorure sudoral moyen, diminuant au cours des 24 semaines de traitement. Il y avait aussi des indicateurs de croissance qui sont restés normaux durant l'étude.

Par ailleurs, il a été observé une amélioration des marqueurs pancréatiques et de l'inflammation intestinale. Il n'y a pas de données de qualité de vie ni sur un éventuel impact de Kalydeco sur l'organisation des soins.

Sur le plan de la tolérance, les données ont mis en évidence que les effets indésirables les plus fréquents rapportés étaient la congestion nasale et rhinorrhée. La majorité des événements était d'intensité légère à modérée. Trois patients ont rapporté des événements indésirables graves tous jugés non liés au traitement. Il a été rapporté une augmentation des transaminases pour les 11 patients, restés inférieurs à deux fois la limite normale supérieure. Un seul patient a rapporté une élévation isolée des ALAT.

Cette étude se poursuit sur les enfants âgés de moins de six mois. Cela fera l'objet d'une extension d'indication. Le laboratoire la prévoit en 2020.

J'ai fait appel à M. Mercier et M. Kouzan pour ce dossier. Je leur laisse la parole.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Dans l'ordre que vous voulez.

M. le Dr KOUZAN.- Quand on avait discuté la dernière fois de mucoviscidose, je m'étais rendu compte que la complexité des ordres fait que parfois, nous ne savons plus dans quelle typologie nous sommes.

Je redis que la mucoviscidose est une anomalie d'une protéine qui rend le canal chlore fonctionnel. Cette protéine en fonction des mutations, soit, est tellement mal fichue qu'elle est détruite au niveau cytoplasme avant d'arriver à la surface de la cellule. Soit, elle est un peu mal fichue, mais arrive néanmoins au niveau de la surface de la cellule, où elle va fonctionner de manière insuffisante. À ce moment-là, dans ce cas, que nous regardons aujourd'hui, où nous disons que c'est une classe III, le simple fait d'adjoindre un médicament va suffire pour améliorer le fonctionnement de cette protéine et quasi normaliser le fonctionnement du canal chlore.

Malheureusement, cette mutation est très minoritaire. Les mutations majoritaires sont telles que la protéine est détruite au niveau de la cellule avec une polythérapie, qui sont d'autres molécules qui vont chaperonner la molécule à l'intérieur du cytoplasme. Nous allons pouvoir gérer le problème.

Là, nous sommes dans un cas de figure où l'adjonction d'un seul médicament, un potentiateur, suffit pour normaliser le fonctionnement du canal chlore et de, finalement, supprimer le primo-movins de la maladie. Dans la mucoviscidose, le primo-movins s'exprime dès la naissance. Si nous

instaurons ce traitement correcteur à cinq, 10 ou 20 ans, les dégâts anatomiques de la mucoviscidose auront lieu et nous n'aurons pas de restitution ad integrum.

L'histoire de ces molécules, en particulier le Kalydeco pour la classe III, était de montrer chez des gens relativement âgés que cela faisait quelque chose, puis de décliner cela pour les tranches d'âge de plus en plus précoce. Là, nous examinons les 12-24 mois, avec un dossier dans lequel il y a de la pharmacocinétique de population qui montre que les doses qu'ils ont déterminées permettent d'avoir des taux plasmatiques situés de manière comparable à celui des adultes et un peu d'études de PK/PD, puisque nous avons également une étude du chlore sudoral montrant que la monothérapie corrige, comme dans tous ces cas de figure, très rapidement en deux semaines le chlore sudoral qui se normalise. Nous avons des arguments d'efficacité au niveau intestinal avec une augmentation de l'élastase fécale, une baisse de la trypsine immunoréactive, du taux de calprotectine, etc.

Il y a un test de palatabilité chez des bébés. A priori, cela se passe bien. Les événements indésirables sont gérables. Les transaminases, les problèmes les plus fréquents, augmentent parfois, mais dans des taux tolérables et se normalisent au fil du temps. Résultat, c'est une extension pédiatrique avec de la PK/PD correcte, de mon point de vue. Il est logique d'aligner sa valorisation sur les tranches d'âge supérieures examinées récemment.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord. Merci.

