



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 18 novembre 2020

Seul l'avis de la CT fait foi - Occurrences 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. KAFTRIO et KALYDECO – Inscription et extension d’indication

**M. LE PRÉSIDENT.**- Nous faisons entrer l’expert.

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.**- Tous les membres peuvent participer à l’examen.

*(L’expert entre en séance.)*

**M. LE PRÉSIDENT.**- Bonjour M. Durupt, merci d’être avec nous pour l’examen de KALYDECO et KAFTRIO. Il y a beaucoup d’intervenants. Nous avons les chefs de projet, puis nous vous donnerons la parole. La contribution des associations de patients et puis des rapporteurs internes, François Gueyffier, pour la méthodologie, Serge Kouzan, pneumologue et Jean-Christophe Mercier, pédiatre.

Nous commençons par [REDACTED] et/ou [REDACTED].

[REDACTED], **pour la HAS.**- Vous examinez la demande d’inscription de la trithérapie KAFTRIO qui est l’association ivacaftor, tezacaftor et elexacaftor et de l’extension d’indication de la spécialité KALYDECO (ivacaftor) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréées à l’usage des collectivités dans l’indication suivante : KAFTRIO, en association à KALYDECO, est indiqué le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR et porteurs d’une mutation du gène CFTR à fonction minimale.

KAFTRIO et KALYDECO ont obtenu l’AMM dans cette indication le 21 août 2020. Ces deux spécialités ont le statut de médicaments orphelins. Le bureau de la transparence a octroyé à KAFTRIO le statut de médicament présumé innovant. Pour rappel, la spécialité KAFTRIO a déjà été évaluée par la commission dans ces indications en monothérapie et en association avec SYMKEVI.

Pour cette indication et pour les deux spécialités concernées, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR de niveau II dans la prise en charge et un intérêt de santé publique.

Avant de laisser la parole à l’expert et aux rapporteurs, je présente très brièvement les quatre différentes études cliniques à l’appui de cette demande.

J’affiche une slide pour bien visualiser.

Les données s’appuient sur quatre études. L’indication concernée peut se diviser en deux sous-populations : les patients homozygotes pour la mutation *F508del* pour lesquels les données d’efficacité se basent sur deux études comparatives versus SYMKEVI, études de phase III, l’étude 103 qui est à quatre semaines de traitement et l’étude 109 sur 24 semaines de traitement ; et les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteur d’une mutation à fonction minimale

pour lesquels les données d'efficacité se basent avec une étude de phase III comparative versus placebo, l'étude 102 sur 24 semaines de traitement.

Nous avons une quatrième étude, l'étude 105, sur 96 semaines de traitement, étude d'extension menée chez les patients issus des études comparatives que je viens de citer dont l'objectif principal était d'évaluer la tolérance à long terme.

Je laisse les experts présenter et commenter les résultats des études. J'afficherai à l'écran les slides de synthèse en support de leur présentation pour que vous ne soyez pas perdus dans les différentes études.

Je cède la parole à M. Durupt.

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.-** Bonjour à tous. J'espère que cela va fonctionner. J'ai été coupé à plusieurs reprises, mais cela a l'air d'aller.

Je pense que tout le monde a reçu mon document ?

*(Réponse positive)*

Dois-je rappeler rapidement ou pas les caractères généraux de la mucoviscidose ou pouvons-nous passer aux études ? Vous me dites.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Peut-être, rappelle un peu les données du registre mucoviscidose 2017.

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.-** Dans ce registre, pas complètement exhaustif, mais quasi, nous avons plus de 90 % des patients dont le génotype est parfaitement connu. Cela permettra, dans ces 6000 patients environ, d'avoir une population cible pour les homozygotes (et cela va représenter 1683 patients de plus de 12 ans) ou les hétérozygotes delta *F508* et une mutation minimale (cela va représenter 923 patients), de savoir où utiliser ces molécules.

Sur la reconnaissance actuelle de la mucoviscidose, nous savons une vision assez claire de qui bénéficiera de quoi.

La deuxième chose à peu près certaine est que comme tous ces patients sont suivis dans des CRCM (il n'y a quasiment pas de suivi hors CRCM, ou c'est épisodique), il y a une prescription et un suivi pouvant être faits de façon efficace et rigoureux, à la fois sur l'efficacité ou surtout les éventuels effets secondaires qui pourraient apparaître et qui sont très faibles actuellement dans les études.

Pour ma part, dans les dernières années, il n'y a pas beaucoup de médicaments qui ont eu autant d'impact sur la prise en charge d'une maladie. Pour moi, cela me fait penser à une période que j'ai bien connue, l'infection au VIH et l'arrivée des traitements hautement actifs antirétroviraux avec les antiprotéases. Nous avons basculé dans le traitement de l'infection VIH. Avec le KAFTRIO, ce n'est pas la même maladie, ni les mêmes conséquences, mais la comparaison est en termes de maladie elle-même, nous sommes sur une molécule d'une puissance qui, pour l'instant, n'existait

pas que ce soit avec le KALYDECO réservé à des petits groupes de patients ou l'association lumacaftor et ivacaftor ou le SYMKEVI pour les patients, le plus souvent homozygote delta *F508*.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Vous avez terminé ?

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.**- Là, je présente les études.

Il y a quatre études dont pour trois, nous avons déjà les premiers résultats. La 102 est sur une population de patients qui n'était pas du tout touchée par les modulateurs de CFTR, les hétérozygotes avec une fonction minimale. L'étude 103 est chez les homozygotes, mais elle est courte de quatre semaines, mais cela prouve que la molécule est très puissante très rapidement. En quatre semaines, nous avons déjà des résultats qui sont confirmés par l'étude 109.

Puis, nous avons l'étude de prolongation, 105. Puis, nous avons maintenant une ATU. Il n'y a pas de secret. Il y a des patients qui ont bénéficié du KAFTRIO et n'étaient pas inclus dans les études, puisqu'y sont inclus des gens avec VEMS entre 40 et 90 %.

Sur la 102, je vais assez vite : sur les résultats, la méthodologie, etc., ce sera rediscuté. La 102 était une étude chez delta *F508* et mutation avec réactivité minimale, donc des hétérozygotes delta *F508*. Je l'ai passé dans les documents. Dans les papiers, il est montré les mutations qui correspondent à la définition des mutations minimales. Certaines concernent peu de patients qui auront la chance d'être dans ce groupe.

