



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 octobre 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. ORKAMBI - Examen — Post-AMM — Première demande/ORKAMBI — Examen — Extension d'indication

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à ORKAMBI. Nous allons regrouper l'accès précoce et l'extension d'indication. Il s'agit d'ORKAMBI chez le petit enfant. C'est notre chef de projet qui va nous le présenter. Nous avons une contribution de l'association Vaincre la mucoviscidose. Ensuite, nous avons comme experts Serge Kouzan et Jean-Christophe Mercier.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Sur ce dossier, accès précoce comme droit commun, il n'y a pas de déport.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour. Vous examinez la demande d'accès précoce post-AMM et également la demande de droit commun de prise en charge d'extension d'indication et de l'inscription d'un nouveau dosage pour ORKAMBI, des granulés en sachet présentés sous trois dosages différents. Il s'agit de l'association de deux molécules, lumacaftor et ivacaftor, indiquée dans la mucoviscidose.

L'extension d'indication concerne l'enfant âgé de 1 an à moins de 2 ans, homozygote pour la mutation F508del du gène CFTR. C'est une AMM par procédure centralisée qui a été obtenue le 4 juillet 2023 pour cette extension d'indication chez le petit enfant. Les revendications du laboratoire sont les suivantes. Pour le droit commun, il revendique un SMR important, une ASMR de niveau IV dans la stratégie thérapeutique, une absence d'ISP, et une place en tant que traitement de fond de première intention.

Ces revendications sont parfaitement en ligne avec ce que le laboratoire avait obtenu précédemment. Initialement, ORKAMBI avait été vu en 2016 pour l'inscription chez l'enfant âgé de plus de 12 ans, puis en 2018 chez les enfants âgés de plus de 6 ans. Pour ces deux tranches d'âge, il y avait une étude versus placebo. Puis, en 2019, l'âge de prescription a été abaissé à 2 ans. Lors de cette évaluation, le SMR avait été important et l'ASMR de niveau IV dans la prise en charge thérapeutique.

Le laboratoire considère que le médicament remplit les critères d'octroi d'un AP post-AMM et que notamment il n'existe pas de traitement approprié puisqu'effectivement, dans cette tranche d'âge, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent.

Le dossier repose sur une étude 122 qui est une étude de phase 3 non comparative multicentrique qui comportait deux parties. Il y avait une première partie A dont l'objectif était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques sur une durée de 15 jours et qui inclut 14 patients. Cette phase était suivie d'une seconde partie sur une durée de 24 semaines qui a inclus 46 patients et qui avait un objectif principal d'évaluer la tolérance, mais également des critères de jugement secondaires exploratoires, notamment la diminution du taux de chlorure dans la sueur et un certain nombre de paramètres biologiques en rapport avec la maladie, mais je laisserai les membres référents s'exprimer sur les résultats de ces critères. Il n'y a pas de données de qualité de vie recueillies dans l'étude.

Sur le plan de la tolérance, il n'y avait pas de signal particulier dans cette tranche d'âge chez l'enfant âgé de 1 an à moins de 2 ans.

Pour ce dossier, nous avons fait appel à Serge Kouzan et Jean-Christophe Mercier, membres référents, et il y a également une contribution de l'association Vaincre la mucoviscidose.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Je ne sais pas qui présente la contribution. Est-ce Catherine ou Jean-Pierre ?

M. le Dr THIERRY, membre de la CT.- C'est moi. Nous avons eu plusieurs contributions de Vaincre la mucoviscidose, qui est évidemment une association agréée. Pour le droit commun, ils rappellent le fardeau de la maladie et notamment les contraintes liées au traitement quotidien, qui a un impact fort sur la qualité de vie, la vie familiale et professionnelle des parents.

Pour eux, ORKAMBI répond aux besoins et attentes des patients et des familles en améliorant non seulement les marqueurs biologiques et cliniques, mais aussi la perception par les patients de leur état de santé et de leur qualité de vie, ces derniers aspects étant difficilement rapportés par les essais cliniques. Il y a donc une forte attente dans un contexte où, l'association le rappelle, les patients et les proches ont accès à une information globalisée qui véhicule énormément d'espoir avec la perspective de nouveaux médicaments innovants.

