



**HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ**  
**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

**Mercredi 30 août 2023**

## AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du Code de la sécurité sociale.

**1. KAFTRIO en association avec KALYDECO — Examen — Pré-AMM — Première demande (patients atteints de mucoviscidose âgés de 2 à 5 ans)**

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Nous commençons avec KAFTRIO-KALYDECO. Nous faisons entrer l'experte.

**Mme LUZIO, pour la HAS.-** Sur ce dossier, il n'y a pas de déport. Dans le cadre de l'examen de cette spécialité et à titre exceptionnel, compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d'autres spécialistes ayant moins de liens d'intérêt, la commission a souhaité auditionner Madame Durieu dans le cadre de la dérogation permise par la charte d'expertise sanitaire.

*(Isabelle Durieu rejoint la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Nous allons d'abord écouter notre chef de projet, qui va nous présenter le dossier. Ensuite, nous te passerons la parole. Nous passerons la parole à nos deux experts internes, qui sont Serge Kouzan et Jean-Christophe Mercier. Nous avons aussi une contribution de l'association Vaincre la mucoviscidose, que nous écouterons après la présentation du chef de projet.

**Mme KELLEY, pour la HAS.-** Il y a une audition de la même association.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Nous ne ferons que l'audition dans ce cas. Nous aurons l'audition après la présentation du chef de projet.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Vous allez examiner deux demandes d'accès précoce pré-AMM pour la spécialité KAFTRIO, la trithérapie indiquée dans la mucoviscidose à base d'ivacaftor, de tezacaftor et d'ellexacaftor, qui s'utilise en association avec l'ivacaftor seul, KALYDECO.

Je vous rappelle l'indication d'AMM de cette association. Il s'agit du traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR.

La commission de la transparence avait évalué l'indication de l'AMM une première fois en novembre 2020. À cette époque, c'était chez les patients âgés de 12 ans et plus, homozygotes ou hétérozygotes et porteurs d'une mutation à fonction minimale. À l'époque, la commission avait donné un SMR important et une ASMR II qui reposait sur des données cliniques robustes avec une efficacité importante sur des critères de jugement cliniquement pertinents, ainsi qu'une efficacité reconnue en termes de qualité de vie.

Par la suite, la commission avait évalué des extensions d'indication pour couvrir la totalité de l'indication qui a le libellé actuel.

C'est la première demande d'accès précoce pré-AMM pour KAFTRIO en association avec KALYDECO. Là, il s'agit de l'abaissement de l'âge des enfants qui peuvent recevoir cette

association, donc les enfants porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR, à savoir les enfants âgés à partir de l'âge de 2 ans. L'ANSM a attesté de la forte présomption d'efficacité et de sécurité dans cette indication en date du 19 août.

Les données disponibles portent sur une étude de phase 3, qui est une étude non comparative comportant deux parties, dont l'objectif était d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques et la sécurité d'emploi de l'association chez les enfants âgés de 2 à 5 ans. Il y avait une première partie A, d'une durée de 15 jours, qui a inclus 18 patients, et qui avait pour objectif d'évaluer les paramètres pharmacocinétiques. Il y avait également une seconde partie, d'une durée plus longue, de 24 semaines, qui avait un objectif principal de sécurité mais qui a évalué également des paramètres d'efficacité et qui a inclus 75 patients.

Je vais laisser les experts vous commenter les résultats de cette étude en termes d'efficacité et de tolérance.

Nous avons l'association Vaincre la mucoviscidose, que nous allons écouter.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Très bien, Merci. Nous faisons entrer l'association.

*(Mélissa Larenaudie, Anna Ronayette, Paola de Carli et Lucine Sonnet rejoignent la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Bonjour, Messieurs-Dames de l'association Vaincre la mucoviscidose. Nous sommes en train de voir le dossier KAFTRIO-KALYDECO. Nous venons d'écouter la présentation factuelle qui a été faite par notre chef de projet. Avant d'écouter les experts, nous vous laissons la parole pour cinq minutes environ, puis il y aura un petit temps de question par la suite éventuellement. C'est à vous.

**Mme RONAYETTE.** - Bonjour. Merci de nous donner la parole. Je suis Anna Ronayette, du pôle recherche de Vaincre la mucoviscidose. Vous avez aussi Paola de Carli, qui est la directrice scientifique du pôle recherche, et Lucine, ma collègue chargée de projet. Si cela vous convient, nous vous proposons d'abord de donner la parole à Mélissa, qui est une maman qui peut témoigner de son expérience de KAFTRIO avec son enfant. Si cela vous convient, je laisse la parole à Melissa. Ensuite, si vous avez des questions, nous y répondrons avec plaisir.

**Mme LARENAUDIE.-** Bonjour à tous. Je suis Mélissa Larenaudie, je suis la maman d'un petit garçon, Arthur, qui a quatre ans, qui est atteint de mucoviscidose. Nous avons appris la mucoviscidose d'Arthur à cinq semaines de vie, avec le test de Guthrie. Très vite, son état de santé s'est détérioré. Il a attrapé un virus qui est tombé dans ses bronches puis dans ses poumons, ce qui a créé des atélectasies.

À deux mois et demi, il a fini en réanimation pendant une semaine. Il désaturait complètement. Il a eu une atélectasie au poumon droit, ce qui a créé des dommages à long terme sur son poumon droit. De là a commencé toute une série de soins, la kinésithérapie tous les jours, souvent deux fois par jour, de la VNI, des aérosols tous les jours, des dizaines et des dizaines de médicaments à donner à un nouveau-né. Toute la vie de la famille a été complètement bouleversée, car nous avons aussi une fille qui a trois ans de plus qu'Arthur, qui a donc sept ans aujourd'hui. Toute la famille a été vraiment bouleversée par cette maladie qui a pris beaucoup de place dans la famille.