L'étude est réalisée sur 24 semaines. C'est logique. Il y a un groupe placebo. Rien n'était proposé jusqu'à maintenant, donc c'est une étude faite sur 24 semaines contre placebo, avec un critère principal qui est le critère pronostique majeur, VEMS à la quatrième semaine, puis à la prolongation. Il y avait des critères secondaires : le nombre d'exacerbations, qui est cliniquement pertinent. Un autre score clinique pertinent, c'est la modification du score de qualité de vie. Puis, il y avait des critères secondaires comme la modification du test de la sueur ou du poids sur quatre semaines, soit un critère biologique pur, et il est cohérent avec le fait que cela marche, puisque cela réduit la quantité de sueur et de chlore produit par le test de sueur ou la modification de poids sur quatre semaines qui est faible, mais significative.

Tous ces critères sont largement significatifs dans l'étude 102, que ce soit VEMS ou sa variation en valeur absolue, et sur des chiffres qui sont impressionnants puisqu'ils sont le triple, voire le quadruple, de ce que l'on avait avec ORKAMBI. ORKAMBI est pour les homozygotes, donc il n'y avait pas de comparatif. Il n'y a jamais eu avec les modulateurs de CFTR de telles variations de VEMS de 14 %.

De la même façon, ce qui est très intéressant aussi, car c'est un retour patients que nous avons sur la modification du score qualité de vie, composite, mais classique, avec une amélioration très significative de plusieurs points. Nous sommes jusqu'à plus de 20 points. C'est énorme et cela correspond à la réalité clinique des patients qui disent que ce n'est plus pareil qu'auparavant. Clairement, c'est obtenu au bout de quatre semaines. Cela se maintient. Je n'y passe pas trop de

temps, car les autres intervenants en parleront aussi, mais c'est maintenu dans l'étude 105, dans les premiers « résultats » que nous avons. Cela se maintient sur le temps.

Pour l'étude 103, nous prenons des homozygotes. Assez logiquement, nous avons cette fois-ci pas contre placebo, puisque nous avons l'ORKAMBI puis le SYMKEVI qui avait montré qu'il était à peu près équivalent à l'ORKAMBI avec une meilleure tolérance. Ils prennent un comparateur cohérent. Quand nous comparons dans l'étude 103, les patients homozygotes, entre KAFTRIO et SYMKEVI, il n'y a « pas de photo ». Les critères principaux sont remplis avec augmentation significative du VEMS de plus de 10 points. Là, c'est un peu moins, mais c'est logique. Tout le monde était mis au départ sous SYMKEVI, pour mettre tout le monde au même départ. Nous pouvons imaginer que des patients qui n'avaient rien avaient déjà gagné un peu 3 ou 4 %, avec le SYMKEVI. Cela ressortait des études dont nous avons parlé en début d'année pour l'obtention de l'AMM de ce produit. Ils gagnent encore 10 %. Nous sommes dans une référence absolument majeure en termes d'amélioration. Nous retrouvons une amélioration du poids et une diminution du test de la sueur. Cela veut dire que physiologiquement, cela fonctionne par une restauration du canal chlore, avec un corollaire physiologico-clinique.

Je ne suis pas « fan » de la qualité de vie dans certaines études, mais là, c'est clairement significatif. Quand on sait le retentissement sur la qualité de vie de la mucoviscidose en termes de charge de soin et de conséquences personnelles, sociales, familiales, l'amélioration est très significative avec un gain de plus de 16 points. Ce sont des améliorations. Sur les autres molécules modulatrices, on était sur 3 ou 4 points en passant de rien à SYMKEVI. Nous voyons le gap franchi en termes de qualité de vie.

Ils ont des critères forts sur l'efficacité clinique avec VEMS, des critères biologiques qui tiennent la route, puisque le test de la sueur se fonde, les exacerbations s'espacent et la qualité de vie augmente. En termes d'efficacité, ce sont des études de supériorité, donc c'est rare. C'est impressionnant en termes de révolution thérapeutique, il me semble.

Puis, en termes d'effets secondaires, je les ai détaillés dans le papier. Je ne vais pas vous ennuyer avec cela, sauf si vous voulez des détails. Clairement, dans les deux études, les effets secondaires sévères ou graves sont extrêmement limités.

Bien évidemment, il y a des effets secondaires classiques avec les modifications digestives au début du traitement. Ceux qui ont amené à poser des soucis ou à arrêter les études sont extrêmement mineurs. Nous retenons en pratique deux petits signaux d'alerte, un dont nous avons l'habitude, la biologie avec la modification du bilan hépatique ou l'augmentation (mais maintenant, nous avons l'habitude de le gérer avec ORKAMBI) des CPK, des enzymes musculaires. C'est un signal biologique qui n'a jamais amené à l'arrêt de l'étude. L'autre chose nouvelle, ce sont les rashes cutanés, à l'initiation du traitement ou quelques semaines, après n'amenant jamais à l'arrêt des traitements. Nous avons l'expérience clinique. Nous pouvons laisser passer du temps, ne pas arrêter le traitement et cela entre dans l'ordre.

Il y a un troisième petit signal clinique, pour moi, moins important : les manifestations psychiatriques. Dans une étude, cela amène à l'arrêt chez deux patients. Dans les deux cas,

c'étaient des patients ayant déjà des troubles psychiatriques, dont certains étaient déjà bien étiquetés et assez importants et qui ont décompensé à l'initiation du traitement. L'origine de la décompensation est multifactorielle, à mon sens, incluant le fait (il ne faudra pas le négliger) que, pour certains patients, il y a des modifications dans leur vie et leurs ressentis alors que certains ont cela depuis 20 à 25 ans. Brutalement, ils arrêtent de cracher, n'ont plus les expectorations. Cela peut provoquer une sorte de déstabilisation psychique. Il faut les accompagner.

Quand même, ce sont des molécules, si nous comparons le rapport bénéfice/risque, le dénominateur est « peanuts ». Il ne pose pas de souci. Dans ces études, c'est sûr, et dans les premières utilisations que nous avons, nous ne sommes pas sur des effets secondaires immédiats posant des problèmes.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Parfait. Merci.

Nous passons aux associations de patients. Je ne sais pas qui présente

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.** - C'est une contribution très complète d'une trentaine de pages. Je vais essayer de revenir sur les points importants. « Vaincre la mucoviscidose » est une association agréée par le système de santé qui a 6700 adhérents. Au passage, les contributions des laboratoires pharmaceutiques représentent 1,5 % du dernier budget disponible.

Dans cette contribution, l'association a fait une étude auprès de trois populations : les patients dans l'essai clinique, les patients en ATU nominative et quelques parents de jeunes patients. L'étude a été faite entre juillet et août 2020 et a permis de réunir 112 témoignages.