Dans ce contexte, l'arrivée d'ORKAMBI pour les patients à partir de l'âge de 1 an, sous forme de granulés, est très attendue car elle représente un gain de chance et d'amélioration de la qualité de vie pour une partie de ceux qui n'ont pas encore accès au traitement. Elle a donc cité les 12-23 mois homozygotes F508del.

L'initiation du traitement chez des enfants de plus en plus jeunes permet d'espérer qu'ils ne connaîtront pas la même évolution de la maladie que les patients qui sont adultes aujourd'hui. L'association rappelle que l'âge médian au décès est aujourd'hui de 40 ans à partir des données du registre français de la mucoviscidose de 2022 dont ils sont coadministrateurs.

Pour la partie accès précoce, on peut ajouter que le type d'informations vraiment importantes pour eux, ce sont premièrement la qualité du sommeil, ensuite le nombre d'exacerbations respiratoires et de cures antibiotiques en intraveineux, et l'interruption du traitement pour effets secondaires. Ils demandent aussi une facilitation du recueil de données par les parents à domicile, notamment en complément des études en vie réelle menées dans les centres de soins de référence. Ils voudraient disposer d'outils connectés simples d'utilisation et de guides pour les patients et parents pour valoriser les données et que les patients et les familles aient le sentiment que ces données servent et sont prises en compte. Voilà ce qu'on peut en dire.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci. Serge, d'abord ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- C'est Jean-Christophe qui va présenter. J'interviens juste sur une diapositive.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Avec Serge, nous vous proposons une partition à quatre mains. Alors qu'il a rédigé le rapport, je me suis permis de faire un petit diaporama dans lequel vous pourrez poser des questions. Ce qui est certain, c'est que dans les dix dernières années,

les laboratoires VERTEX, animés par trois chercheurs qui viennent de recevoir un prix tout à fait considérable, presque mieux pourvu que le prix Nobel, ont développé depuis 2012 l'ivacaftor puis le lumacaftor-ivacaftor, puis tezacaftor-ivacaftor et enfin, la trithérapie qu'on appelle TRIKAFTA dans un endroit et KAFTRIO chez nous.

Ceci a été appliqué à différents variants de la mucoviscidose, le premier étant le G551D-9, qui est peu important, et ensuite vers des phénotypes F508del. Vous voyez qu'ici, c'est le taux de test de chlore sudoral, avec les réductions appropriées. Là, c'est -48 millimoles par litre, donc cela marche très bien. Là, c'est un peu moins bien, et ici, avec la trithérapie, on retrouve des taux tout à fait considérables.

Ici, c'est le changement dans ce qu'on appelle le VEMS, et ici dans le poids et l'index de masse corporelle. Ici, c'est le questionnaire dans le domaine respiratoire. Vous voyez qu'il y a ici des améliorations qui deviennent tout à fait conséquentes avec la trithérapie. Ici, c'est le nombre de réductions de décompensations respiratoires.

Ce qui est aussi intéressant dans ce papier qui n'a pas encore été publié, qui est seulement ahead of print dans le Lancet, c'est que les indications pour la FDA et pour l'EMA sont un peu différentes. Ici, l'âge est supérieur à 1 mois, supérieur à 4 mois, supérieur à 1 an, supérieur à 1 an, etc., et dans la trithérapie, vous voyez qu'il y a aussi encore des différences. On va dire que l'Europe est un peu à la remorque de la FDA peut-être, je ne sais.

Serge ?

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voulais juste vous repositionner le dossier dont nous parlons ce matin. En ce qui concerne les homozygotes, une monothérapie ne marche pas. C'est la colonne à gauche, en rose. Pour la bithérapie, on va considérer une efficacité médiocre, il faut appeler un chat, un chat. La bithérapie 2 a une efficacité toujours médiocre, mais un peu mieux tolérée. Ce n'est qu'avec la trithérapie qu'on a un saut quantique avec une normalisation des tests à la sueur. Aujourd'hui, on ne parle pas de trithérapie, on parle de bithérapie avec la considération de la tranche d'âge entre 1 et 2 ans.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Voilà, en sachant que cela avait été évalué chez les supérieurs à 2 ans, etc.