M. Le P^r MERCIER.- J'ai fait passer un diaporama que nous n'avons pas eu le temps de montrer complètement et de commenter, car c'est assez long. Il y a un laboratoire, Vertex, qui a pris à bras-le-corps de proposer des modificateurs du canal chlore, qu'il développe de façon systématique dans les différents types de mutation. Là, nous sommes dans une mutation très rare dans laquelle un seul potentiateur, Ivacaftor, va corriger les choses. Il y a d'autres mutations, notamment la F508. Nous aboutissons à des cocktails de modificateurs.

Nous sommes en marche vers une révolution thérapeutique. La mucoviscidose était un diagnostic préoccupant porté par les pédiatres et ces enfants arrivaient à peine à l'âge adulte. Maintenant, c'est tout à fait exemplaire en France et d'autres pays, il y a un registre qui montre que la maladie se transforme.

J'irai dans le sens de Serge Kouzan. Plus tôt nous traitons les enfants, mieux c'est. Comme il y a peu d'enfants dans cette tranche très étroite de mutation, moins de cinq enfants, on ne peut que se contenter d'études de pharmacocinétique.

Il y a un point que j'avais écrit dans un rapport, datant du 20 juin 2019, c'est qu'il avait été publié l'effet du sérum salé hypertonique à 6 %, qui est un traitement palliatif. Ils avaient évalué ce traitement par un essai randomisé contre placebo avec deux marqueurs, puisque les épreuves fonctionnelles respiratoires chez les tout petits bébés sont compliquées. C'est le lunch clearance index et le multiple breath washout, qui sont des façons d'appréhender la fonction pulmonaire chez les petits bébés.

Le plan de règlement de Vertex et celui-là n'ont pas utilisé cette technique, mais au bout, il faudra se concentrer chez les petits-enfants pour avoir des méthodes introduites au fil du temps pour évaluer l'effet bénéfique de ces mutateurs, en particulier dans la mutation la plus fréquente, delta F508.

Il n'y a rien à ajouter. Nous ne pouvons qu'aligner chez les petits-enfants sur ce que la Commission dans sa grande sagesse avait attribué, un SMR important, une ASMR II. Actuellement, il n'y a pas d'autres alternatives, sauf traitement symptomatique et/ou de confort.

Je reviens sur mon diaporama pour montrer que, dans une des diapositives, il y a Vertex, mais il y a Novartis, Galapagos, etc. Une vingtaine de molécules sont en voie de développement. Reste à démontrer dans la stratégie thérapeutique laquelle sera supérieure à l'autre. Nous n'avons pas les éléments pour juger.

C'est un dossier relativement simple. Finalement, nous nous alignons sur ce qui a été suggéré par la Commission dans sa décision sage de 2011. Cela montre qu'il faut bien 10 ans pour développer un médicament. Nous en sommes maintenant au stade des enfants. C'est logique, puisque c'est une maladie qui infecte peut-être même le fœtus.

Dernier point, il y avait une amélioration de critères sur les marqueurs digestifs. Cela montre que, quelque part, la maladie ne se limite pas aux poumons mais atteint bien d'autres organes.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. C'est un dossier qui paraît relativement simple. Nous ne pouvons que constater les progrès énormes de la pathologie. Il est logique d'avoir cette extension d'indication pour des enfants de plus en plus jeunes, avec une sécurité d'emploi que vous avez soulignée, tous les deux, semble-t-il.

M. Le P^r MERCIER.- J'ajoute que c'est une étude de palatabilité. Chacun d'entre nous, parents ou grands-parents, nous savons que les enfants peuvent rejeter un médicament amer. Dans la compliance médicamenteuse, la palatabilité joue un rôle majeur.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est le goût ?