Je passe assez vite (cela a été présenté sur l'impact de la maladie) pour rappeler que les soins pluriquotidiens prennent jusqu'à deux heures par jour avec un impact important pour les patients, avec une dimension psychologique importante renforcée dans l'épidémie de Covid, pour des raisons que l'on peut bien comprendre, avec un fort degré d'anxiété et de dépression. Le verbatim, c'est : « Chaque jour est un combat pour survivre. »

Ce qui est vraiment important, c'est les résultats de l'étude et des témoignages revenus à partir de l'enquête, sachant que la contribution rappelle le grand tournant depuis 2012 avec introduction du premier modulateur de CFTR avec KALYDECO. On comprend qu'ORKAMBI est un médicament de transition qui n'a pas apporté grand-chose.

Les attentes des patients : j'ai regardé dans le contexte après avoir présenté l'expérience avec le médicament évalué. Sur ces trois populations, ces 112 patients, évidemment, nous sommes face à une présentation d'une révolution thérapeutique à un niveau assez extraordinaire, notamment quand nous lisons les verbatim.

En termes de qualité de vie, il y a un changement de vie assez rapide. Cela a été dit : avec une prise de poids, des gens qui reprennent le sport, par exemple, qui ont l'impression, sans doute à juste titre, de vivre une vie complètement normale. Il est écrit : « ce médicament est un petit miracle », « j'ai diminué le traitement quotidien et le temps à y consacrer », « j'ai pu faire des

activités physiques avec mes enfants » (c'est un adulte) « et reprendre une activité professionnelle », « je respire beaucoup mieux et tousse beaucoup moins ».

La moyenne d'âge est de 35 ans. Ils étaient en moyenne sous traitement était de cinq mois, ATU ayant débuté fin décembre 2019. Une partie avait arrêté ORKAMBI. 100 % des patients de ces deux groupes pensent que leur état de santé s'est amélioré. 94 % des patients déclarent se sentir globalement beaucoup mieux. 80 % des patients déclarent qu'il est facile et peu contraignant de prendre leur traitement. Sur les 40 patients concernés par un projet de greffe, 85 % ont annulé le projet de greffe, évidemment, avec l'impact imaginé sur la qualité de vie. Nous avons parlé de l'évolution de la symptomatologie. 17 % des patients ont eu des conséquences positives : baisse de dose de créons, moins de douleurs abdominales. Pour 50 % des patients, il y a une absence d'effets. 23 % des patients mentionnent des conséquences négatives avec des épisodes de diarrhée et de constipation. C'est le seul contrepoint qui ressort de cette étude. Enfin, évidemment, la révolution est tellement importante... Cela a été dit aussi.

Voilà ce que je voulais dire.

Sur les attentes, c'est une partie assez importante. Nous sommes face à un problème d'accès qui ressort assez bien de la synthèse de la contribution. Évidemment, un certain nombre de patients se sont vus refuser des prises en charge d'ATU nominative sur la base de la VEMS. Comme vous pouvez l'imaginer, c'est extrêmement mal vécu. Un patient dit qu'il n'ose plus regarder sur les forums les comptes rendus d'amélioration due à l'introduction du médicament.

Dans le verbatim, je lis : il y a une forme de sidération avant/après, mais qui suscite l'engouement, voire l'amertume ou la colère de ceux qui ne bénéficient pas du traitement. C'est le principal effet indésirable du traitement, à savoir créer deux groupes au sein de la communauté des patients « muco », ceux qui en bénéficient et les autres. Il est important de retenir que l'accès à ce traitement révolutionnaire change la vie des patients et est devenu une priorité absolue de l'association.

**M. LE PRÉSIDENT.** - Merci beaucoup.

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.** Je voudrais faire un petit commentaire. Deux choses. Je suis d'accord avec tout ce qui vient d'être dit. Nous avons l'expérience des patients qui ont pu bénéficier du KAFTRIO parce qu'ils avaient des VEMS inférieurs à 40 %, des exacerbations multiples et qu'ils étaient en attente de greffe. Ils n'étaient pas inclus dans les études. Nous avons des résultats de ce niveau également, c'est-à-dire des améliorations de l'ordre de 10 ou 15 % de VEMS. Quand on avait 30 % de VEMS, 10 ou 15 % supplémentaire, c'est très important.

Deuxièmement, la deuxième conséquence est l'annulation du projet, qui était le seul que l'on avait à proposer à ce moment, de la greffe. Des patients initialement listés qui, une fois sous KAFTRIO, sont délistés et restent délistés pour l'instant. Ça représente plus de 250 patients ou 280. Nous avons ces résultats, inhérents à notre expérience locale à Lyon, sur la France.

Le deuxième commentaire n'est pas du tout un jugement ou quoi que ce soit sur ce qui a été dit par l'orateur précédent. Ce que décrivent les patients sur la sensation de cliver la communauté mucoviscidose, avec certains y ayant droit, est quelque chose dont il faudra tenir compte. On revient sur l'expérience du VIH que j'ai bien connu et le sentiment de colère des patients séropositifs, survivants, parce qu'ils bénéficiaient des trithérapies alors que leurs compagnons, collègues, quelques mois auparavant (puisque cela s'était joué sur quelques mois à un moment) n'ont pas pu l'avoir. C'était un élément important sur la disposition au plus grand nombre à respecter les indications définies, mais en termes de dispensation aller le plus vite possible.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** J'ai oublié de citer le témoignage des parents, qui retrouvent une vie quasiment normale. C'est l'ensemble de ses témoignages. Pour ceux qui n'ont pas eu le temps, j'engage à lire cette contribution. Nous sommes rarement face à une telle révolution thérapeutique, je pense.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est indiscutable. C'est une avancée majeure. 85 % des patients qui sortent de liste de transplantation pulmonaire, c'est impressionnant.

Nous passons aux expertises.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.-** Cela va être très bref de mon côté. On m'a demandé un petit avis méthodologique pour des interrogations sur l'étape 102 comparée au placebo chez les hétérozygotes dans la mesure où les autorités européennes avaient demandé une modification du plan d'analyse en inversant l'ordre des critères de jugement en faisant passer le premier critère de jugement secondaire, variation du VEMS à 4 semaines, en critère de jugement principal.

Cela donne des résultats troublants sur le plan purement de la forme. Il y avait un protocole...

**M. LE PRÉSIDENT.-** On t'entend très mal. Est-ce que tu peux reprendre ?

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.-** Il y avait une modification de la forme de l'analyse soumise aux autorités, une forme standard, correspondant au design initial de l'étude, correspondant à un protocole dit global et examiné comme cela par la FDA, et une forme aménagée pour répondre à des recommandations ou à une exigence du comité pédiatrique de l'EMA qui a consisté en une inversion de l'ordre des critères de jugement.

En fait, comme nous sommes devant des effets spectaculaires, c'est vraiment quelque chose de purement formel qui ne modifie en rien le niveau de preuve et la lecture que l'on a et l'interprétation de l'étude.

