



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 août 2023

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 en association avec KALYDECO — Examen — Pré-AMM — Première demande (patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus)

Un chef de projet, pour la HAS.- La seconde demande porte sur le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, non porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation répondeuse à l'association sur la base de données in vitro disponibles. Dans le RCP, il y a une liste de 177 mutations qui est indiquée. L'ANSM a donné un rapport bénéfice/risque présumé favorable dans cette indication au mois d'août.

Il a été mis en place un cadre de prescription compassionnelle depuis mai 2022 qui concernait initialement les patients âgés de plus de 12 ans non porteurs de la mutation F508del avec une atteinte pulmonaire sévère. Ce cadre a été élargi ensuite en juin 2023 aux patients plus jeunes dès l'âge de 6 ans et quel que soit le niveau de sévérité de la maladie.

Pour ce dossier, les données cliniques disponibles portent sur 84 patients, 16 enfants et 68 adultes, qui ont été traités dans le cadre d'une prescription compassionnelle en France. Ce sont des données publiées. 23 de ces patients étaient porteurs d'au moins une des 177 mutations. Après 4 à 6 semaines de traitement, l'ensemble des 23 patients ont été évalués comme étant répondeurs au traitement, mais je vais laisser les experts vous détailler les résultats.

Il y a également une analyse rétrospective de 16 patients qui ont été traités en Israël.

Il est à noter que dans le plan de développement, il y a une étude de phase 3 dont le recrutement est terminé. C'est une étude versus placebo qui prévoit l'inclusion de 270 patients âgés de plus de 6 ans, qui concerne 15 mutations parmi les 177 listées dans le RCP. Il y a également une étude de poursuite de traitement sur une durée plus longue de 96 semaines supplémentaires.

Il y a une contribution écrite de l'association Vaincre la mucoviscidose.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous allons peut-être la voir.

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- Tout à fait. Je vais m'en tenir à l'essentiel vu les contraintes, et nous avons vu beaucoup de choses. Vaincre la mucoviscidose a recueilli des témoignages en juin-juillet 2023 par différents canaux, le centre de ressources et le groupe privé Facebook. Ils ont eu 28 témoignages de patients de plus de 16 ans traités par KAFTRIO-KALYDECO et 4 témoignages de parents d'enfants de moins de 18 ans.

À la fois sur le verbatim et sur le compte rendu, on voit qu'il y a une amélioration importante pour 86 % des patients, notamment sur les signes respiratoires, puisqu'évidemment beaucoup de patients vont beaucoup mieux, comme je l'ai dit. Il y a une baisse importante des hospitalisations, des épisodes d'exacerbation et des cures d'antibiotiques en intraveineux, et une baisse du recours aux traitements symptomatiques pour 92 % des patients. C'est sans équivalent.

Je passe sur le verbatim. Il y a des gens qui ont pu reprendre le sport. Aucun enfant n'a eu d'effet indésirable. Un seul patient a interrompu la prise du traitement.

Pour être très synthétique aussi, on le voit dans les recommandations de l'association sur le PUT-RD, il y a la fatigue et surtout les insomnies, qu'ils mettent comme un des indicateurs à suivre dans le PUT-RD.

Ils concluent sur la situation en France avec le cadre de prescription compassionnelle puisque pas mal de patients sont déjà sous traitement, et à partir du 1^{er} juin, 300 de plus ont été autorisés par l'ANSM.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci, Jean-Pierre. Isabelle ?

Mme le Pr DURIEU.- Ce n'est peut-être pas la peine de passer le diaporama, qui reprend beaucoup de choses. Je vais me contenter de souligner certains points. Grâce au premier CPC qui a été accepté en mai 2022 et qui a couru jusqu'en mai 2023, on a pu tester KAFTRIO-KALYDECO sur toutes les mutations non éligibles des patients sévères, et c'est la publication de Pierre-Régis Burgel qui a montré chez les patients répondeurs une amplitude d'effet similaire à ce que l'on observe chez les delta-F508, homozygotes ou hétérozygotes.

Il faudra souligner qu'outre les mutations FDA, ce travail a l'intérêt de montrer que d'autres mutations non FDA sont répondeuses, en particulier la N1303K qui est relativement fréquente en France, puisque ce sont 4 % des malades. Ce sera donc à suivre pour la suite. C'est un point très important.