Petit à petit, son état a continué de se dégrader. Ce qui était assez étonnant, c'est qu'il paraissait toujours aller très bien alors qu'aux radios, c'était catastrophique. La radio de ses 2 ans a été véritablement catastrophique. Du coup, les médecins du CRCM ont décidé de lui faire des fibroscopies et des lavages bronchiques régulièrement, tous les trois mois. Après ces lavages bronchiques, il y avait forcément une cure par voie intraveineuse de quinze jours. Tous les trois mois, il était sous antibiotiques par voie intraveineuse car il était colonisé par le staphylocoque doré et par le pyo.

Il a été ensuite sous antibiotiques en continu par voie orale. On savait que là, c'était de plus en plus compliqué parce qu'aux fibroscopies, tout s'est bouché. Même le fibroscope n'arrivait pas à passer tellement c'était collé. Le mucus d'Arthur était véritablement collé, tous ses poumons étaient encombrés. Il avait un granulome. C'était vraiment compliqué, tellement compliqué qu'après un scanner, nous avons vu l'étendue des dégâts. Il avait une dilatation des bronches à seulement 2 ans et demi.

Là, nous savions que la seule solution pouvait être le KAFTRIO. On avait vu ce que cela donnait chez les adultes, c'était incroyable, et les médecins ont commencé à nous parler de lui enlever une partie de son poumon. La lobectomie, nous ne voulions pas du tout l'envisager, en sachant qu'il y avait ce médicament qui pouvait le sauver. Grâce à la détermination des médecins du CRCM, notamment le Docteur Bui et le Docteur Ménard, et à l'association Vaincre la mucoviscidose par son président de l'époque, Pierre Foucault, nous avons réussi à obtenir le KAFTRIO, non pas par le laboratoire VERTEX par voie compassionnel, puisqu'il avait refusé. À l'époque c'était encore en essai clinique aux États-Unis, donc ils ne voulaient prendre aucun risque. C'est la CNAM qui a accordé, via la cellule des maladies graves, le KAFTRIO pour Arthur.

Arthur a pu le commencer le 18 mai 2022. Avant cela, nous avions appris à Arthur à avaler les comprimés à deux ans et demi, puisque VERTEX opposait le fait qu'il fallait absolument pouvoir avaler les comprimés adultes et qu'un enfant de deux ans ne pouvait pas. Nous lui avions appris petit à petit, en l'espace de quelques semaines. Vu qu'il était sous antibiotiques en continu, qu'il prenait des comprimés que nous devions écraser à chaque fois, cela a été plutôt rapide.

Le 18 mai 2022, il était opérationnel pour avaler le KAFTRIO. Il n'avait pas encore 3 ans. À partir de là, j'ai envie de vous dire que c'était le premier jour du reste de notre vie. C'est le début d'une renaissance car deux semaines après, il y avait une fibroscopie qui était programmée et le Docteur Bui avait décidé de la garder. Seulement deux semaines après le KAFTRIO, la fibroscopie était complètement magique, il n'en revenait pas. Les résultats étaient fous. Il n'y avait plus rien. Franchement, après ce que nous avons vécu avec Arthur, tous les médecins n'en revenaient pas.

Depuis le KAFTRIO, nous n'avons plus de cure intraveineuse alors qu'il était tous les trois mois à l'hôpital pour des cures intraveineuses. Là, il n'en a plus depuis un an et trois mois. Il n'a plus d'aérosol alors que nous avons été jusqu'à six aérosols par jour. Aujourd'hui, il n'en a plus. Pourtant, il était sous PULMOZYME depuis trois mois, mais là, c'est terminé. Concernant la kinésithérapie, alors que nous étions à sept fois par semaine au minimum quand il allait bien, voire quatorze fois par semaine quand il était bien encombré, aujourd'hui nous ne sommes plus qu'à trois fois par semaine de kinésithérapie. C'est le jour et la nuit.

Son test de la sueur, qui permet de diagnostiquer la mucoviscidose, était à 200 avant le KAFTRIO, 100 sur un bras et 96 sur l'autre. Aujourd'hui, il n'est plus qu'à 21, c'est-à-dire le test de la sueur d'un enfant normal, sain, qui n'a pas la mucoviscidose. Il ne tousse plus du tout, il n'est plus du tout essoufflé, il fait du sport, Il a gagné sa course de draisière organisée par la ville. Aujourd'hui, nous pouvons vivre une vie presque normale. Il y aura toujours des médicaments à prendre, mais nous voyons vraiment la vie avec un avant et un après.

Nous ne pouvions plus voyager, nous ne pouvions plus partir en vacances. Nos vacances ont été annulées à trois reprises avant le KAFTRIO. Nous avions intérêt à prendre une assurance annulation. Cela a impacté notre vie professionnelle, la vie familiale avec la grande sœur. Aujourd'hui, nous voyageons, nous partons en vacances, nous sommes beaucoup plus sereins sur l'avenir. Je suis persuadée que grâce à ce médicament, mon petit Arthur va vivre aussi longtemps que vous et moi.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Très bien, merci beaucoup. C'est intéressant parce que vous avez connu la période avant et après. C'est ce qui est enrichissant. C'est sûr. Il y a une question d'Albert Trinh-Duc.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Merci, Madame, pour votre témoignage. Quand vous dites qu'il n'a plus de perfusion, cela veut dire qu'il est complètement stérilisé de ses infections à pyo et à staphylocoque doré ?

**Mme LARENAUDIE.-** Oui. Avant KAFTRIO, il était colonisé au staphylocoque doré. Le pyo, il en avait de temps en temps, régulièrement, une, deux à trois fois par an. Là, pour la première fois, on nous a donné un terme que nous ne connaissions pas chez Arthur, à savoir « flore banale ». Il n'a plus de staphylocoque. Le pyo, il en a eu une fois en un an. Là, il est parti juste avec un antibiotique par aérosol, par du TOBI, alors que d'habitude il fallait qu'il ait une cure par voie intraveineuse. Il a été malade parce qu'il va à l'école, il a été malade au printemps, mais tout est parti avec des antibiotiques per os, et cet été il n'a pas du tout été malade.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Très bien. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Merci beaucoup pour votre témoignage et votre présentation. C'est vrai que c'est un cas, mais c'est un cas qui visiblement a été miraculeux. Tant mieux pour votre petit.

