



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 26 octobre 2022

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. VOXZOGO - Examen — Post-AMM — Renouvellement

Pierre Cochat, Président.- Nous allons commencer avec VOXZOGO. Le chef de projet va nous le présenter et Jean-Christophe en est le rapporteur.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Bonjour à tous. Il s'agit donc du renouvellement de l'accès précoce post-AMM qui a été initialement délivré le 13 décembre 2021 pour VOXZOGO, qui est le vosoritide, un médicament orphelin indiqué dans le traitement de l'achondroplasie chez les patients âgés de 5 ans et plus et dont les épiphyses ne sont pas soudées. Cet accès précoce s'inscrivait dans la poursuite d'une ATU de cohorte qui avait été approuvée par l'ANSM en juin 2021 dans la même indication.

Pour rappel, VOXZOGO a obtenu une AMM en août 2021 dans le traitement de l'achondroplasie, mais chez les patients âgés d'au moins 2 ans et dont les épiphyses ne sont pas soudées, et dont le diagnostic de l'achondroplasie doit être confirmé par un test génétique. Dans votre avis du 15 décembre 2021, vous aviez accordé à cette spécialité dans son indication d'AMM un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique.

Aujourd'hui, le laboratoire sollicite le renouvellement de l'accès précoce dans les mêmes conditions sur la base des données combinées de l'ATU de cohorte et de l'accès précoce qui sont issues du PUT-RD et qui portent sur 46 patients. Je vais laisser la parole à Monsieur Mercier, qui a bien voulu expertiser ce dossier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Merci. Je n'ai pas grand-chose à ajouter à ce qu'a dit le chef de projet parce qu'elle a dit l'essentiel comme d'habitude. La question posée est la suivante. Faut-il renouveler cet accès précoce ? Cette demande de renouvellement s'appuie sur des données colligées de l'ATU de cohorte et de l'accès précoce post-AMM, avec 43 patients évalués à l'inclusion et 28 patients à 6 mois.

Le critère d'efficacité est la base du Z-score qui permet d'évaluer le retard de croissance. Ce que l'on peut dire, c'est que l'évolution du Z-score à 6 mois semble favorable et qu'il semblerait n'y avoir aucun nouveau signal de sécurité identifié. Nous avons des données extrêmement limitées, mais je ne vois pas d'autre solution que de proposer de renouveler cet accès précoce. La vraie question est de savoir pour combien de temps. Est-ce que le règlement nous impose de faire cela pour un an supplémentaire ? Je pencherais volontiers pour une durée de 2 ans pour avoir un certain nombre de données, mais je vous rappelle quand même que les PUT ne donnent pas toujours beaucoup de données.

Il y a un point à ajouter par rapport au dossier qui avait été évalué le 8 décembre 2021 par la CT. C'est une publication toute récente du même auteur principal, qui s'appelle Ravi Savarirayan, de Melbourne. Il s'agit d'une publication « on behalf of the American College of medical genetics » qui s'est attachée à la croissance d'une cohorte de 363 enfants qui ont été évalués dans 28 centres et dans 8 pays. La durée moyenne individuelle de suivi était de 20 plus ou moins 15 mois.

Comme vous l'avez peut-être lu dans mon rapport, vous savez que la croissance varie en fonction de l'âge. Chez les nourrissons de moins de 1 an, elle était de 11,6 centimètres par an

chez les filles et de 14,6 centimètres chez les garçons. Entre 1 et 10 ans, elle diminuait à 7,4 centimètres et 7,1 centimètres respectivement. Au-delà de 10 ans, elle tombait à 3,6 centimètres par an de façon égale chez les filles et les garçons.

Cette croissance, qui a été publiée avec des tableaux que j'ai présentés à la page 2 de mon rapport et qui montrent bien qu'il y a une croissance qui est variable en fonction de l'âge en termes de gain de taille, est à comparer au gain moyen de 1,57 centimètre par an obtenu sous vosoritide par rapport au placebo dans l'essai princeps, soit un gain potentiel de taille de 15 à 20 centimètres pour 10 à 15 ans de traitement.