Aujourd'hui, l'extension du CPC s'est faite vers les patients non sévères, mais elle a limité l'indication en ne la retenant pas pour les mutations avec codon stop, dont on sait pour le coup qu'elles n'ont aucune réponse attendue. Nous avons déjà 337 patients qui ont pu commencer le traitement, parmi lesquels 86 ont une mutation FDA. C'est tout récent, donc nous n'avons pas encore les évaluations.

L'étude de phase 3 est en cours. Nous y participons. Maintenant, nos patients sont tous en ouvert. Nous avons observé la même amplitude d'effet sur un petit nombre de mutations qui étaient prévues dans cet essai clinique. Cette demande d'accès précoce mutations FDA est certes basée sur des études in vitro, mais avec quand même maintenant un recul d'éléments cliniques solides. Ce qui est intéressant, c'est de pouvoir suivre le CPC pour quelques autres mutations non FDA qui, elles aussi, peuvent répondre.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Serge et Jean-Christophe ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Si nous voulons aller vite, il faut peut-être aller à la diapositive 5, qui est le résumé de l'étude française qui, à mon avis, est une révolution à nouveau copernicienne par rapport à l'approche américaine. L'approche américaine a introduit le concept que des mutations non-F508del et apparentées pouvaient répondre sur la foi d'un test in vitro sur des cellules de rat.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- De thyroïde de rat.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Exactement. L'étude française bypass les données de l'étude israélienne qui vont dans le même sens, mais l'étude française montre que si on prend les populations non F508del, 55 % d'entre eux répondent quel que soit le type de mutation, qu'elle soit listée sur la liste FDA ou pas.

En fait, on introduit un nouveau concept qui est la réponse ou non à la trithérapie de tout type de mutation, sauf les mutations de type I caractérisées par l'absence de protéine, sur laquelle malheureusement, aucun correcteur du canal CFTR ne va agir, parce que la protéine n'est pas produite. Sur tous les autres, il faut tester. On a donc introduit un nouveau concept d'un test fonctionnel par rapport à un test in vitro qui était l'approche FDA. C'est ce qui est tout à fait remarquable. C'est résumé dans la diapositive 5 que peut éventuellement nous présenter le chef de projet. Le reste, ce sont des redites.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Le point critique de cette deuxième demande, c'est d'une part que ce ne sont pas des petits enfants, puisque ce sont les plus de 6 ans, et deuxièmement, qu'il y a d'un côté les mutations listées par la FDA sur une publication qui n'a jamais été faite, puisqu'ils ont sorti un truc de derrière les fagots pour lequel il n'y a jamais eu de données publiées, mais dans l'étude française, il y avait aussi des mutations non-FDA pour lesquelles il y avait un taux de réponse non négligeable de 36 %.

En fait, le point majeur, c'est que nous sommes tous d'accord pour dire oui à l'accès précoce sur la population demandée par l'industriel qui se limite au listing de la FDA, mais il y a, à côté de cela, une proportion substantielle de plus d'un tiers de patients qui peuvent bénéficier de la même amplitude d'effet clinique de KAFTRIO et qui ne fait pas partie de la demande d'AP. Pour nous, il y aurait une perte de chance. Je ne sais pas si nous pouvons contraindre l'industriel ou pas, mais c'est la question majeure pour moi.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- J'ajoute que non seulement il y a une amélioration biologique du chlore sudoral et du VEMS, mais tous les patients sauf un ont rapporté une disparition de la toux et des crachats, et ont donc une qualité de vie fortement améliorée.

Un patient a été retiré de la liste de transplantation et 11 des 19 patients considérés comme devant être inscrits sur la liste de transplantation dans les 3 mois étaient retirés de la liste. Le nombre de patients requérant une oxygénothérapie est diminué de 20 patients (44 % des 45 répondants) à 13 patients. Une VNI était jugée nécessaire chez 3 des 13 patients. Il y a donc une traduction non seulement clinique, en termes de qualité de vie, mais en termes de pronostic potentiel.

La question posée est de savoir si on va repousser la transplantation de quelques années ou quelques mois. On ne peut pas répondre parce qu'on n'a pas de recul, mais le message fantastique est que des mutations qui étaient considérées comme ne relevant pas de la trithérapie répondent finalement physiologiquement, in vivo, sans que l'on passe par le test FDA sur des cellules de thyroïde de rat. C'est cela la grande différence.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Catherine Simonin ?