Dans le dossier, nous disposons d'une étude qui a été publiée dans l'American Journal of Critical Care Medicine 2022, qui est une phase 3, ou peut-être une phase 2 bis, avec deux parties : une partie pharmacocinétique sur 14 enfants qui ont une mucoviscidose homozygote pour le variant F508del, et une partie tolérance portant sur 44 enfants qui ont été traités pour 24 semaines.

Vous voyez ici la partie pharmacocinétique à gauche et on peut dire qu'en fonction des compositions de lumacaftor et ivacaftor en fonction des poids, on aboutit à une zone thérapeutique à peu près équivalente par rapport à celle de l'adulte. Quant aux événements indésirables, ils sont effectivement très nombreux, mais relativement peu sévères, et ils sont plus en rapport avec la maladie qui est insuffisamment contrôlée qu'avec le médicament lui-même.

Au point de vue efficacité, on voit qu'il y a une réduction manifeste du chlore sudoral, mais sans normalisation, et que sur les index digestifs, l'élastase-1 fécale, la trypsine sérique, la calprotectine fécale, on a un effet, mais qui s'arrête à la semaine 24 lorsqu'on arrête le médicament. On conclut donc que la tolérance du lumacaftor-ivacaftor est correcte dans cette tranche d'âge de 1 à 2 ans, que son profil de pharmacocinétique est en cohérence avec les données des enfants plus âgés, mais qu'il y a une baisse partielle seulement du chlore sudoral et des marqueurs digestifs. On dira donc que c'est une taille d'effet médiocre comparable aux autres tranches d'âge.

Il vient d'être publié dans un journal un peu secondaire, Respiratory Research 2023, l'expérience de 4 centres de mucoviscidose en Irlande, où la prévalence de la mucoviscidose est beaucoup plus élevée que dans les autres pays européens. Sur 71 enfants qui avaient 8 ans, plus ou moins 1,8 an, avec 2 ans de follow up, sur lumacaftor-ivacaftor. Vous voyez ici que c'est le LCI 2.5, qui est un index de compliance. Ici, c'est le VEMS. Ici, c'est le poids, ici la taille.

On voit qu'en fonction de 2 ans, il n'y a pas de changement significatif. En d'autres termes, la maladie ne s'est peut-être pas aggravée, mais en tout cas elle ne s'est pas améliorée. Il n'y a donc pas d'amélioration des paramètres fonctionnels respiratoires ni des exacerbations et il y a malheureusement une progression des bronchectasies, donc on espère un traitement qui soit meilleur.

Pour ORKAMBI dans le droit commun, notre recommandation, c'est que c'est une amélioration de niveau moyen des marqueurs sans commune mesure avec la trithérapie. Elle ne peut être vue que comme une solution d'attente à la trithérapie, qui va arriver, mais il faut que les essais soient publiés. Le laboratoire VERTEX a vraiment une stratégie de développement de ses médicaments qui est tout à fait remarquable. Nous ne pouvons vous proposer qu'un alignement sur l'adulte, les plus grands enfants et les plus jeunes enfants, avec une extension jusqu'à 1 à 2 ans. À terme, nous espérons très fort que le KAFTRIO se substituera à ORKAMBI et qu'une extension d'indication chez le nourrisson est en cours, et sera certainement proposée à la sagacité de notre commission dans notre avenir proche.

Ce qui est important c'est de voir qu'ici, c'est le registre français de la mucoviscidose, avec ici l'effectif total en fonction des tranches d'âge, 0 à 4 ans, 5 à 9 ans, jusqu'à plus de 40 ans. Il y a donc un total de 7 572 patients français enregistrés dans ce registre qui est totalement exhaustif. Comme vous le voyez, l'ivacaftor a été prescrit seulement 13 fois. C'est peut-être la mutation rare G551D. Le lumacaftor a été prescrit un nombre très considérable de fois alors que la trithérapie n'a pas été prescrite beaucoup, et pour cause, ce n'est pas encore approuvé. Par contre, en fonction du temps, vous voyez que la trithérapie augmente de façon considérable et représente, à l'âge de 40 ans, 574 cas sur 1 311 cas. Voilà l'état.