**Mme LARENAUDIE.-** J'espère surtout que l'ensemble des enfants pourront y avoir accès rapidement parce que la mucoviscidose fait des dommages. Elle a fait des dommages pour nous avant le KAFTRIO. Il a une dilatation des bronches, il l'a toujours à cause de la mucoviscidose avant KAFTRIO.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci beaucoup, en tout cas. Bonne journée.

*(Mélissa Larenaudie quitte la séance.)*

**Mme RONAYETTE.** - Avez-vous des questions pour nous ou quittons-nous aussi la réunion ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Non, sauf si vous aviez un commentaire particulier. Je pense qu'il était intéressant d'avoir ce témoignage qui correspond parfaitement à la tranche d'âge dont nous parlons. Merci beaucoup.

*(Anna Ronayette, Paola de Carli et Lucine Sonnet quittent la séance.)*

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Isabelle, c'est à toi si tu veux.

**Mme le Pr DURIEU.-** Bonjour à tous. Je suis médecin d'adultes, mais effectivement impliquée dans la prise en charge de la mucoviscidose. Je ne sais pas si c'est pour avoir un peu de distance vis-à-vis de la prise en charge pédiatrique que vous m'avez sollicitée. Je côtoie les pédiatres depuis suffisamment longtemps pour me préoccuper aussi de la situation des tout petits.

S'agissant de confirmer le caractère grave et invalidant de la maladie, c'est une réalité qui perdure, même si on a une amélioration de la survie depuis avant les modulateurs grâce à la prise en charge dans les centres de référence, qui a permis de progresser dans le sens où on a diagnostiqué tôt la maladie par le dépistage, et surtout assuré un suivi et un traitement assez agressif des infections. Cela reste une maladie avec un âge médian au décès qui est très jeune, malgré les progrès indiscutables.

Cela reste bien sûr une maladie rare, puisque nous avons environ 7 500 malades en France. Le témoignage de cette maman nous a montré, même si c'est une forme particulièrement sévère et heureusement rare aujourd'hui qui a été rapportée, que les symptômes de cette maladie sont très invalidants pour les patients. Surtout, ce qui est peut-être plus invalidant pour tous les enfants, assez tôt, c'est le fardeau thérapeutique.

Même si les enfants n'ont pas la sévérité du tableau qui vous a été décrit, assez tôt dans leur évolution, on met en place des traitements lourds comme le drainage bronchique, l'aérosolthérapie, les traitements antibiotiques rapprochés, la prise en charge nutritionnelle. Cela induit extrêmement tôt dans la vie de ces jeunes malades une charge thérapeutique très lourde. À ce titre, c'est une maladie rapidement invalidante pour les malades et leur famille.

Aujourd'hui, la prise en charge thérapeutique des malades est bien standardisée. Il y a eu des recommandations internationales, européennes en particulier, mais les recommandations nord-américaines sont identiques. Nous avons un PNDS. Cette prise en charge est évidemment assurée dès le diagnostic confirmé à l'issue du dépistage.

Pour ce qui concerne la prise en charge des tout petits, elle consiste surtout à maintenir un très bon état nutritionnel. C'est une priorité pour les petits, qui ne sont pas toujours aussi symptomatiques sur le plan respiratoire que ce qui a été décrit, mais qui peuvent l'être très tôt, parce qu'on sait très bien que l'état nutritionnel avant l'âge de 2 ans est prédictif de ce que sera la fonction respiratoire lorsqu'on pourra la mesurer.

Vous savez qu'on ne la mesure qu'à 6 ans par le VEMS. Maintenant on a d'autres techniques plus précoces, mais de nombreuses études ont montré qu'un bon état nutritionnel à 2 ans était associé à une meilleure fonction respiratoire à l'âge de 6 ans. C'est une préoccupation très importante des pédiatres que de préserver l'état nutritionnel très précocement, et certains enfants ont beaucoup de mal à avoir une croissance pondérale normale.

L'autre chose, chez les tout petits, ce sont les infections virales qui sont inéluctables pour des enfants de cet âge-là. Ces infections virales, dans la mucoviscidose, s'accompagnent systématiquement d'une exacerbation bactérienne, avec les conséquences que l'on vous a

décrites. Le deuxième versant de la prise en charge très précoce, c'est de prévenir les infections en assurant une bonne clairance mucociliaire par le drainage et l'aérosolthérapie, qui est démarrée tôt chez les enfants symptomatiques, un peu plus tard chez ceux qui sont moins symptomatiques, et de traiter très systématiquement ces exacerbations par une antibiothérapie que l'on adapte aux germes trouvés dans les sécrétions.

Actuellement, chez les 2-5 ans, il n'y a pas d'alternative thérapeutique pour les hétérozygotes porteurs d'une seule mutation F508. Il y a une alternative chez les homozygotes, puisque ces enfants sont éligibles au traitement par lumacaftor-ivacaftor depuis 2022. Les homozygotes delta-F508 ont accès à un modulateur que l'on dira de première génération.

Chez les hétérozygotes, il n'y a pas de comparateur. On sait que KAFTRIO a une bonne efficacité chez les plus grands et l'étude de phase 3 montre, même si elle est non comparative, des critères d'amélioration directs ou indirects. Le critère direct, c'est le biomarqueur du test sudoral, qui est évidemment très spectaculaire pour les pédiatres. Les critères indirects, c'est une mesure de la fonction respiratoire adaptée à l'âge qui est la clairance mucociliaire et la réduction des infections. Ce sont des paramètres assez durs pour cet âge.