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- J'ai une question, justement. Peut-on élargir à ces patients parce que pour eux ce sera une perte de chance de ne pas pouvoir accéder à ce traitement ?

J'ai ensuite une remarque. Sur la contribution de l'association Vaincre la mucoviscidose, il y a deux facteurs qui sont demandés à être suivis, la fatigue et les insomnies, en sachant que c'est rarement exploré et que les patients qui sont en état de maladie chronique se plaignent énormément de fatigue et d'insomnie et que l'on n'en tient jamais compte.

Cela conditionne évidemment la qualité de vie. Je suis pour plaider pour que ces deux facteurs soient repérés par les médecins. Je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- J'en parlais en aparté avec le chef de projet. Je pense qu'il faut que nous le mettions dans le suivi.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il y a un point important. Les patients non répondeurs, parce qu'on va tester toutes les mutations sauf les classes I, ne répondent pas dans les 4 à 6 semaines, donc très vite. Si le traitement ne fonctionne pas, il va pouvoir être arrêté.

M. le Pr COCHAT, Président.- Isabelle ?

Mme le Pr DURIEU.- C'était un point important que ces demandes d'accès précoce ou compassionnel bénéficient de la rapidité de réponse, qui est très rapidement évaluable. On fait l'évaluation à 1 mois, mais en fait elle est même antérieure. Les patients qui répondent le savent dans la semaine qui suit l'introduction du traitement. C'est une bonne façon de pouvoir rapidement décider si l'on poursuit le traitement ou non.

J'insiste aussi, comme cela a été souligné, sur le fait que même si cet accès précoce est accordé sur les mutations FDA demandées par le laboratoire, il faut absolument préserver le CPC existant pour que l'on puisse continuer à inclure des mutations non prévues dans cette liste jusqu'aux publications définitives.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Albert ?

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Je voudrais une précision sur la population des 177 patients de l'accès compassionnel. Il y en avait 177. Est-ce qu'il n'y en a que 23 qui étaient répondeurs ou 23 qui avaient une mutation ?

Mme le Pr DURIEU.- 23 d'entre eux étaient porteurs d'une mutation FDA. Il y en a 71 qui étaient répondeurs.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Sur les 177, tous ne sont pas répondeurs. Nous sommes d'accord ?

Mme le Pr DURIEU.- Tout à fait. 71 ont répondu.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Comment identifie-t-on ceux qui ne sont pas répondeurs ?

Mme le Pr DURIEU.- Ce qui est proposé par le CPC, c'est une évaluation à 4 à 6 semaines où l'on renvoie au comité qui suit le dossier avec Pierre-Régis Burgel, Isabelle Sermet et Emmanuelle Girodon — une généticienne — les paramètres de réponse, à savoir les données cliniques, en l'occurrence le VEMS, le poids et les symptômes, et des données de chlore sudoral. Avec ces éléments, on valide ou non la poursuite. Chez les patients qui n'ont aucune réponse, ni clinique ni biologique, on arrête le traitement.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- D'accord, parce qu'il y en a une petite partie qui n'avait pas de mutation mais qui était répondeuse. Il n'y a aucun moyen de les identifier ?

Mme le Pr DURIEU.- On a identifié ces patients et on a poursuivi le traitement.

M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- Ils sont identifiés parce qu'ils ont répondu après quelques mois de traitement. Sinon, il n'y a pas de méthode pour pouvoir les identifier ?

Mme le Pr DURIEU.- Tout à fait. De fait, les mutations répondeuses, on les identifie. Elles sont pour partie publiées dans l'étude dont nous venons de parler et elles seront publiées, pour la suite du CPC qui est en cours, dans un an environ. On sait en particulier qu'une mutation qui n'est pas exceptionnelle, la N1303K, répond très bien.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais redonner les chiffres des répondeurs. Il y a 84 patients qui ont été évalués. Le taux de réponse est de 23 sur 23 pour les mutations listing FDA, et c'est 36 %, c'est-à-dire 22 patients sur 61, pour les autres mutations. C'est quand même un pourcentage très significatif.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Ce sont donc 45 répondeurs sur les 84 patients.

Mme le Pr DURIEU.- J'ajoute que l'équipe de Necker, en la personne d'Isabelle Sermet, poursuit également des tests fonctionnels in vitro sur les mutations moins connues, à partir de brossages de cellules nasales des patients eux-mêmes. C'est du ex vivo. C'est quand même plus intéressant et pertinent que les cellules thyroïdiennes de rat.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le chef de projet a un dernier commentaire.

