



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 mai 2022

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. KAFTRIO – Examen – Inscription (CT)/KAFTRIO – Examen – Extension d’indication/KALYDECO – Examen – Extension d’indication

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous allons passer à quelque chose de plus simple que nous voyons très régulièrement, KAFTRIO. Il y a Serge Kouzan et Jean-Christophe Merci comme experts internes. Je vais céder la parole au chef de projet.

Élisabeth Gadea Bouvet, pour la HAS.- Il n’y a pas de dépôt sur ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Vous examinez aujourd’hui la demande d’inscription et d’extension d’indication des spécialités :

- KAFTRIO, une trithérapie à base d’ivacaftor, de tezacaftor, et d’élexacaftor ;
- en association à KALYDECO, une spécialité à base d’ivacaftor ;

dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 6 ans et plus et porteurs d’au moins une mutation F508del sur le gène CFTR. Ce dossier correspond essentiellement à l’abaissement de l’âge de prescription aux enfants à partir de 6 ans. L’inscription correspond à la mise à disposition d’une forme adaptée à la tranche d’âge chez ces enfants, car les dosages sont corrélés au poids.

Pour vous rappeler quelques éléments de contexte, lors de sa primoinscription en novembre 2020, la commission avait accordé un SMR important, une ASMR II et un ISP à l’association KAFTRIO-KALYDECO, indiquée dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR, ainsi que chez les patients porteurs d’une mutation du gène CFTR à fonction minimale.

Lors de l’examen d’extension d’indication en octobre 2021 chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus et porteurs d’au moins une mutation F508del du gène CFTR chez les patients avec une mutation dite gating, autrement appelée mutation à fonction résiduelle, la commission avait attribué un SMR important, une ASMR IV et un ISP à cette association.

Dans le dossier que vous examinez aujourd’hui, le laboratoire fait donc les mêmes revendications que celles déjà obtenues. Vous avez également octroyé une autorisation d’accès précoce depuis le 28 mars 2022 dans une indication restreinte par rapport à celle de l’AMM, chez les patients âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d’une mutation du gène CFTR à fonction minimale alors que je le rappelle, l’indication que vous examinez aujourd’hui est chez les patients atteints de mucoviscidose à partir de 6 ans et porteurs d’au moins une mutation F508del sur le gène CFTR.

Je vais laisser la parole à Serge Kouzan ou à Monsieur Mercier. Nous avons également une association de patients.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous passons à Serge et ensuite nous écouterons Jean-Christophe.

Serge Kouzan, membre de la CT.- J'ai déjà présenté plusieurs fois ces diapositives, peut-être que la prochaine fois nous pourrions les raccourcir. C'est juste pour bien comprendre la géographie de cette pathologie qui a plusieurs génotypes et plusieurs phénotypes. Sur la diapositive suivante, nous voyons une protéine normale synthétisée à partir d'un ARN messager, qui migre et qui va exercer sa fonction sur la surface de la protéine. À gauche, vous voyez le protéasome qui est ce tonneau qui est là pour dégrader les protéines non fonctionnelles.

La mutation la plus simple, qui a déjà été réglée il y a une dizaine d'années, est une mutation où il y a un désordre uniquement sur un acide aminé qui fait que la protéine est fabriquée, migre jusqu'à la membrane cellulaire, et est dysfonctionnelle.

Un simple médicament que l'on appelait correcteur, qui se fixe sur une partie de la protéine de membrane, suffit à améliorer de manière extrêmement importante l'expulsion du canal chloré et de rétablir une physiologie grosso modo correcte. Le problème de cette mutation « simple », c'est que le phénotype est rare. Cela concerne 2 % à 3 % des mucoviscidoses. Il n'en est pas de même pour les autres. Sur le type que nous examinons aujourd'hui, la protéine est non seulement dysfonctionnelle, mais n'atteint pas la surface membranaire parce qu'elle va être dégradée par le protéasome. Un potentiateur ne change rien.

