



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 30 juin 2021

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. SYMKEVI / KALYDECO – Inscription et Extension d'indication

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Nous allons faire les quatre dossiers ensemble.

Pour ce dossier, il s'agit d'une demande d'inscription sur les deux listes de la spécialité SYMKEVI, une bithérapie de tezacaftor et ivacaftor qui s'administre en association avec la spécialité KALYDECO, à base d'ivacaftor, dosée à 150 milligrammes sous forme de comprimés pelliculés, dans une indication qui est commune à ces deux médicaments, à savoir le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del, et porteurs de mutations spécifiques précisées dans le libellé d'AMM. Ces deux spécialités sont exploitées par le même laboratoire, VERTEX, qui a formulé les mêmes demandes pour les deux médicaments.

En lien avec cette extension d'indication pédiatrique, le laboratoire sollicite également l'inscription d'un nouveau dosage à 50 milligrammes de tezacaftor et 75 milligrammes d'ivacaftor pour SYMKEVI et d'un nouveau dosage à 75 milligrammes d'ivacaftor pour KALYDECO, qui sont adaptés à la prescription dans cette nouvelle tranche d'âge.

La spécialité SYMKEVI a déjà été évaluée par la commission dans le cadre de son inscription en mai 2020, et KALYDECO a déjà été évalué dans d'autres indications. Pour les deux spécialités, le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM et :

- une ASMR mineure, de niveau IV, dans la stratégie thérapeutique de la mucoviscidose qui comprend ORKAMBI, une association de lumacaftor et d'ivacaftor, qui est le comparateur cliniquement pertinent dans l'indication des patients homozygotes pour la mutation F508del ;
- une ASMR modérée, de niveau III, dans la prise en charge thérapeutique de la maladie pour les patients hétérozygotes pour la mutation F508del.

Dans cette dernière indication, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent et le laboratoire ne revendique pas d'intérêt de santé publique pour les deux médicaments.

Pour cette demande, plusieurs études ont été fournies. Elles ont toutes été réalisées chez des patients homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation F508del, et tous étaient âgés de 6 à 11 ans.

Il y a tout d'abord une étude de phase 3, l'étude 115 qui était randomisée, en double aveugle, comparative versus placebo ou ivacaftor, qui a évalué l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'association tezacaftor-ivacaftor pendant 8 semaines.

Il y a eu une autre étude de phase 3, une étude d'extension, l'étude 116, réalisée en ouvert, non comparative, qui comprenait deux parties et qui avait pour objectif d'évaluer la sécurité d'emploi à long terme de l'association tezacaftor-ivacaftor pendant 96 semaines.

Il y a enfin une autre étude de phase 3, l'étude 113, réalisée en ouvert, non comparative, avec deux parties, dont l'objectif était d'évaluer la pharmacocinétique et la sécurité d'emploi de l'association tezacaftor-ivacaftor.

Pour ce dossier, vous avez également reçu une contribution de l'association de patients Vaincre la mucoviscidose, et nous avons également sollicité Messieurs Kouzan et Mercier.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous n'allons pas reprendre l'ensemble des diapositives. Nous allons juste vous dire ce qu'apporte cette étude de SYMKEVI aux enfants âgés de 6 à 11 ans qui repose, comme d'habitude, sur le fait que la mucoviscidose s'exprime dès les premières années de vie.

Là, il s'agit des résultats d'une étude internationale de phase 3 conduite dans 33 centres aux USA et au Canada, qui va donc évaluer la pharmacocinétique et la tolérance de SYMKEVI chez les enfants âgés de 6 à 11 ans avec une mucoviscidose homozygote ou hétérozygote.

Là encore, on retrouve le même principe d'une partie A qui va évaluer la pharmacocinétique et la tolérance et d'une partie B dans laquelle on va évaluer surtout la tolérance, mais aussi l'efficacité de ce médicament sur l'évolution du chlore sodique, qui est un marqueur biologique, mais aussi sur les exacerbations pulmonaires et sur l'évaluation d'un questionnaire de qualité de vie, qui s'appelle CFQ-R Revised, qui est un questionnaire qui comporte 50 questions, avec deux types de réponses et une cotation d'items.

Ce que l'on peut dire, c'est que dans la partie A, pour la pharmacocinétique, on retrouvait les aires sur la courbe qui étaient mises en évidence dans les autres essais de l'adulte. En termes de tolérance, il y a juste un petit signal insistant sur une élévation des transaminases. En règle générale, il suffit d'arrêter brièvement le médicament pour que les transaminases se normalisent. Les études d'extension étaient plutôt rassurantes quant à cela.