La moitié des patients avec mucoviscidose reçoivent un modulateur du gène CFTR actuellement en France.

Sur l'accès précoce, nous avons repris le caractère rare, grave ou invalidant grâce à des données très précises qui nous sont données par le registre français de la mucoviscidose qui a été actualisé en 2022. En 2022, il y a eu 56 décès dont 41 (73 %) ont été transplantés. Ces chiffres sont comparables à 2012. Il y a eu 55 décès dont 49 % de transplantés. Le taux brut

de mortalité est de 7,5 % versus 9,1 %. L'âge médian est de 40,8 ans avec des extrêmes de 21,5 à 82 ans versus, en 2012, 27 ans d'âge médian. Cela veut dire que quelque part, il y a eu une considérable amélioration de la survie, et même de la morbidité, grâce à l'irruption de ces modificateurs du canal CFTR.

C'est une maladie rare, peut-on considérer, puisqu'il y a 7 743 patients recensés en 2022, 1 pour 10 000, versus 6 128 en 2012. Il y a 242 nourrissons âgés de 1 à deux ans. C'est donc quand même une maladie rare. Concernant le caractère invalidant, tout le monde connaît cette maladie avec une toux chronique, une dyspnée d'effort, une surinfection bronchique, une insuffisance pancréatique, une dénutrition, une azoospermie pour les plus grands.

Concernant la justification du dépistage néonatal, actuellement, la moitié voire les deux tiers des nouveaux diagnostics sont faits grâce au dépistage néonatal. Ce dépistage néonatal justifie d'un accès précoce aux modulateurs du canal CFTR. Pour nous, la maladie est grave, elle est rare, elle est invalidante et ce dès le plus jeune âge. Je vous fais grâce de quelques autres papiers qui ont montré qu'il y avait déjà des lésions pulmonaires dès le plus jeune âge.

Existe-t-il des traitements appropriés ? C'est peut-être le côté le plus contestable. Les recommandations, ce sont les thérapeutiques à visée respiratoire, les thérapeutiques anti-infectieuses, les thérapeutiques à visée digestive. Tout ceci a été résumé dans ce papier publié dans le Lancet, qui est la dernière revue qui a été publiée là-dessus.

Concernant l'existence d'alternatives thérapeutiques, ce sont les modificateurs du canal ionique. Il y avait l'ivacaftor qui était valable pour la mutation très rare de classe 3 de type G551D, ivacaftor-lumacaftor (ORKAMBI) pour les mutations de classe 2 homozygotes F508del, ensuite ivacaftor-tezacaftor qui est un peu mieux toléré, et maintenant la trithérapie. La trithérapie n'est pas actuellement mise en validation pour les plus jeunes enfants. Notre conclusion est donc de dire qu'il n'existe pas de traitement approprié, même s'il existe l'arrivée d'une nouvelle thérapeutique bien plus appropriée qu'ORKAMBI.

Concernant le caractère présumé innovant de la spécialité, la réponse est oui. Sur la représentativité de la population étudiée, c'est oui. S'agissant du problème d'absence de comparateur, ce sont les limites de la diapositive précédente. Concernant la pertinence clinique du critère de jugement principal, il y a des critères biologiques, notamment la mesure du chlore sudoral, la trypsine immunoréactive, et bien entendu ensuite l'évolution clinique.

La quantité d'effet observée, c'est une modification de même ordre que pour les tranches d'âge sus-jacentes, avec un tout petit signal quand même à signaler sur la tolérance hépatique en termes de transaminases, de rash cutané et éventuellement d'hypertension artérielle. Ce qui est vrai, c'est que ces critères de jugement ont été évalués après 2 mois de traitement, mais on commence à avoir un recul tout à fait important dans les tranches d'âge supérieures, et notamment pour la trithérapie.

Concernant le caractère présumé innovant de la spécialité, pour nous, le médicament est présumé innovant.