Il y a eu une première étape d'amélioration, qui consiste à amener un correcteur. Celui-ci améliorait partiellement les choses. Il y avait une partie des protéines auxquelles le premier correcteur était lié qui échappait au carnage du protéasome et qui arrivait à se fixer au niveau de la membrane cellulaire, et cela donnait une amélioration de niveau intermédiaire, aussi bien biologique que clinique.

La révolution qui est arrivée ces cinq dernières années est la tripe thérapie avec un potentiateur et deux correcteurs, qui fait que la protéine ainsi modifiée échappe à la destruction au niveau du protéasome, se fixe et a un fonctionnement quasiment normalisé. L'amélioration est donc de niveau très important, aussi bien sur les end points biologiques que les end points cliniques.

Dans ce tableau, nous voyons les différentes mutations. En colonnes, ce sont les médicaments. En lignes, ce sont les mutations. Les mutations que nous voyons aujourd'hui, ce sont les quatre dernières lignes. Nous avons déjà vu en novembre 2020 les adultes pour deux de ces mutations avec la trithérapie. Ce sont les deux cases de droite.

En octobre, il y avait eu des données sur les deux cases du milieu. C'est juste un détail technicoréglementaire, mais comme il y avait déjà eu une efficacité partielle avec l'adjonction d'un correcteur, cela ne passait pas de rien à tout mais d'un peu à quelque chose, et c'est pour cela que l'ASMR était différente des deux autres, dans les cases vertes.

L'extension pédiatrique a été accordée pour les quatre sous-groupes. Il faut bien savoir, quand Jean-Christophe va vous parler des données qui sont dans le dossier, que les données ont été générées que pour la case du haut et celle du bas de ces quatre cases vertes. Dans

l'hétérozygotie avec activité résiduelle de type gating, il n'y a pas de données mais il y a eu une extrapolation par l'EMA, d'ailleurs à juste titre, en disant que l'efficacité était potentiellement identique dans les quatre cases vertes.

Sur la diapositive suivante, c'était un petit détail technique dont j'ai déjà parlé tout à l'heure sur les ASMR. Quand on passe de rien à tout, cela fait une ASMR II, et de rien à moyen, cela fait une ASMR IV.

La demande d'extension pédiatrique concerne les quatre cases vertes de droite et les données concernent deux de ces quatre cases, mais pour les deux autres, il y a une extrapolation tout à fait logique et justifiée.

J'ai terminé.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- En introduction, je voulais vous dire que nous avons une énorme chance en France de bénéficier d'un registre national de la mucoviscidose complètement exhaustif et qu'en 2020, nous avons recensé 7 376 patients. Cette pathologie, qui était essentiellement pédiatrique et qui est en train de devenir adulte, illustre bien ce que l'on appelle l'importance de la transition enfant-adulte pour de multiples pathologies, celle-ci en étant un exemple particulièrement représentatif.

Sur ces 7 376 patients, l'âge médian est de 22 ans mais il faut savoir que 22 % des 7 376 patients essentiellement adultes sont greffés, ce qui montre bien que la lente dégradation des fonctions respiratoire, digestive et autres - mais surtout respiratoire -, aboutit à proposer une greffe. Il y a actuellement 950 greffés.

Ces patients sont tous vus dans des centres de référence et de compétence de la mucoviscidose. Il y en a 47 en France. Par conséquent, on est dans une thérapeutique particulièrement bien organisée, ce qui facilite évidemment les essais cliniques et l'évaluation de ces médicaments. La trithérapie éléxacaftor, tezacaftor et ivacaftor, plus ou moins KALYDECO, a été validée par quatre essais cliniques randomisés chez les patients d'âge supérieur à 12 ans. Ils ont tous été publiés dans les meilleurs journaux, le New England Journal of Medicine 2019 et 2021, le Lancet 2019 et le Lancet Respiratory Medicine 2021.

Dans ce premier essai, sur 115 centres dans 13 pays, de juin 2018 à avril 2019, avec 403 patients randomisés, KAFTRIO versus placebo, le critère principal était le VEMS qui a augmenté entre la 4^e et la 24^e semaine de 14 points.

