



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 13 octobre 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. KALYDECO – Examen – Réévaluation suite à résultats étude post-inscription**

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.**- Pour ce dossier, il n'y a pas de déport.

**Un Chef de Projet, pour la HAS.**- Vous examinez les résultats finaux de l'étude post-inscription de KALYDECO, à base d'ivacaftor, indiqué dans le traitement de la mucoviscidose chez les patients porteurs d'une mutation de défaut de régulation de classe III du gène CFTR, dont la liste est mentionnée dans l'indication du RCP.

La première inscription de KALYDECO date du 5 novembre 2012. Il s'agit de KALYDECO en comprimés à 150 milligrammes. À l'époque, la commission avait donné une ASMR II, importante, dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose. À l'époque, c'était chez les patients âgés de plus de 6 ans. C'était donc un SMR important et une ASMR II à cette époque.

Par la suite, la commission a évalué à de multiples reprises KALYDECO dans des extensions d'indication, des inscriptions de forme pédiatrique en sachet, et à chaque fois la commission avait confirmé le SMR important et l'ASMR II de KALYDECO. Dans son avis du 5 novembre 2014, la commission avait formulé une demande d'étude exhaustive portant sur tous les patients français traités par KALYDECO, renseignant notamment les caractéristiques des patients et l'impact en termes de morbidité et de mortalité en pratique réelle de cette spécialité.

Pour répondre à la demande de la commission, le laboratoire a fourni une étude post-inscription BRIO, qui a inclus 129 patients. Je vais laisser la parole à Jean-Christophe Mercier et Serge Kouzan, qui ont évalué les données de cette étude.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.**- Jean-Christophe et Serge, je vous rappelle que nous avons une heure et demie de retard. Vous avez droit à quatre diapositives chacun.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.**- Nous avons fait six diapositives à deux, parce que je ne serai pas là pour l'évaluation de KAFTRIO le 27. C'est donc Serge qui s'en chargera. De toute façon, nous sommes sur la même ligne. Par conséquent, cela peut aller vite. Auriez-vous la gentillesse de nous projeter les diapositives ?

Ce qu'il est important de comprendre, c'est qu'il y a eu une progression fantastique dans le traitement de la mucoviscidose, au point que nous sommes en train de vivre une vraie révolution thérapeutique. Voici une cellule normale. Vous avez la protéine qui arrive pour donner un canal CFTR. Il y a à côté un canal ionique sodium.

Dans les mutations de classe I, la protéine CFTR, donc le canal, n'est pas produite. C'est environ 10 % des cas dans le registre français de la mucoviscidose, et dans les autres registres également probablement. Dans les mutations de classe II, représentées par F508del, qui sont de très loin la grande majorité, la protéine est mal configurée et il n'y a toujours pas de canal ionique, alors que dans les mutations de classe III telles que celles que nous traitons aujourd'hui, cela diminue la fonction du canal CFTR, et cela représente environ 5 % du registre français de la mucoviscidose.

Vous voyez que si l'on prend un potentiateur du canal ionique, cela rétablit sa fonction. Dans le cas des mutations de classe III, il faut un potentiateur et différents correcteurs pour permettre à la protéine de s'exprimer normalement.

Le laboratoire VERTEX est largement en avance sur les autres laboratoires, comme le montrent ces stratégies pour restaurer la fonction CFTR publiées dans le Lancet de 2021. Nous avons vu successivement l'ivacaftor, puis la combinaison de lumacaftor et d'ivacaftor, que l'on appelle ORKAMBI, puis tezacaftor-ivacaftor, que l'on appelle SYMDEKO ou SYMKEVI en Europe, et l'elxacaftor-tezacaftor-ivacaftor, que l'on appelle KAFTRIO en Europe et TRIKAFTA aux États-Unis.

Un premier essai a été publié dans le New England Journal of Medicine de 2011. Il s'agissait d'un essai randomisé contre placebo en double insu chez des patients âgés de plus de 12 ans avec au moins une mutation CFTR G551D. 84 patients avaient reçu 150 milligrammes d'ivacaftor per os deux fois par jour, versus placebo. Le critère de jugement principal était la modification du VEMS, qui est un indice d'exploration de la fonction respiratoire exprimé en pourcentage de la normale pour l'âge, à la 24<sup>e</sup> semaine de traitement.

Comme vous le voyez, dès les quinze premiers jours de traitement, il y a une amélioration très significative du VEMS. Il y a une amélioration de ce que l'on appelle le Cystic Fibrosis Questionnaire Revised. Il y a une augmentation du poids et une diminution des exacerbations pulmonaires. Ceci est aussi retrouvé par le fait que le chlore sudoral a diminué de façon considérable.