On passe très vite. C'est un aspect purement formel. Par comparaison à d'autres dossiers où des effets sont discutables parce que le dossier était mal monté, etc., et où des modifications éventuellement imposées par des autorités peuvent aboutir à des résultats d'interprétation très discutables, ici, il n'y a pas photo. L'interprétation est unanime. Quelles que soient les modifications formelles, elles n'impactent pas l'interprétabilité.

J'insiste sur la dimension des effets, deux ou trois fois supérieurs à ceux programmés, attendus pour justifier les calculs d'effectif. La puissance proposée pour l'étude était de 99 %, ce qui n'est pas banal. Les auteurs s'étaient donné les moyens de démontrer ce qu'ils voulaient démontrer. Il y a eu des études complémentaires notamment une étude qui adoptait des critères de jugement principaux de type qualité de vie, ce qui est assez exceptionnel.

Cela passe d'emblée la démonstration sur des critères qui restent intermédiaires, le VEMS sans lien directement lié soit-il à la qualité de vie, surtout quand il est modifié de façon aussi importante, la transformation se traduit dans ce qui avait déjà été raconté par les patients. En même temps, le fait d'avoir en plus des études qui mesurent l'amélioration de la qualité de vie comme critère de jugement principal, c'est important de le saluer.

Un autre critère cliniquement pertinent, c'est la fréquence des exacerbations qui est profondément altérée.

Tous ces éléments confirment sans aucune réserve la qualité du dossier et la dimension de la preuve. J'en reste quand même à saluer la contribution des patients et ce que nous a dit le Docteur Durupt sur l'intérêt pour les patients plus graves et le fait d'être délisté. Cela donne une validation que l'on aurait pu exiger sur un suivi plus prolongé des patients inclus dans les études avec un impact sur le critère de jugement majeur qui est la transplantation pulmonaire ou le décès. En parallèle sur ces données de type observationnel, sur les patients non inclus, mais ayant bénéficié du traitement à titre de RTU ou ATU, nous avons une convergence des informations tout à fait spectaculaire.

Je m'arrête là.

**M. LE PRÉSIDENT.-** J'ai juste une micro question annexe à Stéphane Durupt. Nous sommes d'accord que le traitement est spécifique de la mutation delta F508. Quelle proportion de malades ne sont pas delta F508 ?

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.-** Il va en rester entre 10 et 15 %, peut-être 10. Les patients qui ne sont évidemment pas homozygotes et qui ne sont pas hétérozygotes avec une fonction minimale ou résiduelle. Il en reste quelques-uns quand même.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Les hétérozygotes composites avec delta F508 bénéficient du traitement.

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.-** Oui, c'est l'étude 102. Il va rester les patients qui n'ont pas de mutation delta F508 et qui n'ont pas d'activité résiduelle ou minimale. Cela va être au cas par cas et parfois des hétérozygotes sur des mutations rares, compte tenu de consanguinité sous-jacente ou autre. Pour ceux-là, nous n'aurons pas de modulateur pour l'instant.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Y a-t-il de la recherche dans ce domaine ?

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.-** Oui, bien sûr. Il y a des études sur les organoïdes en prélevant, de différentes manières, les cellules des patients en essayant de voir in vitro si le génotype qui n'est pas dans

les études est sensible aux modulateurs. C'est un travail de longue haleine et c'est de l'orfèvrerie. C'est un patient à chaque fois.

**M. LE PRÉSIDENT.-** OK. Désolé. On passe à Serge.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Je vais faire deux ou trois remarques. Tout a été dit. C'est un dossier à marquer d'une pierre blanche. Pourquoi ? Parce que cela touche la très grande majorité des gens qui ont la mucoviscidose.

Je me rappelle du jour où nous avons annoncé que le gène avait été découvert. C'était en 1989. J'étais chef de clinique. Je me disais que, dans quelques années, nous aurions une thérapie génique. Cela s'est révélé jusqu'à présent un cul-de-sac. En fait, la recherche médicamenteuse, la porte étant fermée, est passée par la fenêtre avec d'abord des médicaments ciblant les protéines arrivant sur la surface membranaire dans les classes III où un seul médicament suffisait à normaliser. Puis, il y a eu une bithérapie qui donnait un effet médiocre. Que fait la trithérapie ? Il y a deux chaperons faisant que la molécule synthétisée mal foutue n'est pas détruite au niveau du cytoplasme et arrive quand même dans la membrane cellulaire. Cela donne un bouquet positif de critères intermédiaires (c'est pour François) : le VEMS, le chlore sudoral. Nous avons maintenant des ébauches de critères cliniques pertinents avec le poids, les exacerbations, etc. Tout cela se normalise. C'est une vraie révolution thérapeutique.

Quel sera l'avenir ? C'est de le donner à tous les gens, quel que soit le VEMS. C'est une évidence. La deuxième, c'est le donner le plus tôt possible après la naissance, car cela limitera les séquelles irréversibles. Voilà.

Tout a été dit. C'est vraiment un dossier pierre blanche.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci Serge, Jean-Christophe ?

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Je ne veux pas reprendre tout ce qui a été dit. Tout le monde a souligné l'exceptionnelle dimension de ce dossier. J'ai écrit en conclusion de mon rapport : il est assez exceptionnel d'évaluer un tel dossier des différents modificateurs de la fonction du canal CFTR qui ont été développés successivement au cours de cette dernière décennie avec une méthodologie à chaque fois irréprochable.

Là, la trithérapie modifie complètement le pronostic de cette maladie génétique jusqu'à présent incurable. Je voulais me reporter au registre de la mucoviscidose de 2017. Je pense que d'autres sorties ont actualisées. Il montre que l'avenir des adultes, puisque c'est devenu une pathologie qui commence à l'enfance et continue à l'adulte, c'était d'être greffé. Il y avait une centaine de greffes par an depuis 2011. Probablement, nous allons voir assez rapidement ce nombre de greffes diminuer.

La greffe, ce n'est pas la panacée. Personnellement, j'ai vécu, en réanimation pédiatrique, des enfants venant du service de Jean Navarro, avec des bronchiolites oblitérantes, donc des

complications de la greffe. Si le médicament permet d'éviter ce cortège de complication, c'est pain bénit et bienvenu.

J'aurais souhaité entendre, finalement, Pierre Foucaud, qui était le successeur ou le fils spirituel de Jean Navarro, qui s'est beaucoup battu pour cette maladie au moment où elle était incurable pour dire que cette maladie qui commence dans l'enfance doit être traitée le plus précocement possible et insister sur le fait que le laboratoire Vertex a, par différents essais thérapeutiques successifs, montré à toutes les étapes de la vie l'efficacité des thérapeutiques qu'il développait.