Les critères secondaires étaient les exacerbations. Le score respiratoire de qualité de vie, que l'on appelle CFQ-R, qui est de 20 points. On considère que lorsqu'il augmente de 4 points, c'est une amélioration significative de la qualité de vie.

Les trois autres essais ont été faits ici, dans les gating residual function avec une mutation 508del, sur 96 sites aux États-Unis, en Europe et en Australie, entre août 2019 et juin 2020, avec 132 patients. Pour la première fois, c'est la trithérapie versus une bithérapie, donc un traitement qui était jusqu'à présent un traitement de référence. Le critère principal était la VEMS. Il y avait des critères secondaires de qualité de vie et d'autres critères également.

Là, il s'agit de la trithérapie chez les patients homozygotes, sur 44 centres dans 4 pays, d'août à décembre 2018, avec 107 patients randomisés. C'était la trithérapie versus tezacaftor-ivacaftor, donc un traitement contrôle actif. Le critère principal est l'amélioration du VEMS, l'amélioration du CFQ-R et la réduction du chlore sudoral.

Enfin dans le Lancet Respiratory Medicine, c'est la même chose, sur 24 semaines, multicentre, dans 35 centres et 4 pays, d'octobre 2019 à juillet 2020, contre un traitement actif. Là encore, on améliore de façon considérable cette fois-ci le CFQ-R, qui a été le critère principal de jugement.

Nous avons donc quatre essais qui ont permis de valider la trithérapie chez les patients supérieurs à 12 ans.

Sur la diapositive suivante, ce qui est intéressant, c'est de voir qu'en France la trithérapie a été donnée de façon compassionnelle à des patients qui étaient trop malades pour pouvoir être inclus dans les essais, qui étaient définis par un VEMS inférieur à 40 % de la valeur théorique. Plus la situation respiratoire se dégrade, plus il y a indication de transplantation pulmonaire.

Ici en France, c'est le nombre total de transplantations pulmonaires toutes étiologies. Vous voyez ici qu'il y a eu l'effet des confinements, qui montre qu'il y a une réduction du nombre de transplantations. En revanche, pour la mucoviscidose, de 20 transplantations par trimestre en moyenne, on est passé, après la disponibilité de la trithérapie via une ATU nominative en décembre 2019, à seulement 2 transplantations par trimestre, c'est-à-dire une réduction de 90 % du nombre de transplantations, certes sur un petit intervalle de temps, de 2020 à 2021, c'est-à-dire sur une année.

Pour la pédiatrie, on sait plusieurs choses. On sait premièrement que 90 % des nouveaux patients diagnostiqués mucoviscidose le sont via le dépistage néonatal. Deuxièmement, on sait que cette pathologie débute quasiment dès la naissance, peut-être même en anténatal. Par conséquent, il est logique d'intervenir le plus précocement possible. Comme vous le savez, il y a moins d'enfants atteints de mucoviscidose qu'il n'y a d'adultes en fonction de l'échelonnement des âges et des difficultés à faire des essais randomisés. Je vous rappelle qu'il a fallu un certain nombre de centres et de pays pour pouvoir démontrer par quatre essais la puissance de cette trithérapie.

Dans cette étude de phase 3 multicentrique qui est ouverte, avec la trithérapie chez les enfants de 6 à 11 ans, nous avons une partie A où 16 enfants ont été traités pendant deux semaines. Soit ils pesaient moins de 30 kilogrammes et avaient une mi-dose adulte, soit ils pesaient plus de 30 kilogrammes et avaient une posologie adulte, et on voit que les taux circulants de trithérapie sont à peu près équivalents quel que soit l'âge, donc en quelque sorte, la posologie a été validée.

Dans la partie B, avec 66 enfants sur 24 semaines, on voit que le VEMS augmente de 10 points, que le CFQ-R score augmente de 10 à 12 points. C'est significatif lorsque cela augmente de plus de 4 points. Ici, c'est l'index de compliance pulmonaire et le taux de chlore sudoral, qui diminue de 50 à 60 millimoles par litre, qui est quasiment normalisé. C'est donc un effet sur 24 semaines et c'est une étude ouverte.