M. Le P^r MERCIER.- Oui.

M^{me} le D^r DEGOS.- D'accord, il faut que ce soit à la framboise.

M. Le P^r MERCIER.- Ce n'est pas loin de Françoise ! C'est vrai.

M^{me} le D^r DEGOS.- C'est comme le Doliprane.

M. le P^r NIAUDET.- Il y a aussi la consistance. Pas mal de choses arrivent et font qu'ils acceptent ou pas.

M. Le P^r MERCIER.- La forme paracétamol en suspension à goût framboise est particulièrement bien aimée de nos petits enfants. C'est important.

M^{me} le D^r DEGOS.- Plus sérieusement, quand nous commençons à les traiter comme cela à six mois, ils sont traités jusqu'à l'âge adulte et au-delà ? Cela dure combien de temps ?

M. Le P^r MERCIER.- Je crains que cette maladie soit constitutionnelle. Par conséquent, il faut corriger la fonction du canal chlore, peu importe le type de médicament, pour la vie entière.

M. LE PRÉSIDENT.- Des études de tolérance au long cours, en avons-nous à disposition ?

M. Le P^r MERCIER.- Ivacaftor a été introduit en 2011 avec des essais publiés dans le New England, nous devons avoir un recul de 10 ans. Les autres, ça vient au fil de l'eau. Nous n'avons pas de recul de 40 ans. C'est clair.

En revanche, il y a des augmentations des transaminases jusqu'à huit fois. On arrête le médicament, on peut le reprendre et il n'y a plus de cytolyse, comme s'il y avait un effet seuil. Peut-être que Françoise peut nous éclairer sur la toxicité.

M^{me} le D^r DEGOS.- J'allais demander si ce n'était pas un signe de atteinte hépatique liée à la mucoviscidose.

M. Le P^r MERCIER.- Je demande à Serge de me corriger. Dans cette étude appelée ARRIVAL, l'extension de KIWI, nous avons noté une augmentation des transaminases jusqu'à huit fois la normale. Nous avons arrêté je ne sais combien de temps le médicament, puis repris une dizaine de jours plus tard. Les transaminases se sont tenues tranquilles.

M^{me} le D^r DEGOS.- Nous avons repris le même, sans changer ?

M. Le P^r MERCIER.- Non, pas que je sache.

M^{me} le D^r DEGOS.- S'ils sont traités à vie, le fait de les traiter jeunes, nous comprenons que cela évite que les dégâts somatiques se constituent, mais les doses de traitement diminuent-elles parce que c'est donné tôt ?

M. Le P^r MERCIER.- Je ne sais pas, mais la façon dont le laboratoire Vertex développe les modificateurs correcteurs du canal chlore me laisse penser que des études de phase IV pourront répondre à ces questions. Nous ne pouvons pas répondre à tout, mais nous avons un programme de développement cohérent et intelligent.

M. le D^r KOUZAN.- Si je peux ébaucher une réponse, le désordre du canal chlore perdurera toute la vie. Il est probable que la dose ne changera pas au fil des ans.

M. le P^r DUFOUR.- Nous avons un recul de plus de 10 ans, d'après ce que disaient Serge et Jean-Christophe. Y a-t-il un effet avec le temps ? Faut-il augmenter les doses pour garder l'effet ?

M. Le P^r MERCIER.- Il faut être humbles. Nous avons des documents, l'étude ARRIVAL, la prolongation de KIWI, mais nous n'avons pas d'étude d'extension. Il faudrait demander aux

laboratoires pour savoir s'ils n'ont pas en stock des documents qui n'ont pas été soumis. Je ne sais pas.