Cela me faisait penser un peu à cette publicité fort connue lors de la campagne d'Italie où il y avait un escargot, et qui disait « à cette vitesse, combien de morts ? ». Là, nous avons 15 à 20 centimètres de gain pour 10 à 15 ans de traitement.

Je me suis quand même rapproché du remarquable rapport sur l'achondroplasie qui avait été fait par Marjolaine Willems, de Montpellier, qui expliquait que le problème de l'achondroplasie n'était pas uniquement un problème de taille. C'est en fait une pathologie multisystémique invalidante non limitée à une problématique de déficit statural puisqu'il y a des potentialités de compression de moelle épinière au niveau du foramen magnum, un risque relatif de décès multiplié par 10 par rapport aux sujets normaux, un risque très élevé plus tard de sténose lombaire basse, de maladie cardiovasculaire, d'apnée du sommeil, d'obésité, etc.

En fait, actuellement, le renouvellement de l'accès précoce dans la prolongation de l'ATU ne se focalise que sur le gain de taille, qui par rapport à un sujet placebo est malheureusement relativement modeste, de 1,57 centimètre. Je rappelle que dans la cohorte qui avait été traitée c'était de 5 ans à 14 ans, c'est-à-dire dans des zones où le gain de taille est relativement modeste. Pour l'instant, nous avons la taille comme seul critère de jugement et nous n'avons absolument rien sur le reste de cette pathologie qui est plus complexe qu'un simple retard de taille.

Je pense que nous ne pouvons pas faire autrement que de renouveler l'accès précoce. La question posée à la commission est de savoir combien de temps, entre le réglementaire et ce qui est souhaitable, et de voir la suite des événements et des publications pour voir si, oui ou non, l'ASMR III qui a été octroyée par la commission dans sa grande sagesse tient toujours.

Pierre Cochat, Président.- Merci, Jean-Christophe. Nous avons discuté en amont de ce dossier avec la Présidente, comme nous le faisons généralement, et à juste titre elle a posé la question de la population cible et du nombre de patients recrutés par rapport à la population cible que l'on avait envisagée au départ.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Dans le rapport de Madame Willems, elle explique que 20 à 30 enfants achondroplasies naissent chaque année en France. Il y a, chaque année, 20 à 30 enfants supplémentaires. La majorité d'entre eux sont pistés ou suivis dans des centres spécialisés. Il y en a peut-être entre six et dix en France, dans les grands centres. Il y a Necker-Enfants malades avec Valérie Cormier-Daire, il y a Toulouse, Montpellier, Lyon, dans de grands CHU qui s'occupent de malades très spécialisés. C'est une petite quantité. Ce que je ne sais pas, c'est le nombre d'enfants qui sont intégrés et suivis sur les 20 à 30 enfants

achondroplases qui naissent chaque année en France. J'imagine que c'est la majorité sinon la quasi-totalité.

Pierre Cochat, Président.- Oui, c'est ce qui serait intéressant. C'était un peu la question. C'est de savoir finalement si l'on avait suffisamment couvert la population concernée avec l'accès précoce.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Je n'ai pas la compétence pour y répondre donc il faudrait poser la question aux différents spécialistes de ces centres spécialisés pour savoir s'ils estiment que les 20 à 30 enfants achondroplases qui naissent chaque année en France sont suivis à 90 % ou 100 % ou au contraire à 30 % par les centres spécialisés. Je n'ai pas la réponse à la question.

Pierre Cochat, Président.- Le chef de projet a un élément de réponse.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Lors du droit commun, la population cible dans l'indication de l'AMM, donc à partir de 2 ans, était entre 360 et 620 patients. Là, sur l'accès précoce, nous sommes chez les enfants de plus de 5 ans. Ensuite, dans l'essai clinique, nous avons environ une centaine de patients, avec une durée de suivi qui était plus longue, de 52 semaines. Là, nous avons un suivi de 6 mois.