Un chef de projet, pour la HAS- Merci Pierre, ce sera très rapide. C'est toujours sur le PUT-RD. Je vous propose que nous appliquions les mêmes variables que pour le précédent dossier en ajoutant le VEMS lorsque la spirométrie est réalisée.

Pour répondre à l'intervention de Catherine, en effet, la dimension de la fatigue de l'enfant est bien prise en compte dans les questionnaires de qualité de vie prévus dans ces PUT, questionnaires de qualité de vie qui sont très complets.

M. le Pr COCHAT, Président.- Le sommeil aussi ?

Un chef de projet, pour la HAS- Il y a deux types de questionnaires. Soit c'est l'enfant qui répond directement, soit c'est le parent. Lorsque c'est l'enfant qui répond, nous avons comme question la fatigue, la récupération après un effort.

M. le Pr COCHAT, Président.- Il est possible que la fatigue découle du manque de sommeil. C'est pour cela.

Un chef de projet, pour la HAS- Bien sûr. La question est posée sur les difficultés d'endormissement, sur les mauvais rêves et les cauchemars et sur la fatigue.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup. Merci, Isabelle, pour tes présentations, tes interventions et tes commentaires.

Mme le Pr DURIEU.- Merci beaucoup pour l'invitation.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Bravo au groupe mucoviscidose.

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonne journée à toi. Au revoir.

(Isabelle Durieu quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne laisse pas de temps pour d'autres commentaires. Sinon, nous risquons de trop déborder, en termes de planning. Je vous propose que nous votions en même temps les deux indications que nous venons de voir, que le chef de projet nous met sur la diapositive. Ici, c'est la première sur les 2-6 ans porteurs d'au moins une mutation delta-F508. Nous voterons l'autre ensuite. Nous pouvons démarrer sur celui-là. Nous votons, comme pour tous les accès précoces, favorable ou non. Nous reviendrons sur chaque item seulement en cas de vote non favorable.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 21 voix favorables à l'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. La deuxième indication, ce sont les patients de 6 ans et plus non porteurs de la mutation delta-F508 et porteurs d'une mutation répondeuse au KAFTRIO-KALYDECO.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Étendons-nous au-delà de la FDA ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Je pense qu'il ne faut pas le préciser.

Un chef de projet, pour la HAS.- L'indication est validée sur 177 mutations.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Là, c'est au-delà de ces 177.

M. le Pr COCHAT, Président.- Moi, j'ai envie de ne pas préciser les mutations. Finalement, la réponse d'Isabelle Durieu ne tient pas compte des mutations. Elle tient compte de la réponse au traitement.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait.

M. le Pr COCHAT, Président.- La logique, comme dans toutes ces maladies génétiques dont la réponse est conditionnée parfois par les mutations, c'est de faire un test thérapeutique et de voir en fonction de la réponse au traitement.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Ne sommes-nous pas bloqués par l'ANSM, là ? Ils ont donné leur rapport bénéfice/risque sur cette indication, donc nous sommes obligés de nous prononcer dans cette indication.

M. le Pr COCHAT, Président.- Avec les 177 mutations ? Alors là, pour le coup, je ne suis pas d'accord ne serait-ce que parce que demain matin, il y aura peut-être une nouvelle mutation qui pourra en bénéficier.

M. le Dr LENGLINE, Vice-Président.- Il y a le CPC.

M. le Pr CLANET, Vice-Président.- Il faut laisser le CPC derrière, voilà.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ok. Il y a le CPC. Je suis d'accord. Restons-en là, avec les 177 mutations.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- C'est totalement dommage.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est dommage. C'est un peu bloquant. Nous votons dans ce cadre-là. Ilhem ?

Mme CHEKROUN, pour la DSS.- Je me demandais juste s'il ne fallait pas exclure l'indication de KALYDECO seul avec les 9 mutations de défaut de régulation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je n'ai pas compris.

Mme CHEKROUN, pour la DSS.- KALYDECO seul a une indication pour les 6 ans et plus avec les 9 défauts de régulation, mais je ne sais pas si c'est inclus dans ceux qui sont non porteurs de la mutation F508del.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Non, c'est exclu. C'est autre chose.

M. le Pr COCHAT, Président.- Allons-y.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants. Il y a 21 voix favorables à l'autorisation d'accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci pour ces deux votes.