Les revendications, là encore, sont tout à fait en cohérence avec les avis qui ont été précédemment reçus. Je vous les rappelle, il s'agissait d'un SMR important, d'une ASMR IV chez les patients homozygotes et d'une ASMR III chez les patients hétérozygotes, en sachant que nous sommes dans l'attente de KAFTRIO ou TRIKAFTA qui, quelque part, devraient fournir très prochainement des études chez les enfants de 6 à 11 ans puis de 6 mois à 5 ans, et espérons-le, dans une population encore plus basse, ce qui permettrait d'évaluer ce panel.

Je voudrais juste vous faire remarquer que lorsque revoit la littérature de façon exhaustive, il y a environ une cinquantaine de molécules qui sont actuellement testées. Le laboratoire VERTIV est sûrement en avance avec son KAFTRIO, qui est une combinaison de correcteur et de modificateur, mais il y a peut-être d'autres approches qui verront le jour, qui sont éventuellement des peptides ou des ARN messagers qui vont modifier de façon durable l'expression de l'ARN messager au niveau de la cellule, ou, au contraire, des modificateurs du canal sodique qui devrait finalement être comme des additifs à cette stratégie, de sorte que l'on ait un traitement qui soit optimisé. Il y a environ une cinquantaine de molécules qui sont à des niveaux de développement divers et qui devraient possiblement compléter ce développement tout à fait exemplaire qu'est celui de l'ensemble du trio elexacaftor, tezacaftor, ivacaftor.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je vais juste dire qu'alors que tout à l'heure nous discussions d'une extension à la toute petite enfance d'une monothérapie qui marche très bien, là, nous discutons de l'extension pédiatrique de 6 à 12 ans d'une bithérapie pour la majorité des enfants, puisque ce sont ceux qui sont touchés par la mutation 508del, avec deux cas de figure. Il y a un cas de figure où la bithérapie a un effet médiocre, et un autre où la bithérapie a un effet un peu moins médiocre, mais qui n'a rien à voir avec l'effet majeur d'une trithérapie.

C'est un dossier d'extension pédiatrique avec surtout des données de pharmacocinétique. D'ailleurs, les données qui ont été générées ont fait que le poids pivot où l'on changeait de dose est passé de 30 à 40 kilogrammes. Sinon, cela montre qu'avec ces considérations pondérales, les dosages prévus sont corrects. C'est-à-dire qu'au-dessus de 40 kilogrammes, c'est la même posologie que la posologie adulte. En dessous de 40 kilogrammes, c'est une posologie deux fois moindre pour l'un des médicaments.

L'alignement ne pose pas de problème, cela va de soi, puisqu'ils ont aussi des petites données de pharmacodynamie qui montrent une amélioration soit moyenne soit médiocre, mais en fait le vrai questionnement est le positionnement de cette bithérapie compte tenu du fait que la trithérapie est déjà là pour l'adulte, que la posologie adulte peut être appliquée aux enfants de plus de 40 kilogrammes, et que les données avec la forme pédiatrique de la trithérapie viennent d'être publiées, même si elles n'ont pas encore officiellement l'AMM.

Le vrai questionnement est le suivant. Si j'avais à m'occuper d'enfants atteints de mucoviscidose, pour ceux qui font plus de 40 kilogrammes je donnerais déjà les traitements adultes. Pour ceux de moins de 40 kilogrammes cela ne peut être qu'une attente, d'une durée la plus courte possible je l'espère, avant de passer à la trithérapie, qui est un gain thérapeutique majeur.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous allons peut-être entendre les témoignages des associations de patients, puisque les patients peuvent témoigner eux-mêmes et sont unanimes à dire que le traitement triple est une véritable révolution dans leur vie. Ils n'ont plus besoin de kinésithérapie, enfin ils respirent, et cela a changé leur vie du tout au tout.

Pierre Cochat, le Président.- Justement, il y a une contribution.

Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.- Vous avez parlé d'attente. Ce qui ressort de cette contribution, c'est l'impatience des patients et de leur famille. Cela concerne 491 patients âgés de 6 à 11 ans, homozygotes ou hétérozygotes portant la 508del et une des 14 autres mutations possibles. Nous sommes dans un monde globalisé, ils sont très informés. L'association mentionne elle-même que KAFTRIO intéressera sans doute 80 % des prescriptions mais en attendant, l'attente sur l'association ou la bithérapie est extrêmement forte.