M. le D^r KOUZAN.- Dans ce que j'ai lu dans les revues au long cours, il n'y a pas de tachyphylaxie.

M. Le P^r MERCIER.- Il a été publié récemment dans American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine du 15 mai 2020 une revue générale. C'est une revue complète et c'est récent. Il doit y avoir toutes les informations. Je n'ai pas décortiqué l'ensemble des publications. C'est vrai.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. S'il n'y a pas d'autres questions, nous allons passer au vote en rappelant, comme l'a dit Serge, que ce médicament a, jusqu'à présent, un SMR important et une ASMR de niveau II, pour les âges plus élevés. Le laboratoire demande un ISP. A-t-il un ISP pour les âges supérieurs ?

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

M. Le P^r MERCIER.- Nous pouvons dire que l'ISP joue aussi sur la modification, finalement, du parcours de soins. Il est évident que les enfants qui seraient ETR corrigé ont un parcours de soin infiniment plus confortable que ceux qui, malheureusement, ont une évolution spontanée et naturelle de la maladie.

M. LE PRÉSIDENT.- Bien sûr. Il n'y a pas de raisons de modifier ces critères d'évaluation, je pense.

Nous passons au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Pour l'ISP : 19 voix

SMR important : 19 voix

ASMR II : 19 voix

Reconnaissance d'ISP, SMR important et ASMR II.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons adopter sur table ?

M^{me} KONE, pour la HAS.- Voilà ! C'est la proposition.

(Réponse positive).

M. le P^r NIAUDET.- Quelle est la formulation ? Des granulés ?

M. Le P^r MERCIER.- Oui.

M. le P^r NIAUDET.- N'y a-t-il pas possibilité de le mettre en solution pour l'administrer aux plus petits ?

M^{me} le D^r DEGOS.- À la framboise !

M. Le P^r MERCIER.- Les granulés, c'est soluble.

M^{me} le D^r DEGOS.- Il a raison. C'est plus facile de donner des liquides que l'on peut doser que des granulés.

M. Le P^r MERCIER.- Cela finit dans un biberon, dilué.

M. le P^r NIAUDET.- Cela se fait. Mais ce serait plus simple pour les familles.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Cela ne me gêne pas, les granulés. C'est souvent dans les biberons et les enfants boivent ce qu'ils boivent du biberon. La posologie n'est pas très précise.

M^{me} le D^r GARNIER.- Si j'ai bien vu, c'est déjà pré-conditionné en sachets. Comme la posologie de cinq à sept kilos, c'est 25, c'est déjà conditionné avec le bon dosage.

M^{me} le D^r DEGOS.- Avec un sirop, on réduirait le volume du biberon. Je trouve cela mieux.

M^{me} le P^r BRAGUER.- Il faut être plus grand.

M^{me} le D^r DEGOS.- Tu mets dans un petit biberon une petite dose avec de l'eau et tu lui donnes le biberon normal.

M^{me} le P^r BRAGUER.- C'est l'idéal.

M. LE PRÉSIDENT.- Je pense que c'est soluble.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Le RCP dit que l'on met les granulés, on prend avec un repas riche en graisses. En fonction du poids corporel, la dose est précisée à chaque fois.

M. Le P^r MERCIER.- Regardez ce qu'a écrit [REDACTED].

M^{me} le D^r DEGOS.- Des repas riches en graisse à six mois ?

M^{me} le P^r BRAGUER.- C'est le lait. C'est meilleur avec des graisses autour. C'est le problème quand l'absorption est faible. Un repas riche en graisses favorise l'absorption. La posologie est aléatoire.

M. le D^r KOUZAN.- En tant qu'ancien parent et grand-parent, on prépare les biberons avec une cuillère que l'on dose avec la poudre. C'est facile de faire tout cela.

M. Le P^r MERCIER.- Et les enfants suisses sont compliants.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons pour adopter sur table.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Oui, si nous avons bien compris la fin de vos discussions, nous restons à la formulation proposée. Nous ne faisons pas de recommandation pour une autre formulation ?

(Réponse négative)

M. le P^r CLANET.- Dilution dans les biberons après avis d'experts.

M. Le D^r BINARD.- En RCP !

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Vous pouvez voter formellement.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

Adopté sur table : 19 voix

Merci beaucoup.

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