Ces mêmes données ont été retrouvées chez les enfants de 6 à 11 ans. Cette fois-ci, le nombre d'enfants est moins important que l'essai chez les adultes. C'est pendant 48 semaines, et vous voyez que là encore, le VEMS est amélioré, le Cystic Fibrosis Questionnaire est amélioré, donc la qualité de vie, ainsi que le chlore sudoral. Je n'ai pas le temps de présenter le fait que ce laboratoire a présenté des données chez les enfants de 2 à 5 ans et même de 4 mois à 1 an, puis à 2 ans, avec des effets long terme, ce qui montre bien que quelque part, ce traitement est efficace quelles que soient les tranches de la vie.

J'en viens à cette étude post-inscription que l'on appelle BRIO. Peut-être est-ce parce que le laboratoire, avec Vertex, a exploré toutes les étapes de ce traitement substitutif dans la mucoviscidose. Celle-ci a été demandée par la commission de transparence. Il y a eu 129 patients inclus, dont 56 % d'hommes, en France, sur environ 36 mois de 2016 à 2019. 41 % avaient plus de 18 ans. 20 % avaient entre 12 et 18 ans. 30 % avaient entre 6 et 12 ans. 10 % avaient un âge inférieur à 6 ans.

La majorité des génotypes CFTR était G551D, celui qui est caractérisé par un défaut de fonction du canal, qui pourtant est au niveau de la surface épithéliale de la cellule, mais également d'autres mutations, pour 39 %, 25 %, 36 %. Ces malades avaient un VEMS exprimé en pourcentage de la valeur théorique en médiane de 80 %. Les extrêmes étaient de 18 % et 125 %. Le z-score pour l'IMC médian était à -0,426, avec ses extrêmes.

Cette étude observationnelle a porté en moyenne sur 36 mois. Il y a à la fois une augmentation tout à fait significative qui dure dans le temps du VEMS, une augmentation significative du z-

score BMI, mais aussi une réduction des exacerbations pulmonaires qui ont nécessité une hospitalisation. Il n'y a eu aucun décès, et il y a eu 1 transplantation.

Ces données sont finalement renforcées par ce qui a été publié dans le Journal of Cystic Fibrosis 2020. Ici, nous avons 27 000 patients du registre américain. On a pris 805 patients traités par ivacaftor, qui ont été comparés à une cohorte appropriée par différents éléments. Vous voyez que dans la cohorte traitée, il y a 17 morts sur 4 ans, soit 2 % de la cohorte. Il y a 11 transplantations pulmonaires, soit 1 %, versus 160 par rapport à ce chiffre, donc 4 %, et 133, donc 3 %.

Ici, c'est la cohorte anglaise, qui n'est évaluée que sur trois ans. Vous voyez qu'il manque une année. On a à peu près les mêmes données. Chez les patients traités, il y a 3 % de décès, 0,3 % de lung transplants, versus 4 % et 3 %.

Enfin, en conclusion, l'étude BRIO post-inscription confirme l'efficacité d'ivacaftor dans la mucoviscidose liée à une mutation de classe III sur au moins 2 ans avec

- une amélioration respiratoire ;
- une réduction des exacerbations pulmonaires qui s'exprime en consommation d'antibiotiques et en termes d'hospitalisations ;
- une amélioration pondérale.

Cette impression favorable est confortée par l'étude post-inscription dite VOCAL, menée en Italie, en Hollande et au Royaume-Uni, les données des registres US et UK, comme nous l'avons vu dans la diapositive précédente, et enfin les données 2019 du registre français de la mucoviscidose, qui certes ont agréé toutes les données des différents types de mucoviscidose, mais qui montrent que la mortalité n'a pas augmenté, et qui se sont caractérisées par une réduction de 60 % des transplantations pulmonaires pour mucoviscidose.

En fait, les effets à court terme démontrés par des essais publiés dans les meilleurs journaux sont maintenant confortés dans la vraie vie par les registres américain, anglais, français, voire d'autres études en Hollande et en Italie.

**Françoise Dogos, la Vice-Présidente.-** Merci de nous avoir présenté cette avancée thérapeutique majeure. Effectivement, on réduit de façon considérable le nombre de transplantations. Jean-Pierre Thierry a une présentation de l'AFM.

**Jean-Pierre Thierry, membre de la CT.-** Oui, je vais être très synthétique parce que ce n'est pas un dossier qui doit poser trop de problèmes. C'est quand même intéressant. L'AFM-Téléthon est coadministrateur du registre des mucoviscidoses en France, donc ils en ont fait une exploitation.

D'abord, ils commencent par dire que l'indication est uniquement dans 2,4 % des malades français d'après le registre. Je rappelle évidemment, comme l'a dit Jean-Christophe, que l'on en attend évidemment une amélioration, et un décalage du recours à la greffe. Il reste quand même une mortalité de 50 % à 5 ans.

Ce qui est quand même important, c'est qu'ils ont exploité les données de 171 patients traités par KALYDECO, avec une étude comparative de l'année N-1 à l'année 3. Comme cela a été dit, ils montrent une amélioration du VEMS, du poids, de l'IMC, et une diminution du nombre de cures d'antibiotique et d'hospitalisations. Ils ont également 13 réponses de patients et 7 réponses de parents, donc 20 témoignages. Je vais passer assez vite, mais globalement les témoignages sont favorables, que ce soit en matière d'état de santé déclaré, d'évolution de maladie, de symptômes, de recours aux antibiotiques, de nombre d'hospitalisations, de nombre d'épisodes d'exacerbation.