Ce qu'il est intéressant de noter, c'est que dans cette étude, l'état nutritionnel des enfants était déjà bon, donc on n'a pas vu une grosse prise de poids, mais on partait d'enfants en bon état nutritionnel. Par contre, on constate ce que l'on pressentait déjà avec d'autres études, à savoir une correction partielle ou totale de l'élastase fécale, qui est le marqueur d'une insuffisance de la fonction pancréatique. Évidemment, il est très encourageant d'imaginer que l'on puisse prévenir l'insuffisance pancréatique en traitant tôt les petits.

Pour ce qui est des homozygotes, l'étude n'étant pas comparative, on ne sait pas si KAFTRIO-KALYDECO fait mieux qu'ORKAMBI. On peut simplement regarder l'étude ORKAMBI de 5 ans. Sur le chlore sudoral, oui, l'ampleur de l'effet est supérieure. Sur les autres paramètres, c'est peut-être moins facile d'avoir des comparaisons. Ce que l'on sait en tout cas, c'est que chez les plus grands, au-delà de 6 ans, l'ampleur de l'effet de KAFTRIO-KALYDECO versus ORKAMBI ou SYMKEVI est bien supérieure en termes d'efficacité sur le VEMS.

En termes de nombre de patients qui répondent, dans la pratique clinique, on avait des patients qui s'amélioraient sous ORKAMBI et d'autres pas du tout, alors qu'avec KAFTRIO, tous les patients répondent. Ils répondent à un degré plus ou moins important, mais tous répondent. L'autre chose que l'on n'observe pas avec KAFTRIO, ce sont les effets secondaires de type bronchospasmes que l'on observait aussi avec ORKAMBI. On suppose que l'ampleur de l'effet sur le moyen terme et le long terme sera plus favorable avec KAFTRIO-KALYDECO. Il y a de nombreuses études qui, sur des biomarqueurs intermédiaires, laissent supposer qu'on va préserver beaucoup mieux la fonction respiratoire parce que les scores radiologiques s'améliorent, parce que la viscoélasticité du mucus s'améliore et parce que la charge bactérienne est modifiée par le traitement.

Pour ce qui est de la tolérance, vous avez eu des rapports plus complets que le mien. Elle est supposée bonne, en tout cas chez les plus grands. Chez les 2-5 ans, l'essai est plutôt favorable. Il y a un enfant qui a dû arrêter pour des troubles marqués du comportement dans l'essai de phase 3. On a une vigilance chez les plus grands aujourd'hui sur un impact de KAFTRIO-

KALYDECO sur les troubles psychiques, avec un taux non négligeable de syndromes dépressifs. On ne sait pas s'ils sont liés au traitement ou aux bouleversements induits par le traitement dans la vie des malades, qui est effectivement très transformée.

Pour répondre aux questions qui m'étaient posées sur le changement substantiel, je crois que cette maman vous a montré que c'était un changement substantiel dans la charge en soins globale des malades par la prévention des exacerbations pulmonaires. Probablement que chez les tout petits, on va retarder l'introduction de traitements aérosols, et peut-être que l'on ne va pas avoir besoin d'y recourir si on imagine qu'on prévient la colonisation à *pseudomonas*, et surtout si on prévient la survenue des bronchectasies, ce qui est l'objectif le plus important du fait de traiter tôt, à savoir de prévenir la survenue des lésions pulmonaires irréversibles. À ce titre, c'est évidemment un traitement présumé très innovant. En tout cas, chez les plus grands, nous en avons la confirmation quotidiennement avec les patients.

Je suis prête à répondre à vos questions.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Auparavant, je vais passer la parole aux deux experts internes, Serge Kouzan et Jean-Christophe Mercier.

**Mme le Pr DURIEU.-** J'avais juste ajouté une remarque sur le PUT. Cela m'était demandé. Les marqueurs demandés sont tout à fait pertinents. J'aurais éventuellement suggéré que puisse être ajoutée la mesure de l'élastase fécale à l'initiation et au suivi, si c'est possible. Je trouve que pour cette tranche d'âge, c'est tout à fait intéressant et pertinent.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Ok. Nous passons la parole à Serge et Jean-Christophe.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Nous avons un diaporama commun que nous allons présenter à deux voix. Je crois qu'il faut vraiment insister sur le fait que nous disposons depuis vingt ans d'un registre français de la mucoviscidose qui est exhaustif et qui permet d'avoir des chiffres absolument précis.

La dernière publication date de 2021 et comme vous le voyez, il y a eu 43 décès dont 30 transplantés. C'est en baisse depuis 2011. En 2011, il y avait 67 décès dont 33 transplantés. La mortalité était de 5,9 versus 11,5 pour 1 000 et l'âge médian de 37,8 versus 24,9 par rapport à il y a 10 ans. Cela montre les progrès.

C'est rare puisqu'il y a 7 513 patients recensés en 2021, ce qui fait une incidence de 1 pour 10 000. Il y avait 5 966 malades en 2011 et il y a 520 enfants âgés de 2 à 5 ans dans ce registre 2021.

Je n'insiste pas sur le caractère invalidant, le témoignage de cette maman était tout à fait remarquable. Il y a d'autres choses, l'azoospermie et des choses comme cela. Pour nous, la maladie est rare, grave, invalidante.

Serge va vous expliquer la typologie des troubles de fonction CFTR parce que hélas, il y a plus de 2 000 mutations. Elles ont été rangées en un certain nombre de classes en fonction des mécanismes. Il y a donc certaines mutations qui ne sont pas accessibles à la correction par la trithérapie.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Bonjour. Les mutations se rangent dans différentes classes. La plus simple à corriger est une mutation de type III, pour laquelle un seul médicament, qui se range dans une poche de la protéine de surface, entraînait une amélioration très substantielle, de niveau II. Le problème, malheureusement, est que cette mutation était très rare et le médicament en question a été approuvé et évalué par la commission de transparence il y a déjà une dizaine d'années. Malheureusement, c'est un cas qui n'arrive que très rarement.