Je voulais aussi vous préciser que là, comme l'a dit Monsieur Mercier, ce sont des données colligées avec celles de l'ATU de cohorte qui avait eu lieu avant l'accès précoce. Si on prend uniquement les données de l'accès précoce, il me semble qu'il n'y a que 17 patients qui ont intégré l'accès précoce depuis le mois de décembre.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Disons que cela fait 17 patients en un an. Combien de temps avait duré l'ATU de cohorte ?

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je ne m'en souviens plus.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il y avait eu 43 patients évalués.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- Vous aviez dit juin 2021 pour l'ATU.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est bizarre que de juin 2021 à décembre 2021, on ait 43 enfants. Par contre, ce ne sont pas 43 enfants nés de l'année. Ce sont 43 enfants tout compris.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'était la file active, sûrement.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est cela. La question posée est de savoir si ces 43 enfants plus ces 28 enfants représentent quasiment 100 % des enfants qui vont naître et qui vont être inclus, en sachant que l'accès précoce couvre les enfants à partir de 5 ans et que le gain, en tout cas pour ce qui est de la taille, est sûrement plus important chez les tout petits enfants alors qu'actuellement nous ne ciblons que les enfants et pas les jeunes enfants ni les nourrissons.

Pierre Cochat, Président.- Une autre question qui se posera certainement, et dont nous avons probablement parlé lors du premier passage, comme pour tous ces traitements qui agissent sur la croissance, est la question de la taille finale. C'est habituellement le cas pour les hormones de croissance, et ici nous sommes dans un cadre différent mais comparable quand même. Tant que nous n'aurons pas de certitude sur la taille finale, nous serons en difficulté. Nous n'avons pas de données sur la taille finale. C'est trop tôt.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La taille est quand même un élément un peu périphérique. Certes, c'est un élément qui a été utilisé dans les essais randomisés, mais d'un autre côté, la question est de savoir si cela modifie la morbidité de ce syndrome.

Pierre Cochat, Président.- Je suis absolument d'accord avec toi. C'est ce que j'allais dire. Si nous n'avons pas les garanties sur la taille et notamment sur la taille finale, il faut au moins que nous ayons des garanties sur les autres morbidités. C'est sûr. Francis avait une question.

Francis Bonnet, membre de la CT.- Je voulais savoir pourquoi il fallait attendre l'âge de 5 ans pour traiter. Finalement, la croissance est plus importante avant donc on pourrait estimer que le gain de croissance sera également plus important si on se focalise là-dessus.

Pierre Cochat, Président.- Je suis totalement de ton avis.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tu as raison, dans la mesure où l'AMM européenne était à partir de 2 ans et je ne sais pas ce qui a conduit à retenir cette limite de 5 ans pour le dépôt par le laboratoire de ce médicament.

Pierre Cochat, Président.- Patrick ?

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je voulais revenir sur les résultats de l'étude observationnelle internationale donc tu as parlé, Jean-Christophe. Tu parles de croissance moyenne chez les nourrissons de moins de 1 an de 11,6 centimètres chez les filles et 14,6 chez les garçons. Cela correspond-il à la croissance des achondroplases ou à la croissance des enfants traités ? Je ne comprends pas.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Ce sont les achondroplases.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Indépendamment du traitement ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Voilà, absolument. C'était une évolution naturelle. D'ailleurs, le titre est bien celui-ci. C'est « a 7-years, prospective multinational, observational study of growth parameters in children with achondroplasia ». Ce sont donc les paramètres de croissance chez des enfants achondroplases qui ne sont pas traités par le vosoritide.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- D'accord, donc c'est à comparer à la croissance normale.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Absolument.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Il faudrait donner les chiffres parce que je ne suis pas sûr que tous sachent de combien est la croissance normale des enfants entre 0 et 1 an. Elle n'est pas de beaucoup plus que 11,6 ou 14,6 centimètres.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- La moyenne de la taille à l'âge de 1 an est de 75 centimètres.