Il y a plutôt une stabilité, et même une régression, et l'impact positif est enregistré pour les 13 patients qui ont répondu. Vous avez le verbatim, avec sans doute parmi eux des bons répondants, et on voit que cela a complètement changé leur vie. On trouve la même appréciation positive chez les parents des patients pour 7 parents, avec une amélioration ou une stabilisation, et plutôt une amélioration. L'enfant va mieux pour la majorité des parents. L'évolution des symptômes respiratoires est également favorable, et identique pour un seul.

Je passe assez vite. L'impact est extrêmement positif, et évidemment l'AFM-Téléthon demande à ce que l'on ne change rien.

**Jean-Christophe Mercier, membre de la CT.-** Je crois que ton témoignage est très important parce que cette ASMR de niveau III avait été donnée en 2011 et reconduite par les différentes évaluations de la commission de transparence, mais le vrai sujet, ce sont les mutations majoritaires qui sont F508del, soit homozygotes, soit hétérozygotes, pour lesquelles l'association d'un potentiateur et de deux correcteurs, c'est-à-dire KAFTRIO, donc un traitement triple en une seule gélule, pour permettre une amélioration très significative. Ceci se voit déjà sur le registre 2019.

Nous allons donc petit à petit voir se conforter les résultats très positifs, d'abord sur la diminution des transplantations et sur l'augmentation de la qualité de vie. Un certain nombre de gens qui sont avec des drépanocytoses témoignent de l'amélioration considérable de leur qualité de vie dans différents verbatim.

Enfin, ceci a été documenté par un papier qui a été publié dans l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2021 par Pierre-Régis Burgel au nom du réseau français de la mucoviscidose, qui montre que très nettement, ce traitement est en train d'inverser y compris des mucoviscidoses qui étaient arrivées à des stades prétransplantation.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** C'est important, et ce n'est pas la première fois, que ces données en vie réelle viennent conforter les résultats qui ont été observés dans les études. Cela rassure sur l'évaluation qui a été faite sur les études cliniques, où on dit toujours que les malades sont un peu biaisés.

Serge a un commentaire.

**Serge Kouzan, membre de la CT.-** J'ai un très petit commentaire. J'adhère totalement aux conclusions de Jean-Christophe. Sinon, alors que nous avons eu des données année par année sur le VEMS et je ne sais plus quoi d'autre, en ce qui concerne les exacerbations et l'utilisation des antibiotiques, nous avons une donnée pour l'année 1, et ensuite nous avons un agrégat

des années 1 à 3. En fait, cet agrégat est un peu moins bon qu'en année 1. Cela veut dire qu'il y a une petite détérioration au fil des ans. Cela ne remet absolument pas en question le fait que ce soit une révolution thérapeutique pour cette minorité de cas avec une monothérapie, mais sinon, je le dis surtout pour les études de suivi post-inscription pour les autres mucoviscidoses et les autres classes, maintenant il faut passer aux autres questions.

La révolution est acquise, mais maintenant il faut se poser les questions suivantes. Est-ce que le traitement reste efficace année après année ? Deuxièmement, est-ce que la morbidité va rester améliorée année après année, en sachant qu'il y aura une différence fondamentale entre le cas de figure où l'on met le traitement à 6 mois alors que le poumon est encore non perturbé, et celui où l'on met le traitement à 30 ans, où il y a déjà une dilatation des bronches dont une partie va perdurer ?

J'avais posé la question, et le laboratoire avait répondu « ce n'était pas prévu dans le plan d'analyse », mais je ne comprends pas pourquoi ils avaient prévu de faire le VEMS année par année mais pas les exacerbations. Je pense qu'il est important de revoir comment l'on entend recevoir les données de suivi en vie réelle pour les autres classes, pour leur demander, sans que ce soit une injure à l'efficacité ni à l'appréciation de la thérapeutique, les données année par année. Maintenant, il va falloir passer aux questions suivantes.

On reconnaît le saut quantique, mais maintenant il faut passer à d'autres questions.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Tout à fait. C'est quand même un beau travail et une avancée thérapeutique majeure, donc bravo à KALYDECO. Nous allons passer au dossier suivant.

**Sarah Koné, pour la HAS.-** Il faut quand même voter. Les conclusions que nous vous propositions étaient que ces résultats n'étaient pas de nature à modifier les évaluations précédentes.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** D'accord. Nous allons mettre au vote. Êtes-vous favorable pour adopter le fait que ces résultats ne sont pas de nature à modifier notre évaluation précédente ?

*(Il est procédé au vote par appel nominatif.)*

**Élisabeth Gattulli, pour la HAS.-** Nous avons 17 voix pour le maintien des conclusions précédentes.

**Françoise Degos, la Vice-Présidente.-** Nous apprécions votre unanimité. Nous passons au dossier suivant.