Vaincre la mucoviscidose a identifié les 8 patients français de 9 à 13 ans qui étaient dans l'essai clinique, et il y a eu 4 réponses. Sur ces 4 réponses, il y en a 3 de positives. Il n'y a que pour le patient 4, de 13 ans, qu'il n'y a pas eu de changement. Lorsqu'on regarde le verbatim, qui est connu de l'ensemble des familles des presque 500 patients dont j'ai parlé, l'amélioration de la qualité de vie est vraiment très importante.

Au-delà de cela, il y a moins d'hospitalisations pour les 3 patients positifs, moins de temps contraint à gérer la pathologie, une vie avec moins de craintes permanentes dans la vie de tous les jours. Les parents le constatent. Par exemple, il y a une famille qui dit que l'enfant de 9 ans vit presque comme les autres petits garçons de son âge. Un autre n'a plus aucun signe d'alerte des infections. Cela devient donc infraclinique, et c'est le CHU qui déclenche les cures de 14 jours alors que la famille avait juste vu un peu de fatigue mais ne le détectait pas comme avant.

Il y a un gamin de 9 ans qui dit « je vais moins souvent à l'hôpital, je n'ai plus de cure intraveineuse, c'est aussi chouette parce que je fais du football et de l'escrime ». Celui de 10 ans dit « cela a changé ma vie ». C'est une impatience importante, comme vous pouvez l'imaginer. Certaines familles se demandaient si elles n'allaient pas déménager pour aller dans un autre pays pour avoir la bithérapie en attendant la trithérapie.

Pierre Cochat, le Président.- C'est vrai que cela place les patients, et surtout les enfants pour ce que j'en sais, dans un cercle vertueux parce que cela leur permet justement de faire du sport, et le sport contribue aussi à l'amélioration de la symptomatologie pulmonaire notamment. Je propose que nous votions les 4 en même temps et que nous propositions un alignement. Est-ce possible réglementairement, Elisabeth ?

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Oui.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est très simple.

Pierre Cochat, le Président.- Nous faisons donc comme cela. Nous votons les 4 en même temps sur un alignement. Il y a quand même eu un commentaire de Sylvie que je ne veux pas laisser passer sans réponse. Sylvie, tu peux t'exprimer.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est juste parce que lorsque vous avez donné les informations sur les études du dossier, vous avez dit qu'il y avait un essai randomisé, une étude en ouvert, et une étude de phase 3 non comparative.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- En fait, ce sont les essais de phase 3 comparatifs qui ont été publiés surtout dans le New England, et qui étaient chez les sujets qui avaient plus de 12 ans. Les extensions abandonnent le côté comparatif pour des raisons de nombre et peut-être aussi d'argent à investir, je ne sais pas.

Sylvie Chevret, membre de la CT.- C'est donc l'extension non comparative d'un essai de phase 3.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Nous allons dire cela comme ça, c'est peut-être plus correct.

Pierre Cochat, le Président.- Passons au vote.

Sarah Koné, pour la HAS.- Pour être sûre de comprendre, quand tu dis que ce sont les 4 dossiers, ce sont les dosages, KALYDECO 150 milligrammes en association avec le SYMKEVI 100 milligrammes et KALYDECO 75 milligrammes en association avec SYMKEVI

50 milligrammes. On doit voter aussi pour les homozygotes et les hétérozygotes, c'est donc un alignement sur les évaluations pour ces deux associations. C'est bien cela ?

Pierre Cochat, le Président.- C'est comme cela que je le comprends, c'est-à-dire en séparant aussi les homozygotes et les hétérozygotes. Pour que chacun sache bien ce qu'il vote, je veux bien rappeler quelle était l'évaluation homozygote et hétérozygote. Il y avait une ASMR III et une ASMR IV.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- Pour les homozygotes c'était ASMR IV, et pour les hétérozygotes c'était une ASMR III.

Pierre Cochat, le Président.- Il y avait des SMR importants et des ISP.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Non, il n'y avait pas d'ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Je répète. C'est une absence d'ISP, un SMR important, une ASMR IV pour les homozygotes et une ASMR III pour les hétérozygotes.

Sarah Koné, pour la HAS.- Vous votez juste sur l'alignement, et nous allons le traduire.

Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.- C'est plus simple.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 22 voix pour un alignement.

Pierre Cochat, le Président.- Très bien. Revenons-nous aussi l'adopter sur table ?

Le Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.