Enfin, s'agissant de la mise en œuvre du traitement, plus tôt est mis en œuvre le traitement, meilleur devrait être le pronostic, et ceci est justifié par le dépistage néonatal qui concerne

50 % des diagnostics des mucoviscidoses en France, et même 66 % des diagnostics récents. Pour nous, la mise en œuvre du traitement ne peut pas être différée, ce qui fait que pour nous, les quatre critères d'accès précoce sont évidemment respectés.

Nous sommes bien entendu ouverts, Serge Kouzan et moi-même, et à votre disposition, pour répondre à vos questions pertinentes.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à tous les deux. Avez-vous des questions ou des commentaires ?

Un chef de projet, pour la HAS.- Je fais juste une précision. J'ai demandé au laboratoire à quelle date il aurait, pour KAFTRIO, les résultats de l'étude dans la tranche d'âge de 1 à 2 ans. Ils m'ont dit qu'ils auraient des résultats début 2026 et qu'ils espéraient une AMM en 2027.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est important.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Cela veut dire qu'il va falloir attendre avec un traitement d'attente qui manifestement n'est peut-être pas optimal, mais quand même.

Un chef de projet, pour la HAS.- Ils peuvent demander un accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, justement, dans l'avis, j'aimerais que nous mentionnions que nous souhaiterions au plus vite disposer de la trithérapie dans cette tranche d'âge.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Ce d'autant que vous avez examiné récemment le fait que Pierre-Régis Burgel avait publié avec le groupe français d'études sur la mucoviscidose que la trithérapie pouvait être efficace sous tout type de modification et qu'il fallait le tester, ce qui est vraiment une vraie avancée.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tout à fait.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je ne sais pas si vous vous rappelez du témoignage de cette parente d'enfant. Ils avaient attendu juste la possibilité pour cet enfant de pouvoir avaler le médicament pour bénéficier de la trithérapie.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Là, ce qui est merveilleux, c'est qu'on a des granulés et on peut les donner en poudre. Il y a une réactivité du laboratoire VERTEX à répondre à toutes les attentes des patients.

Le petit commentaire, c'est que j'avais eu la curiosité de lire le PUT-RD pour ce médicament, et que j'avais découvert avec surprise qu'il faisait 36 pages. C'est donc une quintessence de nos soucis administratifs et réglementaires, et il y a quelques phrases assez extraordinaires comme « si la femme est susceptible d'être enceinte », ce qui ne s'applique pas à des enfants de 1 à 2 ans, ou « tout patient est tenu à lire in extenso les 36 pages », ce qui évidemment n'est pas applicable à des nourrissons de 1 à 2 ans qui n'ont encore pas eu le temps d'être scolarisés.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu as eu une réponse qui dit qu'on ne voulait pas multiplier les formulations des PUT, et qu'il y a des précisions qui indiquent que c'est tout à fait accessible quel que soit l'âge. C'est au cas où.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Certes, mais quand même, ce type de recueil n'est pas approprié pour évaluer l'efficacité d'un traitement, puisque les quatre marqueurs que sont le chlore sudoral, les marqueurs digestifs, les évaluations respiratoires et les décompensations infectieuses ne sont pas listées.

M. le Pr COCHAT, Président.- Tu sais comme moi que les PUT-RD des AP post-AMM sont profilés différemment, et les attentes sont différentes de celles des AP pré-AMM. S'il n'y a pas d'autre commentaire, je propose que nous passions au vote en commençant, comme c'est un post-AMM, par le droit commun pour lequel le Bureau rejoint tout à fait la conclusion des experts et propose, ce qui semble assez logique, de l'aligner sur les autres tranches d'âge, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR IV et une absence d'ISP. Nous voterons l'accès précoce globalement après.

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Nous commençons avec le droit commun. Nous votons pour ou contre l'alignement.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Ce sont 22 voix pour un alignement, donc un SMR important, une ASMR IV et une absence d'ISP.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous pouvons l'adopter sur table pour le droit commun. Nous allons maintenant voter l'accès précoce. Nous allons faire un vote global, pour ou contre, et nous reviendrons dessus si jamais vous êtes contre.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme DESBIOLLES, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants.

M. le Pr COCHAT, Président.- L'accès précoce est adopté à la majorité.