Maintenant, il faut dire qu'il y a d'autres modificateurs, développés par d'autres laboratoires, qui vont apporter leur contribution. Nous devrions avoir un paysage qui va complètement transformer cette maladie et les témoignages apportés par les associations de patients montrent qu'ils sont en avance sur ce que nous voyons sur des éléments objectifs. C'est une véritable révolution dans la qualité de vie.

Mes recommandations, c'est : un SMR important ; une ASMR II car on ne se discute pas si nous avons la démonstration que ceci permettait d'améliorer complètement ou de bouleverser en termes de vie, mais nous n'avons pas la démonstration formelle, et l'Intérêt de Santé Publique puisque le parcours de soins est significativement transformé.

Bref, c'est un jour à marquer d'une pierre blanche comme le disait Serge Kouzan.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Merci à tous pour vos commentaires tout à fait convergents. Y a-t-il des commentaires ou des questions ? Nous avons un dossier extraordinaire.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.-** C'est un sujet que je ne connais absolument pas, mais en entendant vos commentaires à tous avec le mot « révolution thérapeutique » qui revient dans la bouche de chaque expert interrogé, je me pose la question pour le vote de savoir si nous sommes face à une ASMR de niveau II comme le demande le laboratoire ou comme le laisse entendre vos commentaires plus tôt une ASMR de niveau I.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Tout à fait. Je préférerais garder cette discussion pour après le départ de l'expert. Je voudrais, si cela ne vous ennuie pas, nous en tenir aux questions d'ordre médical, technique, etc. tant que Stéphane Durupt est avec nous et nous reprendrons après sur la discussion SMR/ASMR.

**M. le D<sup>r</sup> MERCIER.-** Je veux ajouter, mais je ne devrais pas le faire, car ce serait à Serge. Il a fait passer une communication de congrès montrant que la triple association a aussi des effets remarquables même quand la fonction respiratoire est considérablement dégradée. Cela veut dire que cette triple association a une capacité fantastique à améliorer un poumon déjà lésé.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** Cela arrête le processus physiopathologique. Après se pose la question de ce qui est réversible. Bien malin qui peut le dire pour un sujet donné. Cela va être triple thérapie pour tous les désordres génétiques qui le méritent.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.**- Tu as raison. M'étant beaucoup intéressé en tant que néonatalogiste ou réanimateur néonatal à la bronchodysplasie pulmonaire, on sait qu'il y a une fantastique propension du poumon à refaire des alvéoles. Jusqu'à quand ? Nous ne savons pas. Mais il y a des phénomènes de guérison. Là, nous voyons que, quand nous interrompons le mécanisme physiopathologique parce que nous avons apporté un correcteur ou un triple correcteur, nous avons l'air de pouvoir reverser la dégradation de la fonction pulmonaire. Cela montre à quel point la nature fait bien les choses et c'est ce qui est merveilleux à entendre.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Ces résultats sont extraordinaires. Je me pose quand même une question sur la durée des essais cliniques. Ils sont tous de courte durée, 24 mois maximum pour les essais contrôlés. 24 mois, cela ne permet pas d'avoir une information solide. Je ne parle pas de mortalité, il faudrait des observations plus longues, mais des observations solides sur la morbidité. On parle d'éviter la greffe pulmonaire. Ce sont les données déclaratives des patients, certainement valables, mais nous n'en avons pas la preuve dans les études cliniques.

Sur les hospitalisations, nous savons par le registre français sur la mucoviscidose qu'elles sont fréquentes chez ces patients. La médiane était de trois par an. Il serait assez facile d'avoir des données sur les hospitalisations. Elles sont liées essentiellement aux exacerbations respiratoires, mais pas seulement.

La durée de 24 mois était tout à fait logique lorsque nous comparions KALYDECO à un placebo, une bithérapie à un placebo. Aujourd'hui, nous faisons des essais comparatifs de deux produits actifs, comme c'est le cas dans les essais 103 et 109.

Il est évident qu'il aurait été souhaitable de poursuivre ces essais plus longtemps, au-delà de 24 semaines, pour obtenir enfin des données plus solides sur la morbidité liée à cette maladie.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.**- Puis-je répondre ? En fait, il y a déjà une morbidité très significative, c'est les exacerbations.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Je le disais. Mais il n'y a pas que cela. Il y a d'autres causes d'hospitalisation ou d'autres complications évolutives. Dans le cadre d'essais à 24 mois, nous approchons assez mal. À 24 semaines, pardon !

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.**- J'entends la discussion théorique. Je ne sais pas quelles sont les autres causes majeures d'hospitalisation en dehors des exacerbations dont vous parlez.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- Je pose la question en tant qu'expert.

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.**- Il n'y en a pas d'autres pour moi. Hormis les complications ponctuelles que sont le pneumothorax ou les hémoptysies, mais qui sont toujours sous-tendues par des exacerbations ou des problématiques digestives de sub-occlusion qui sont extrêmement rares en termes de nombre dans l'année.

L'hospitalisation est le plus souvent liée à des exacerbations. Ils auraient pu utiliser ce critère pour voir s'il y avait une diminution des hospitalisations, je suis d'accord, mais les patients hospitalisés pour une cure antibiotique, chez les adultes dont je m'occupe uniquement, c'est 10 %. 90 % des cures sont en ambulatoire. L'hospitalisation diminue, mais ce sont toujours les mêmes patients qui sont le plus de difficultés.

Après, je comprends la réserve sur 24 semaines. Mais il y a une étude ouverte sur 96 semaines laissant transparaître des résultats qui se maintiennent et le résultat est obtenu très rapidement. À une semaine, il y a un décalage des courbes et de l'efficacité du produit.

Je suis plus prudent sur les effets secondaires à long terme, mais ce sont les études de phase IV qui le diront, la vraie vie qui le dira. Il me semble.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Je suis bien d'accord avec ces commentaires.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Je n'ai pas de commentaire, mais nous ne pouvons pas dire que le délisting de greffe est déclaratif. Les listes de greffes sont établies de façon extrêmement rigoureuse.

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.-** Je n'ai pas répondu sur cela, mais c'est vrai. Les patients qui sont listés sont listés et ils existent, c'est officiel, et ils sont délistés officiellement.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** C'est tenu.

**M. LE PRÉSIDENT.-** L'agence de biomédecine.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Il y a des maladies mortelles traitées par la greffe, mais la greffe n'est pas une guérison, c'est une autre maladie plus supportable.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Et pas dans les meilleures pour le poumon.

**M. le D<sup>r</sup> DUFOUR.-** Dans la mucoviscidose, il y a des troubles gastro-intestinaux en même temps. L'amélioration est-elle du même ordre aussi rapide et spectaculaire sur le plan digestif ?