La mutation la plus fréquente est celle dont nous parlons aujourd'hui dans la première partie de cette demande d'accès précoce. C'est une mutation dont la protéine est tellement dysfonctionnelle que pour la grande majorité de sa quantité, elle n'apparaît pas à la surface de la cellule, elle n'arrive pas à l'atteindre, et elle va être dégradée par le protéasome. Les médicaments qui ont été testés sont, dans une première étape, l'association d'un médicament qui va se lier à la protéine dans le cytoplasme, qui va la chaperonner et qui va diminuer la destruction dans le protéasome, ceci associé après au potentiateur qui agissait sur la mutation de type III pour corriger la protéine une fois qu'elle arrive, au bout de son voyage chaotique, à intégrer la surface de la cellule. Cela donnait une amélioration d'importance modérée, si l'on peut dire.

Le saut quantique a été obtenu par le KAFTRIO, qui est l'association de deux correcteurs, c'est-à-dire de deux protéines chaperon qui vont empêcher, non pas totalement mais de manière extrêmement significative, que la protéine soit dégradée. Elle va pouvoir apparaître au niveau de la surface de la cellule et, avec l'addition du potentiateur, exercer une fonction correcte. C'est cette triple association qui explique l'efficacité à laquelle nous assistons devant le KAFTRIO.

Sur cette diapositive, c'est un peu la géographie des approbations que nous avons eues au fil des ans. En haut à gauche, c'était la rare mutation pour laquelle une monothérapie est suffisante. Les autres mutations, avec les colonnes du milieu, ce sont les évaluations où il y avait une bithérapie qui donnait une correction partielle. Sur la colonne de droite, c'est l'amélioration qui est un saut quantique, avec une ASMR II, à laquelle nous assistons et que nous évaluons régulièrement depuis 2020.

En fait, ce que nous évaluons régulièrement, c'est le fait que nous ayons d'abord vu les plus de 12 ans et que régulièrement, nous voyons des tranches d'âge inférieures. Nous assistons également à l'évaluation de sous-groupes de mutations dans lesquels ce ne sont pas simplement des homozygotes F508del qui sont traités, mais des patients qui ont d'une part une mutation 508del et d'autre part une autre mutation. On s'est rendu compte dans les essais cliniques que toutes ces situations d'hétérozygotie ou d'homozygotie bénéficiaient de manière aussi substantielle du KAFTRIO.

Aujourd'hui et maintenant, nous évaluons l'accès précoce pour une tranche d'âge que nous n'avions pas vue jusqu'à présent, puisque nous avons vu les 6-11 ans en mai 2022, et là, on considère l'accès précoce des 2-5 ans. Tout à l'heure, nous verrons un autre cas de figure chez des adultes, mais nous y reviendrons après.

Je te repasse la parole, Jean-Christophe.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Y a-t-il des traitements appropriés ? C'est la question numéro 2. Je rappelle que jusqu'à présent, la stratégie thérapeutique comportait des traitements symptomatiques à visée respiratoire, à visée anti-infectieuse, à visée digestive. Je voudrais insister sur le fait, pour répondre à Isabelle Durieu, que nous savons dans un autre modèle qui est la dysplasie pulmonaire, qu'un nouveau-né naît avec environ 30 millions d'alvéoles et qu'à 6-7 ans, il a environ 300 millions d'alvéoles qui, si on les étalait toutes, feraient un appartement magnifique d'environ 400 mètres carrés.

En réalité, il y a une croissance alvéolaire multipliée par 10 dans une fenêtre d'enfance qui est de 0 à 6 ans. La nutrition est tout à fait importante puisque nous savons que lorsque ces pauvres enfants avec une dysplasie bronchopulmonaire n'arrivent pas à grossir, ils ne fabriquent pas d'alvéoles. La nutrition est donc tout à fait importante pour la croissance. Nous avons, en tant que pédiatres, l'habitude d'un outil extraordinairement efficace et très clinique qui s'appelle le carnet de santé, avec les courbes de croissance. Si beaucoup de médecins généralistes ou pédiatres prenaient le temps de mettre le poids à chaque consultation, cela nous permettrait d'avoir une courbe de croissance fort utile pour savoir si l'enfant va bien. C'est un signe de bonne santé.

La deuxième question, ce sont les alternatives thérapeutiques. Il y avait d'autres modificateurs du canal ionique, mais qui ont été développés par la firme VERTEX en particulier depuis 2011 et qui en fait étaient insatisfaisants. La démonstration apportée sur le plan biomoléculaire par Serge Kouzan montre que la trithérapie vaut mieux que l'addition de bithérapies qui ne sont pas totalement appropriés. Pour moi, il n'existe donc pas de traitement approprié.

Les données présentées ont été publiées dans l'American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine en 2023. Il y avait deux phases. Il y avait une phase de pharmacocinétique. On peut répondre que l'exposition est similaire aux supérieurs à 12 ans, que la tolérance est bonne en dehors de quelques problèmes signalés de troubles psychiques, mais pour le seul qui ait arrêté, l'investigateur disait dans l'article de Jennifer Goralski qu'il avait d'autres troubles neuropsychiatriques. Peut-être que ce terrain n'était pas si vierge que cela.

Enfin, concernant l'efficacité, le chlore sudoral est remarquablement amélioré dès la semaine 4, ainsi que l'index de clairance pulmonaire, puisque ces pauvres enfants ne peuvent pas subir des tests d'exploration pulmonaire de type VEMS qui nécessitent une collaboration. Là, c'est un test plutôt passif, mais qui montre l'efficacité remarquable de la trithérapie dans cette tranche d'âge des 2-5 ans.

Est-ce innovant ? Oui. Sur la représentativité de la population étudiée, la réponse est oui. Concernant le choix du comparateur, il n'y avait pas de comparateur. L'étude est ouverte. La pertinence clinique, ce sont surtout les critères biologiques et de clairance pulmonaire.