Le laboratoire VERTEX PHARMACEUTICALS, qui a maintenant trusté l'ensemble des médicaments de modification protéique de la molécule CFTR, a complété par un essai randomisé en double insu contre placebo, avec 121 patients randomisés entre juin 2020 et mai 2021 dans 34 centres et 10 pays dans lequel la France a inclus 14 enfants. Le critère de jugement principal était l'index de compliance pulmonaire, qui représente un peu l'équivalent du VEMS. Il y avait le CFQR score et le test de la sueur, là encore sur 24 ou 36 semaines.

Par conséquent, comment va-t-on valoriser ces modificateurs du canal CFTR ? Comme l'a justement fait remarquer Serge Kouzan, dans les homozygotes chez les patients supérieurs à 12 ans, l'efficacité est majeure. La commission de transparence, dans sa grande sagesse, a attribué une ASMR II, un SMR important et un ISP. Chez les hétérozygotes avec mutation allélique avec activité minimale, c'est la même chose, une ASMR II et un ISP en novembre 2020.

On peut donc considérer que ce qui a été démontré par cet essai ouvert et par l'essai randomisé en double aveugle va dans le même sens que ce qui a été démontré chez l'adulte, même si nous n'avons pas de recul à suffisamment long terme sur le devenir de ces patients, pour savoir si nous allons éviter de façon durable les indications de greffe pulmonaire.

Par contre, chez les hétérozygotes avec activité résiduelle, hétérozygotes avec type gating, nous avons attribué une ASMR IV et un ISP. Nous proposons donc d'aligner l'extension d'indication chez les enfants sur la valorisation qui a été faite chez les adultes.

Maintenant, nous sommes prêts à répondre à toutes vos questions.

Michel Clanet, Vice-Président.- Avant, il y a une contribution de patients.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je peux dire que cette contribution a été faite par l'association Vaincre la mucoviscidose, qui finance le registre national de la mucoviscidose et qui a permis de faire des progrès absolument phénoménaux à cette maladie. Je pense que Jean-Pierre Thierry va en donner la substantifique moelle, j'ai reconnu la patte de Pierre Foucaud dans certains de ces écrits.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- On ne présente plus Vaincre la Mucoviscidose, qui est évidemment agréée, avec près de 7 000 adhérents, et qui dit gérer le registre qui existe depuis trente ans. Je m'en tiens à l'essentiel, parce que nous avons vu cette maladie à plusieurs reprises. Dans la contribution, à leur connaissance, il y a 15 patients qui ont participé à l'essai clinique de l'évaluation de KAFTRIO-KALYDECO dans l'indication que nous discutons aujourd'hui. Je passe sur les critères d'inclusion de VEMS. Tous les patients qui étaient dans l'essai clinique ont continué KAFTRIO-KALYDECO. Il y a eu l'inclusion compassionnelle d'un certain nombre de patients de 6 à 11 ans.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ils n'étaient que 4 et l'inclusion était sur un VEMS largement inférieur à 40 %.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- C'est ce que je voulais dire. Ils étaient notamment potentiellement avec une indication de transplantation. Sur ces 15 patients, ils ont reçu 8 réponses dans l'essai clinique et 4 réponses dans l'accès compassionnel. Évidemment, les

résultats sont plus qu'encourageants. Après une durée de traitement entre 4,5 mois et au maximum de 33 mois, pour les 11 patients les parents observent une amélioration importante de l'état de santé. Pour un enfant seulement l'état s'est stabilisé.

Sur le plan respiratoire, les parents mentionnent une augmentation très importante ou importante de la VEMS, une disparition de la toux et des crachats, avec évidemment moins d'essoufflement. Pour les 4 patients en usage compassionnel, le projet de greffe pulmonaire, vue l'amélioration de l'état de santé, n'est plus d'actualité.