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.-** C'est plus difficile de répondre. Les études n'ont pas étudié cela. Par ailleurs, il y a des modifications, c'est sûr, puisque la prise de poids est certes en partie liée à la diminution de l'inflammation systémique et broncho-pulmonaire qui consomme, mais aussi à une meilleure absorption. Il y a une malabsorption digestive majeure. Cela va apparaître avec le temps, mais les patients rapportent une modification et une amélioration du confort digestif, qui étaient parfois très difficiles à obtenir avant les modulateurs de CFTR ou même avec ORKAMBI.

Si nous nous basons sur le digestif au sens large, c'est-à-dire le pancréas, nous avons quand même, par restauration CFTR chez les malades à pancréatite à répétition, une amélioration des troubles dans ses formes particulières de pancréatite chez les patients ayant une activité pancréatique résiduelle. C'est du même niveau que pour le diabète qui touche 40 % des patients : les modulateurs puissants comme KAFTRIO modifieront-ils la problématique du diabète et des patients atteints de mucoviscidose ?

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.-** Merci.

██████████, pour la HAS.- Sur le point des hospitalisations suite à des exacerbations, l'étude 102 avait prévu d'évaluer ce critère. C'est un critère de jugement secondaire non hiérarchisé, uniquement dans l'étude 102 chez les patients hétérozygotes avec mutation à activité minimale. Vous avez les résultats exploratoires en annexe du document préparatoire. Nous avons une incidence divisée par quatre avec la trithérapie. Cela reste de l'exploratoire, mais c'est intéressant, car cela a été évalué.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.-** D'accord.

**M. LE PRÉSIDENT.-** J'ai une question à Stéphane. Le chlore sudoral qui est amélioré, tu peux en dire plus ? C'est un critère intermédiaire, nous sommes d'accord ?

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.-** Dans la physiopathologie de la mucoviscidose, la protéine CFTR est un canal chlore. Il y a des échanges entre le sodium et le chlore qui se font de façon anormale entraînant une hyperexcrétion avec plein d'autres phénomènes : déshydratation du mucus. Le test de la sueur dans la mucoviscidose, c'est l'augmentation de la concentration dans la sueur du chlore sudoral. Avec un test supérieur à 60, nous avons derrière la génétique. C'est un test de phénotype et après, nous faisons le test génétique. C'est cohérent. La restauration de la fonction canal chlore de la protéine CFTR permet de diminuer la concentration de chlore sudoral dans le test de la sueur.

**M. LE PRÉSIDENT.-** En tant que pédiatre, j'ai bien compris, mais je voudrais connaître la variation observée.

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.-** Elle est majeure. Il y a une normalisation du test de la sueur. Il devient inférieur à 30. Oui.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est une normalisation. C'était la question. Je ne m'en rappelais plus non plus. Je l'avais regardé.

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.-** Je n'avais pas compris le sens de la question. Je finis là-dessus. Certains patients disent l'amélioration de la qualité de vie. J'en ai trois en tête. Ils ont fait partie des gens qui ont donné leur témoignage. Ils n'ont plus la mucoviscidose pour eux, ils n'ont plus les signes de la mucoviscidose. Ils n'ont plus les signes rhinosinusiens, respiratoires. J'ai vu des patients qui n'avaient plus d'hippocratisme digital. Il est logique de normaliser leurs tests à la sueur.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Il y a une remarque pertinente de ██████████. Nous voulons optimiser toutes les données de vie réelle, les données observationnelles. Que pourrions-nous définir entre tous les experts comme critères ? Nous avons des propositions à faire, mais nous aimerions votre avis dessus.

██████████, pour la HAS.- Il a été évoqué de demander au laboratoire des données observationnelles à plus long terme, ce qui avait été fait pour KALYDECO et ORKAMBI. Je me suis

inspirée de ce qui avait été demandé par ORKAMBI et KALYDECO. Après discussion avec M. Mercier, M. Kouzan et M. Durupt, nous vous proposons d'ajouter les deux éléments soulignés en jaune qui n'avaient pas été demandés pour ORKAMBI et KALYDECO, mais les discussions sont encore au début. Ce serait intéressant d'en discuter tous ensemble maintenant. Je vous laisse la parole.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Je propose d'ajouter le délistage de la transplantation pulmonaire. C'est un marqueur intéressant et facile à chiffrer qui réunit beaucoup d'autres critères pour argumenter cette sortie de liste.

**M. Le Pr MERCIER.-** Le problème, c'est que la dernière version du registre français de la mucoviscidose n'a été publiée qu'en 2017 alors qu'il était publié chaque année depuis 2011. Je ne sais pas pourquoi cela s'est arrêté. Au fond, le registre donne toutes les informations dans la demande de données observationnelles. Si le laboratoire en plus complet, ou éventuellement finance, le registre français de la mucoviscidose, c'est encore mieux, mais il y a presque double emploi.

**M. le Dr KOUZAN.-** Est-ce que les données de scanner sont dans le registre ? Non, dit Stéphane. Je pense que cela peut être intéressant d'avoir des demandes explicites et la suggestion de Pierre est excellente. Voir l'évolution des greffes pulmonaires au fil des ans à partir de, désormais est extrêmement intéressant.

**M. le Pr CLANET.-** Je me demande jusqu'où peut aller notre rôle dans des demandes notamment de scanner pulmonaire. Fait-il partie de manière systématique du suivi de ces patients ? N'est-ce pas dépasser notre rôle de demander des investigations complémentaires ? Je serais assez proche de ce que disait Jean-Christophe sur le fait que c'est le registre de la mucoviscidose qui va mettre cela en place.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Je ne sais pas ce qu'en pense Stéphane Durupt, mais je suis de ton avis.

**M. le Dr DURUPT.-** Je suis d'accord avec les deux. Globalement, les cliniciens utilisant le KAFTRIO auront un scanner de référence. Nos patients ont tous un scanner à 18 ans. Puis nous en faisons en fonction de l'évolution. Nous l'avons fait pour ORKAMBI. Nous ferons un scanner de surveillance pour apprendre, comprendre, continuer de comprendre ce qui se passe en termes de remodelage bronchique, d'évolution inflammatoire. C'est logique. Faut-il l'inscrire noir sur blanc ? C'est peut-être un peu compliqué pour tout le monde. Dans les centres, nous le ferons. De la même façon, nous ferons peut-être de temps en temps des tests de la sueur pour vérifier, mais il faut le laisser aux centres utiles. D'autres choses peuvent être utiles : la LCI pour les gens avec des critères fonctionnels. Cela dépendra des patients plus pédiatriques avec 100 % de VEMS que chez les patients qui ont une altération du VEMS donc de la LCI.