La quantité d'effet observée est de même ordre de grandeur que pour les tranches d'âge sus-jacentes. Il y a un petit signal sur les transaminases qui peuvent augmenter, mais il n'y a pas jusqu'à présent de problème majeur sur le plan du retentissement clinique. Il y a quelques rashes cutanés, mais je rappelle qu'un certain nombre de virus donnent des rashes cutanés,

donc c'est difficile. Il y a peut-être une hypertension artérielle. Il y a les troubles psychiatriques, mais peut-être que ces enfants avaient d'autres facteurs.

Voilà ma conclusion sur les trois conditions suivantes. D'une part, c'est une nouvelle modalité de prise en charge qui est susceptible d'apporter un changement substantiel aux patients et le témoignage de cette maman sur son enfant était tout à fait remarquable. Le médicament dispose d'un plan de développement adapté, puisque VERTEX continue une étude européenne qui va renforcer les données. Y a-t-il un besoin médical non couvert ou insuffisamment couvert ? Oui. Le médicament est présumé innovant.

Enfin, concernant la mise en œuvre du traitement, vous avez entendu que plus tôt est mis en œuvre le traitement, meilleur devrait être le pronostic, et ceci donne tout le sens du dépistage néonatal. À quoi servirait de faire un dépistage néonatal qui pour la moitié des patients intervient à 1,9 mois d'âge s'il n'y avait pas de thérapeutique, et notamment de thérapeutique biomoléculaire ? Pour nous, la mise en œuvre du traitement ne peut être différée.

Cela répond aux quatre critères de l'accès précoce. Avez-vous des questions ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci, Jean-Christophe. Juste pour planifier la suite, nous avons une petite demi-heure pour les questions-réponses sur ce dossier et pour voir, évidemment plus rapidement, le deuxième dossier qui n'est pas non plus exactement dans le même cadre. Je vous mets simplement en garde là-dessus donc je demande à chacun d'être assez rapide dans les questions et les réponses.

Sylvie Chevret ?

**Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.-** Comme nous avons un recul assez limité sur la prescription du médicament, peut-on penser qu'il puisse y avoir un échappement ?

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Oui. Nous n'avons pas un recul considérable. Cette étude est sur 24 semaines. Il y a des études ouvertes de suivi. Le vrai enjeu est de savoir si cette trithérapie qui est miraculeuse en termes de qualité de vie va permettre de repousser l'âge de la transplantation de façon significative.

Chez l'adulte, Pierre-Régis Burgel avait montré, dans un papier publié dans l'American Journal of Critical Care Medicine, que le nombre de transplantations pulmonaires pour mucoviscidose avait reculé de 20 par an à 2 par an alors que le nombre de transplantations pour d'autres indications n'avait pas changé. En réalité, on a une indication que ceci repousse la transplantation. Maintenant, combien de temps ? Est-ce « forever » ? C'est la question à laquelle nous ne pouvons pas répondre.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** J'ajoute que dans toutes les études de prolongation que nous avons eues jusqu'à présent, il n'y a pas d'épuisement d'effet. Depuis qu'on a les autorisations, par exemple pour les classes III en 2012 et pour les classes II en 2020, il n'y a pas, semble-t-il, d'épuisement d'effet.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Francis ?

**M. le Pr BONNET, membre de la CT.-** J'ai compris que les experts insistent sur la notion de débiter précocement le traitement. Le cas qui a été exposé était peut-être une forme sévère, mais il montre qu'il y a des lésions qui se constituent extrêmement rapidement. Ma question est la suivante. Nous discutons ici de la tranche d'âge de 2 à 5 ans. Pourquoi n'envisage-t-on pas de commencer plus tôt ? Est-ce simplement pour des raisons mécaniques d'ingestion des comprimés ou est-ce pour une autre raison ?

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Là, il s'agit de la forme granulée, qui n'existait pas. Ce remarquable Arthur a appris à l'âge de 2 ans à croquer les comprimés pelliculés, mais là, c'est une forme adaptée. Il faut aussi se rendre compte que dans le plan de développement thérapeutique, souvent, c'est l'adulte qui commence, puis il y a l'extension à plus de 6 ans, puis à 2-5 ans. La suite devrait survenir.

Maintenant, on commence à avoir un marqueur biologique qui est le taux de chlore sudoral, à avoir un marqueur respiratoire qui est le LCI 2.5, le lung clearance index, qui permet d'explorer. Le marqueur clinique, c'est que ces enfants ne toussent plus, ne crachent plus, ces enfants grossissent et grandissent. Ces marqueurs sont quand même suffisants. Je crois que la prochaine étape sera de commencer le traitement dès le dépistage néonatal assuré.

**Mme le Pr DURIEU.-** Puis-je ajouter un point ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui.

**Mme le Pr DURIEU.-** Effectivement, c'est l'idée. Si on prend le modèle de KALYDECO, l'ivacaftor, qui en France concerne une petite proportion de patients mais beaucoup plus dans d'autres pays, et qui a une ampleur d'effet dans les mutations gating assez similaire à ce que l'on observe avec KAFTRIO, aujourd'hui, il est démarré dès l'âge de 4 mois. Si la formulation est développée et si on s'assure quand même de la tolérance hépatique chez les tout petits, qui est tout de même une vigilance, je pense que ce sera effectivement l'étape suivante, évidemment.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci. Albert Trinh-Duc ?

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** J'ai une question pour l'experte ou pour le chef de projet. En fait, KAFTRIO-KALYDECO, c'est du KAFTRIO renforcé. L'ivacaftor, si j'ai bien compris, a un dosage qui est augmenté par l'apport du KALYDECO. Puisque c'est le même laboratoire, pourquoi n'a-t-il pas fait du KAFTRIO adapté avec une augmentation du dosage de l'ivacaftor ? Nous avons vu qu'il était compliqué de faire prendre un médicament chez les tout petits, mais cela faciliterait les prises, puisque là, cela augmente le nombre de prises médicamenteuses. Y a-t-il une raison ?