François Lacoin, membre de la CT.- C'est 75 centimètres la première année et 12,5 la deuxième année.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Tout à fait. Les médecins généralistes sont très au courant.

François Lacoin, membre de la CT.- Absolument.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Avons-nous une idée des traitements débutés beaucoup plus tôt ?

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- À ma connaissance la réponse est non dans la mesure où dans l'essai publié dans le New England et ensuite dans le Lancet 2020, il y avait très peu de petits enfants. Il faudrait que je retrouve les chiffres, mais en fait le critère d'inclusion était de 2 à 14 ans. Je vais te retrouver cela.

Patrick Niaudet, membre de la CT.- Je rejoins ce que disait Francis. Il serait beaucoup plus intéressant de les traiter lors d'une phase de croissance beaucoup plus importante. Entre 14 et 15 ans, cela a moins d'intérêt.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous sommes bien d'accord. C'est la raison pour laquelle la limite un peu arbitraire du dépôt du laboratoire à partir de 5 ans est en contradiction avec l'AMM européenne donnée par l'EMA, qui était donnée à partir de 2 ans. Je ne sais pas pourquoi cette limite de 5 ans a été retenue. Peut-être que le chef de projet le sait.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a deux études pivots qui ont été conduites, dont une à partir de 2 ans, sauf qu'il y avait uniquement 4 patients qui étaient intégrés dans cette étude donc ce sont des données très limitées chez les patients entre 2 et 5 ans. Ensuite, il y avait une autre étude pivot menée chez les enfants de plus de 5 ans, dans laquelle nous avions une centaine de patients, etc. Je pense que c'est pour cette raison.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il y a une dernière dimension. Il semblerait que dans le pipeline des nouveaux médicaments, il y ait actuellement d'autres traitements qui passent par l'inhibition du C-peptide, et il y a probablement un nouveau médicament qui serait en injection sous-cutanée hebdomadaire plutôt que quotidienne, que nous allons peut-être voir un jour arriver.

Pierre Cochat, Président.- Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais savoir comment ce médicament agissait sur le plan physiopathologique et s'il était supposé gérer d'autres traits physiopathologiques que la taille.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Il semblerait que oui. C'est un effet biologique. Tu vas retrouver les références dans le New England Journal of Medicine de 2019, que je n'ai pas ouvert et que je peux te lire.

En fait, il doit y avoir un autre effet, oui. Il faut un peu de temps pour que je le retrouve, mais je vais essayer de répondre à ta question. Dans l'introduction du New England, on explique la chose suivante. « Vosoritide est un recombinant du peptide natriurétique de type C qui a une plus longue demi-vie que la forme endogène. Ceci va inactiver le FGFR3-mediated MAPK signaling pathway. En fait, cette thérapeutique permet de « reverser » ce qui est la cause principale de retard de croissance par ossification endochondrale au niveau des os courts.

Pierre Cochat, Président.- D'accord. Jean-Claude ?

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- J'ai un peu de mal à entrevoir ce qu'une année, ou éventuellement deux ans d'inclusion et de suivi supplémentaires, vont nous apporter en qualité de données, en particulier pour des paramètres autres que la taille. Nous n'aurons bien sûr aucune donnée de morbidité car, si j'ai bien compris, cette morbidité est tardive. J'aimerais qu'on m'explique ce qu'on attend de plus de ce suivi.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Finalement, tu poses le problème de l'utilité des accès précoces.

Jean-Claude Daubert, membre de la CT.- Pas obligatoirement. Nous avons déjà attribué à ce produit un SMR important et une ASMR III. Bien sûr, nous pouvons toujours revenir sur cette évaluation initiale, mais notre évaluation a été très favorable il y a moins d'un an. C'est donc que nous avons confiance dans l'avenir de ce produit et dans l'avenir de ses propriétés.