Ce n'est peut-être pas obligé de le mettre dans le papier pour le laboratoire.

**M. le Pr GUEYFFIER.-** Je suis tout à fait d'accord. Il ne me paraît pas raisonnable et logique de mettre des données d'imagerie qui sont quand même physiologiques. C'est intéressant pour

comprendre. Mais ce qui me préoccupe surtout, c'est le rapport bénéfice/risque. Le bénéfice va être majeur sur le délistage de transplantation. Cela va être un critère essentiel. Il faut insister sur les aspects tolérance du traitement, les arrêts de traitement, leurs motifs et la durée de ces traitements et les événements indésirables qui peuvent apparaître, que nous n'avions pas prévus ou imaginés au départ. Je ne suis pas partisan du scanner, comme demande.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- J'ai un commentaire. Ce que vous dites n'est pas mutuellement exclusif. Nous pouvons dire au laboratoire de s'appuyer sur le registre, qui a le mérite d'exister et qu'il faut certainement implémenter.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- En l'incitant à financer le registre ?

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Non, en s'appuyant sur les données du registre et en complétant.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON.**- Il n'y a pas que le poumon. Il y a aussi des critères digestifs.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- C'est une durée limitée.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Pas du tout.

**M. le P<sup>r</sup> DAUBERT.**- On dit deux ans ? Non, pardon. Effectivement.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.**- Sur les arrêts de traitement, est-ce que cette maladie revient aussi vite qu'à l'instauration du traitement quand on arrête ?

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.**- Absolument. Pour les patients les plus sévères, nous avons fait l'introduction en hôpital de jour, pour réagir. Ils ont de façon quasi immédiate une modification du ressenti bronchique. Quand cela s'arrête (peu l'ont fait, mais certains l'ont fait), cela revient dans les quatre ou cinq jours. La première chose qui revient, c'est l'encombrement bronchique, qui disparaît complètement. Il y a un acteur de santé dont nous n'avons pas parlé, le kinésithérapeute, qui dit qu'il n'a plus les mêmes patients. Il y a des patients qui allaient chez le kinésithérapeute sept jours sur sept et qui y vont une fois ou deux par semaine.

**M. le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.** Merci.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Merci beaucoup. [REDACTED], est-ce que cela te va ?

[REDACTED], pour la HAS.- Oui. Si j'ai bien compris, nous ne garderions pas le scanner, mais nous mettrions quelque chose sur les données de transplantation, de demandes de greffe.

**M. le P<sup>r</sup> DUFOUR.**- Et sur le plan digestif. Je rejoins la demande de Hugues.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.**- Oui, il a raison. C'est un autre aspect de la maladie qui n'est pas souligné, parce qu'il y a les pneumologues, mais cela existe.

**M. LE PRÉSIDENT.**- Les marqueurs sont plus compliqués.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Je suis d'accord.

**M. LE PRÉSIDENT.-** M. Durupt, nous vous remercions. Nous allons avoir notre discussion pour la fixation du SMR et l'ASMR. Nous le faisons sans vous. Merci de votre participation. Et à bientôt.

**M. le D<sup>r</sup> DURUPT.-** Merci. Au revoir.

*(L'expert quitte la séance.)*

Y a-t-il des commentaires ? Nous sommes sur un médicament assez exceptionnel. Nous n'avons pas parlé d'ISP, mais il entre dans les clous ici, d'après la doctrine. Sur le SMR important, il n'y a pas trop de discussion. La discussion est l'ASMR.

Je pense que nous pouvons discuter entre I et II. D'après la doctrine, le I n'est pas exclu, mais je relis ce qui le confirme. « Cette appréciation correspond aux situations de bouleversement thérapeutique (qui sauve ou change la vie des patients atteints d'une maladie grave) pour lesquelles tous les déterminants de l'ASMR sont jugés satisfaisants par la CT. » On ne peut pas exclure le I. Ce qui me fait mettre un petit bémol, comme l'a dit Jean-Claude, c'est le recul peut-être un peu insuffisant et la non-guérison. Mais quand même, le I inclut l'amélioration, le changement de vie des patients. Nous sommes en droit de voter entre I et II.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** L'ASMR I existe et nous ne l'utilisons jamais. Si nous attendons un grand recul pour un ASMR I, nous ne l'aurons jamais quand nous admettons le médicament. Nous ne mettrons jamais l'ASMR I et cela reste fictif. Quand nous lisons tout le paragraphe dans la doctrine, j'ai du mal à ne pas penser que c'est le bon choix ici.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Nous avons donné un ASMR I pour le vaccin contre le virus Ebola, car cela permettait de sauver des vies. Là, la démonstration va arriver, mais n'est pas complètement faite. Il faut grader à II.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** Dans le paragraphe ASMR I, il n'est pas marqué que cela doit sauver des vies. C'est : « Qui ont démontré avec un haut niveau de preuve une supériorité associée à un effet cliniquement pertinent en termes de mortalité ou de morbidité... »

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** L'autre élément, c'est que cela ne traite pas tous les patients. Nous aurions quelque chose sur deux ou trois ans... Là, cela me gêne un peu. Après, nous pouvons discuter le I.

**M. LE PRÉSIDENT.-** C'est la situation de chacun, mais j'étais parti sur un II et en relisant la doctrine, nous ne pouvons pas exclure le I. Je crois qu'il faut voter.

Je vous laisse le soin de voter l'ISP, SMR et ASMR.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** J'ai une question avant à Jean-Christophe. Y a-t-il des ATU pour les enfants de moins de 12 ans ?

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Je ne peux pas répondre à ta question. Mais je sais que Vertex a vraiment développé ces différents médicaments toujours, avec la tranche chez les adultes, puis de 12 à 18 ans, puis de 6 à 12 ans. Nous avons vu avec je ne sais plus quel médicament de chez eux chez les tout petits enfants. La démonstration aura lieu. Je ne sais pas s'il y a une ATU. Je ne peux pas répondre.

**M<sup>me</sup> XXXXX, pour la HAS.-** Nous avons quelques données dans le DP. L'ATU nominative était donnée pour les patients âgés de plus de 12 ans. Quelques données ont été transmises par l'association et la médiane d'âge est de 35 ans pour les patients pour lesquels ils ont recueilli des données.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Cela prouve que l'ATU n'était pas très utilisée notamment chez les petits.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Est-ce que quelqu'un peut répondre à Jean-Pierre ? A-t-on la démonstration sur le vaccin Ebola ? Pour revenir sur les caractéristiques du I.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Je n'ai pas la réponse. Je crois que oui, nous avons un taux de survie. Je te le dis tout de suite. Je ne sais pas si Sarah l'a en tête.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous vous laissons chercher.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Pour l'historique, vous avez fait évoluer la doctrine sur l'ASMR I pour ajouter la morbidité. Ce n'était pas le cas avant 2018. Avant c'était vraiment une amélioration de la mortalité. Vous aviez fait ça notamment parce que vous étiez gêné sur sofosbuvir de ne pas pouvoir mettre du I, parce qu'il n'y avait pas de démonstration de la survie. C'était pour rappeler la genèse.