On retrouve évidemment des résultats spectaculaires, qui font que l'association attend l'extension de cette trithérapie pour continuer à voir s'améliorer la qualité de vie des patients et voir diminuer le nombre de greffes, qui a été divisé par deux en un an sur l'ensemble de la population. C'est ce qu'a dit Jean-Christophe.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- De 20 par trimestre, c'est passé à 2 par trimestre.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Les patients disent que le traitement est facile à prendre et qu'il n'y a eu aucune interruption de traitement. Il y a juste eu un rash chez un patient, mais sans conséquences par la suite. Le recours au traitement symptomatique, qui est très lourd avec kinésithérapie, aérosol et antibiotiques, a diminué pour tous les patients.

Il y a une diminution de la charge, notamment pour les parents, pour cette population de patients. Le sommeil est amélioré, il devient réparateur avec un impact très positif sur la qualité de vie. Les petits patients aussi prennent du poids. On parle de changement radical de leur vie. Ils refont du sport. Nous avons déjà vu cela pour les plus âgés.

L'association, dans le cadre de son appel à projets, finance une étude sur une cohorte traitée par KAFTRIO-KALYDECO indépendamment du laboratoire VERTEX sur la tolérance et l'efficacité sur plusieurs années. Ce sont des études en cours et des résultats ont déjà été publiés en 2021.

Il y a donc évidemment une très forte attente vue les résultats spectaculaires dans cette indication.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ce que l'on peut aussi ajouter, c'est que le plan de développement de VERTEX PHARMACEUTICALS a été particulièrement exemplaire. Il y a donc toutes les chances qu'il y ait dans les tuyaux l'extension vers les 2-5 ans et éventuellement en dessous. C'est ce qui avait été fait avec les mutations de type 3 de type gating avec les études ARRIVAL et KIWI qui permettaient de montrer que le bénéfice qui était démontré chez les plus grands se retrouvait chez les plus petits.

Michel Clanet, Vice-Président.- Merci à vous. Y a-t-il des questions ou des commentaires ? Cette histoire à épisode commence à bien faire connaître les dessous de la mucoviscidose et l'efficacité de ces traitements. C'est quand même assez spectaculaire.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ce qu'il faut dire, c'est que 10 % des patients ne sont pas accessibles à la modification et on attend donc éventuellement d'autres approches telles que les ARN messagers pour éventuellement modifier la protéine parce qu'il y a quand même 10 % à 15 % des patients qui ne sont pas accessibles à la protéinothérapie.

Michel Clanet, Vice-Président.- En raison de leur génotype.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Exactement. C'est très frustrant pour eux.

Michel Clanet, Vice-Président.- S'il n'y a pas de questions ou de commentaires, je vais vous proposer de voter l'alignement.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste préciser que dans le document préparatoire, nous avons oublié de rappeler qu'il y a une étude post-inscription pour KAFTRIO chez les patients de 12 ans. Nous vous proposons d'ajouter cette nouvelle population cible dans l'EPI.

Michel Clanet, Vice-Président.- Au travers du registre ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, tout à fait. Cela repose sur le registre.

Michel Clanet, Vice-Président.- Je rappelle que lors de la dernière extension pour les enfants de 6 à 11 ans, c'était un SMR important, une ASMR II et une ISP pour les patients homozygotes F508del majoritaires et les patients hétérozygotes F508del et fonction minimale. Pour les patients hétérozygotes F508del fonction résiduelle ou défaut de régulation du canal, nous avons proposé un SMR important, une ASMR IV et un ISP. Si je ne me suis pas trompé, je propose donc que nous votions pour l'extension à partir des enfants de 6 à 11 ans.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tu l'as parfaitement dit, cher Michel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous votons pour l'alignement ou non.

Claire Brotons, pour la HAS.- Nous votons bien sur l'inscription et l'extension d'indication ?

Michel Clanet, Vice-Président.- Oui.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous votons une fois pour l'alignement des deux, si cela vous convient comme cela.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous avons 19 voix pour un alignement dans les deux indications.

Michel Clanet, Vice-Président.- C'est donc un alignement. Nous étendons donc l'EPI également.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Nous vous proposons une adoption sur table.

Michel Clanet, Vice-Président.- Nous l'adoptons sur table si vous en êtes d'accord.