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** On sait. C'est que la demi-vie d'ivacaftor est plus courte. Par conséquent, il faut le prendre toutes les deux heures, d'où la deuxième prise, alors que dans les autres modificateurs du canal chlore, l'elexacaftor et tezacaftor, la demi-vie est compatible avec une prise unique par jour sur 24 heures. Ce n'est pas un renforcement pharmacologique, c'est pour tenir compte de la pharmacodynamique.

**Mme le Pr DURIEU.-** Pour compléter, il y a un essai thérapeutique en cours chez les plus de 12 ans sur une forme en prise unique, comparée à KAFTRIO. Dans les mois ou années qui viennent, nous aurons un équivalent en prise unique.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Confirmez-vous bien que chez l'adulte c'est pareil ? C'est toujours l'association KAFTRIO-KALYDECO ?

**Mme le Pr DURIEU.-** Oui, c'est toujours l'association, et il y a une évaluation d'une formulation un peu différente avec le deutivacaftor qui est en cours. Nous avons quelques malades en essai clinique comparatif versus KAFTRIO-KALYDECO.

**M. le Dr TRINH DUC, membre de la CT.-** Merci.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** J'ai deux petites questions. Jean-Christophe a commencé à répondre à l'une d'elles. Avons-nous des données chiffrées sur l'évolution des listes de transplantation pulmonaire ? Deuxièmement, pour les uns et les autres, pensez-vous que la comparaison que nous n'avons pas avec ORKAMBI chez les homozygotes est pertinente ?

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Je ne peux pas répondre parce que depuis le papier de Pierre-Régis Burgel et du groupe, puisque c'est un groupe français, nous n'avons pas eu d'autres données. Peut-être qu'Isabelle Durieu est au courant de l'évolution des transplantations, puisque cela a été publié en 2021, si mes souvenirs sont exacts. Nous sommes maintenant avec 2 ans de recul supplémentaires.

**Mme le Pr DURIEU.-** En fait, dès l'accès précoce des formes sévères de KAFTRIO-KALYDECO qui a concerné les candidats à la transplantation, on a vu s'effondrer le taux de recours à la transplantation. Je crois qu'aujourd'hui, en France, nous sommes à moins d'une vingtaine de greffes pour mucoviscidose. Je peux parler pour notre centre.

Les seuls patients qui vont à la transplantation pulmonaire aujourd'hui sont des patients avec des mutations non éligibles — chez qui on a quand même testé KAFTRIO, puisque nous avons eu la possibilité, par le CPC dont nous allons parler tout à l'heure, de tester le traitement y compris dans les mutations non éligibles — et qui n'ont pas répondu à KAFTRIO. Ce sont essentiellement les mutations stop.

Oui, on s'attend à ce que le nombre de transplantations reste bas dorénavant. Il y a une question qui perdure. Chez les adultes avec une forme sévère qui ont bénéficié de KAFTRIO tardivement, est-ce qu'on recule l'âge de la greffe ? Est-ce qu'il faudra y recourir un jour ? Cela reste une question. C'est possible, il y a quand même des patients très sévères. Par contre, si nous n'avons pas de surprise sur le long terme, et pour l'instant il n'y a pas de signe d'échappement, on peut imaginer que la greffe ne soit plus un recours dans cette maladie.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Pour les formes éligibles. Hélas, il y a des formes qui ne sont pas éligibles.

**Mme le Pr DURIEU.-** Oui, il y a des formes non éligibles, et surtout non répondeuses parce que finalement, maintenant, tous les patients sévères qui relevaient de la greffe ont pu tester le traitement.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** C'est le sujet de la prochaine demande d'AP.

**Mme le Pr DURIEU.-** C'est cela.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Et concernant la pertinence de la comparaison avec ORKAMBI chez les homozygotes ?

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Je peux répondre. Ce n'est pas pertinent parce que l'amélioration ne serait-ce que sur le test de la sueur est tellement différente qu'on est dans deux domaines thérapeutiques différents.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Merci.

**Un chef de projet, pour la HAS-** Je me permets d'intervenir concernant le PUT-RD de KAFTRIO. Nous avons bien pris en compte les remarques du Docteur Durieu. Nous en avons discuté avec Jean-Christophe et Serge par message. Je vous remercie pour votre avis. Je voulais juste synthétiser les choix des variables d'efficacité que nous allons faire pour ce PUT-RD.

Habituellement, nous sélectionnons deux variables d'efficacité les plus pertinentes possibles et nous avons également un questionnaire de qualité de vie. Là, au vu des discussions et des échanges préalables que nous avons eus, c'était pour valider avec vous le choix des deux variables qui, dans ce cas, seraient la concentration en chlorure dans la sueur et la consommation en antibiotiques, si cela vous convient. Pour cette tranche d'âge, voilà ce que nous vous proposerions.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Pourrions-nous en mettre un troisième, à la suite de ce que disait Isabelle Durieu, à savoir l'élastase fécale ?

**Un chef de projet, pour la HAS-** Habituellement, nous n'en mettons pas trois. Si dans ce cas précis vous pensez que c'est pertinent de l'ajouter, nous pouvons tout à fait, si le recueil est facile. Pour le rythme de recueil de ces données, on préconise des fiches de suivi aux premier, deuxième, troisième, sixième mois, puis tous les six mois. Est-ce que ce test, Serge, peut convenir à ce rythme de collecte ? Est-ce fait en routine à ce rythme-là ? Madame Durieu ?

**Mme le Pr DURIEU.-** Ce rythme-là n'est pas pertinent. Il est fait par les pédiatres, mais peut-être pas mensuellement. Cela n'a pas beaucoup d'intérêt de le faire mensuellement. J'avais suggéré 0, 6 mois et 12 mois.