**M<sup>me</sup> KONE, pour la HAS.-** Pour le vaccin Ebola, l'efficacité vaccinale était majeure, estimée à 100 % dans la prévention et la réponse au besoin...

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** D'une maladie toujours mortelle.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous avons la démonstration sur la survie.

**M. Le P<sup>r</sup> THIERRY.-** Pas en vie réelle ! À part les expatriés qui vont en Afrique, personne ne se fait vacciner.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** C'était de vie réelle en zone endémique.

**M. Le P<sup>r</sup> GUEYFFIER.-** Nous avons de l'observationnel.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** Quand nous lisons le petit paragraphe ASMR I de la doctrine, c'est : un progrès thérapeutique majeur peut être reconnu par la CT pour des médicaments de nouveau mécanisme d'action qui ont démontré avec un haut niveau de preuve une supériorité associée à un effet cliniquement pertinent en termes de mortalité ou de morbidité, par rapport au comparateur

cliniquement pertinent, dans un contexte de besoin médical insuffisamment couvert pour une maladie grave.

Je ne vois pas dans ce paragraphe, à titre personnel, ce qui irait contre l'ASMR I pour ce médicament.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Aymeric, je suis tout à fait d'accord. Je l'ai présenté comme cela. Les seuls deux bémol que je mettrais (mais adaptés au vécu de chacun), c'est d'une part le manque de recul plus important et le fait de ne pas couvrir toutes les formes de mucoviscidose. Cela reste malgré tout une révolution. Je ne suis pas du tout opposé.

**M. le D<sup>r</sup> KOUZAN.-** J'ajoute un commentaire. Je suis en faveur du I, mais ivanor seul, donc KALYDECO, qui guérit les mutations de classe III, a un ASMR II. Si nous votons ASMR I pour cela, il y aura une petite incohérence par rapport la guérison dans les classes III. C'était 3 % des patients, mais c'est une amélioration du même ordre de grandeur.

**M. Le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Le tableau proposé est assez cohérent.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Bien vu, Serge.

**M. Le D<sup>r</sup> BINARD.-** Oui, c'est cohérent.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Mathilde, as-tu un commentaire ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Cela relève de votre appréciation. Il faut voter.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** ISP aussi.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Nous avons dit oui.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Il faut voter sur les trois.

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

Résultat du vote :

Pour l'ISP : 19 voix

SMR important : 19 voix

ASMR I : 5 voix

ASMR II : 14 voix

**M<sup>me</sup> GATTULLI pour la HAS.-** C'est SMR important, ASMR de niveau II et ISP.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Nous ajoutons le suivi de la cohorte et tout cela ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Oui. Merci à tous. Nous nous retrouvons à 14 heures.

**[REDACTED], pour la HAS.-** Nous approuvons sur table ?

**M. LE PRÉSIDENT.-** Nous pouvons.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous proposons de le faire pour gagner du temps sur cette innovation. Nous avons compris tous les arguments de l'ASMR II qui sont le très haut niveau de démonstration d'un intérêt de ce médicament dans cette indication d'AMM, notamment sur la réduction VEMS, la démonstration robuste sur la qualité de vie, confirmée par les remontées des patients. Le « malgré », ce sera le recul assez limité qui justifie de l'ASMR II de votre vote, si je synthétise un peu vos échanges avec une demande d'étude en vie réelle, telle que projetée par [REDACTED] en enlevant le scanner et en mentionnant l'intérêt de s'appuyer sur le registre existant, ne serait-ce que pour capitaliser sur le succès de la récolte de données.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Et la greffe de poumon.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** C'était le délistage.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Oui, c'est chiffré et très bien.

**M<sup>me</sup> le Dr DEGOS.-** Nous pouvons mettre les deux, listage et délistage. Et des problèmes digestifs.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Oui, le mouvement. C'est facile en lien avec l'ABM.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Il faut annoncer une réévaluation. Vous demandez les données en vie réelle. C'est une très haute ASMR.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Deux ans ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** J'allais dire trois. Mais ça dépend de votre appréciation.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Je ne sais pas. Qu'en pensent les spécialistes, Serge et Jean-Christophe ?

**M. Le Pr MERCIER.-** Personnellement, je pense que ce médicament va affirmer sa supériorité. A-t-il besoin de réévaluer ? Peut-être pour un ASMR I. Peut-être un rendez-vous dans deux ans que trois ans.

**M<sup>me</sup> le Dr DEGOS.-** C'est aussi pour que le registre puisse être tenu.

**M. LE PRÉSIDENT.-** Intégrer les données de vie réelle.

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** La difficulté du deux ans, c'est qu'il faut rendre un avis dans deux ans. Le laboratoire doit déposer trois mois avant...

**M. LE PRÉSIDENT.-** Trois ans, alors. Vendu !

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Sur le délistage, je pense qu'il n'y aura pas de chiffre. Les patients seront mis en contre-indication temporaire et non pas enlevés de la liste.

**M<sup>me</sup> le D<sup>r</sup> DEGOS.-** Tu as raison. Nous pouvons mettre délistage et contre-indication temporaire, pour voir ce qui se passe. Tu as raison sur le plan factuel. Ce sera une contre-indication temporaire. Nous pouvons dire « délistage ou contre-indication temporaire ».

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Valérie souligne qu'il y aura l'extension pédiatrique. En effet, les 6-12 ans est en cours. Vous pourrez aligner sur l'évaluation d'aujourd'hui si les données sont aussi satisfaisantes et intégrer les patients dans les données demandées en vue d'une réévaluation à trois ans. Vous pourrez vous greffer sur cela.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Il n'y a pas d'ATU pour les 6-12 ans ?

**M<sup>me</sup> GRANDE, pour la HAS.-** Nous n'avons pas ces informations, mais il est possible que l'ANSM élargisse les ATU.

**M. le P<sup>r</sup> NIAUDET.-** Les pneumo-pédiatres doivent se battre pour cela.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** J'imagine.

**M. le P<sup>r</sup> MERCIER.-** Ils doivent être sur le coup.

**M<sup>me</sup> XXXXX, pour la HAS.-** Il y a une étude clinique en cours.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET.-** Si c'est donné à partir de 12 ans, les parents vont pousser derrière.

**M. LE PRÉSIDENT.-** On dit : « Réévaluation : trois ans ».

*(Réponse positive)*