Pierre Cochat, Président.- Tout à fait. Personnellement, ce n'est pas ce que je mets en question. Nous reprenons certains points de la discussion que nous avons déjà eue, les comorbidités et la taille finale, qui sont les deux points vraiment importants, mais cela ne remet pas du tout en question l'évaluation que nous avons faite, sûrement pas.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Pour préciser par rapport au PUT-RD, là nous sommes en post-AMM donc pour ce produit en particulier, lors de la première évaluation, vous n'avez pas forcément voulu avoir de données complémentaires très étayées. Nous ne sommes pas dans une situation pré-AMM dans laquelle on va demander des données d'efficacité. Là nous sommes en post-AMM, et c'est pour cela que nous avons une demande de PUT qui est très allégée.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Au fond, nous voudrions être certains qu'il n'y ait pas d'effet indésirable grave qui apparaisse lors de cette surveillance. C'est cela ?

Sophie Kelley, pour la HAS.- Ce sera colligé dans la pharmacovigilance. Même s'il n'y a rien dans le PUT, c'est quelque chose qui est suivi de près par l'EMA. Les effets indésirables sont suivis de près, dans tous les cas, comme pour tout médicament qui dispose d'une AMM.

Pierre Cochat, Président.- A priori, dans la mesure où il n'y a rien de rapporté actuellement, ta proposition de nous donner deux ans me paraît adaptée. Sur un produit comme celui-là, dont le mode d'action est quand même très lent, c'est toujours souhaitable. Nous prenons une dernière question, Michel.

Michel Clanet, Vice-Président.- Il me semble que la vraie question, ce n'est pas dans le PUT-RD, mais c'est après. Nous avons donné la possibilité de rembourser. Je ne comprends pas pourquoi cela pourrait durer trois à quatre ans. C'est le premier point et c'est la discussion des prix. Ensuite, c'est essentiellement la question de savoir s'il y a un registre, s'il n'y a pas un réseau pour suivre ces patients, et comment cela va se passer par la suite parce que ce dont nous avons besoin, c'est de données au long cours.

Pierre Cochat, Président.- Je crois que nous en avons déjà parlé. Je vais passer la parole au chef de projet.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je voulais juste vous rappeler que dans le cadre du droit commun, vous aviez demandé les résultats finaux de l'étude chez les enfants à partir de 2 ans compte tenu des incertitudes sur l'efficacité et la tolérance à long terme. Du coup, nous avons écrit dans l'avis que les résultats seront portés à la connaissance de la commission et que vous pourriez réévaluer en fonction de ces résultats.

Je voulais vous rappeler cela et je voulais vous rappeler également que c'est un médicament qui s'injecte de façon quotidienne en sous-cutané, et que du coup il y avait également le fait de regarder s'il y avait une bonne observance des patients. Sur le faible recul que nous avons et le peu de patients, c'est plutôt une bonne observance qui ressort.

Pierre Cochat, Président.- Je pense qu'ils doivent être motivés. Je propose que nous votions pour la poursuite de cet accès précoce et que nous votions peut-être aussi sur la durée de deux ans.

Sophie Kelley, pour la HAS.- Réglementairement, la durée ne peut pas être de plus d'un an.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est pour cela que je me méfiais du fait que ma proposition soit antiréglementaire.

Pierre Cochat, Président.- En tout cas, sur le principe, je te rejoins complètement. Ce sont douze mois au maximum quand nous revotons.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous reprendrons le dossier dans un an.

Pierre Cochat, Président.- Voilà. Nous pouvons passer au vote.

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Juste pour information, il n'y avait pas de déport sur ce dossier. Vous êtes 19 présents et 18 votants.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Stéphanie Luzio, pour la HAS.- Vous étiez 18 votants. Nous avons 16 voix favorables et 2 abstentions.

Pierre Cochat, Président.- Merci.