**Un chef de projet, pour la HAS-** Nous pouvons tout à fait le préciser dans les fiches de recueil, à ce moment-là.

**Mme le Pr DURIEU.-** Sinon, il est clair que si l'on devait hiérarchiser, les deux premiers critères sont beaucoup plus durs.

**Un chef de projet, pour la HAS-** D'accord. Nous pouvons tout à fait nous permettre d'ajouter la mesure de l'élastase fécale au sixième et au douzième mois pour le suivi. C'est envisageable, si cela vous convient.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Je voulais faire une remarque en réponse à cela. Il y a des marqueurs biologiques. Le marqueur biologique le plus pertinent est le chlore sudoral, qui se normalise en quatre semaines. Le deuxième marqueur qui pourrait effectivement être ajouté est l'élastase, mais c'est encore un marqueur biologique.

J'insiste beaucoup sur la conservation de marqueurs cliniques. Le premier est l'amélioration respiratoire, la disparition de la toux, etc. Si vous ne voulez que deux marqueurs, il y a le nombre de cures d'antibiothérapie parce que c'est un marqueur de la décompensation respiratoire. C'est un élément important.

Dans le PUT-RD, vous avez les marqueurs anthropométriques. Le troisième, c'est donc la courbe de croissance. Entre 2 et 5 ans, la courbe de croissance est vraiment essentielle. Pierre, qui est pédiatre, devrait aller dans mon sens.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je suis tout à fait d'accord.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Il faut donc un marqueur clinique, peut-être complexe, et un marqueur biologique si on veut en garder deux, mais cela peut être quatre.

**Un chef de projet, pour la HAS-** Je comprends tout à fait la multitude de ces variables. C'est aussi dans un souci de facilité de collecte. Nous sommes tous conscients des difficultés sur le terrain à collecter des données d'efficacité. C'est pour cela que j'essaie un peu de limiter le nombre de variables, mais je comprends tout à fait l'intérêt de l'ensemble de ces variables.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Je suis quand même de l'avis de Jean-Christophe. Je pense que les marqueurs cliniques anthropométriques sont très importants, les cures d'antibiothérapie aussi, le chlore sudoral aussi. J'avoue qu'au-delà, il faudrait être certain que les autres apportent quelque chose de plus dans le suivi, et je n'en suis pas totalement convaincu.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Et qu'ils soient pratiqués, parce que s'il y a des données manquantes, cela ne sert à rien.

**Un chef de projet, pour la HAS-** Tout à fait, il faut qu'ils soient collectables le plus facilement. Nous sommes d'accord que les données anthropométriques, le poids, la taille, cela va être quelque chose de facile, on peut tout à fait le conserver. La consommation d'antibiotiques aussi, je pense.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Et le chlore sudoral.

**Un chef de projet, pour la HAS-** Oui.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Chez eux, ils ont aussi du bactérien. Patrick ?

**M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.-** Je me pose la question de savoir quelle est la proportion de patients atteints de mucoviscidose dont les mutations ne répondent pas à ces nouveaux modificateurs.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** Nous allons le voir juste après.

**M. le Dr NIAUDET, membre de la CT.-** Merci.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Nous prenons une dernière question. Ilhem ?

**Mme CHEKROUN, pour la DSS.-** Mes questions portent sur deux points. Globalement, dans l'indication, au final, nous avons un peu les homozygotes, pour lesquels il existe aujourd'hui une alternative et pour lesquels il y a des études robustes. Du coup, est-il recommandé de les traiter par KAFTRIO alors qu'il existe une alternative pour laquelle nous avons des données un peu plus robustes ?

Dans les autres traitements, quand il s'agit de mutations hétérozygotes, on cite les types de mutations. Y aurait-il d'autres mutations qui existent et qui ne sont pas citées ? A-t-on des données sur les types de mutations sur lesquels ce traitement pourrait marcher ?

Enfin, sur le plan de développement, puisqu'au final la présomption d'innovation est un peu faite sur le plan de développement, est-il prévu aujourd'hui d'avoir des études d'efficacité au même titre que les autres études qui sont demandées pour entrer dans le droit commun ? Avons-nous une visibilité sur l'octroi de l'AMM ? Au final, au regard du plan de développement, nous n'aurons jamais d'études comparatives par rapport aux autres traitements aujourd'hui disponibles.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** J'avais posé la première question différemment, mais nous avons eu la réponse de l'alternative thérapeutique. A priori, il n'y en a pas.

**Mme CHEKROUN, pour la DSS.-** Pour les homozygotes, il y a ORKAMBI. Non ?

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Oui, mais l'efficacité n'a rien à voir. Nous avons eu la réponse de Jean-Christophe et de Serge là-dessus.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Je peux vous référer aux comparaisons qu'il y avait eu pour les adultes entre ORKAMBI et KAFTRIO. Cela avait été fait. Je pense que là, nous sommes dans une problématique de déclinaison pour des tranches pédiatriques de plus en plus jeunes, et on ne peut pas refaire des comparaisons cliniques qui ont déjà emporté la conviction.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Cela poserait un problème de comité d'éthique, peut-être, d'ailleurs. Sur les autres questions, je laisse les experts répondre.

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Sur les autres mutations, nous allons en parler juste dans le dossier suivant. Je ne me rappelle pas des autres questions.

**Mme CHEKROUN, pour la DSS.-** C'était sur le plan de développement.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Il y a une étude d'extension qui est prévue.

**Mme CHEKROUN, pour la DSS.-** Oui, une étude de sécurité, mais dont les résultats sont prévus en 2026, et au final il n'y aura jamais d'étude d'efficacité comparative. Non ?

**M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.-** Non, mais c'est franchement hors sujet, puisqu'il a déjà eu une comparaison qui a été faite chez les plus de 12 ans. Là, on est sur un paradigme où on dit qu'on étend le bénéfice aux tranches les plus jeunes, et d'ailleurs, ce paradigme a également été utilisé au niveau européen par l'EMA pour les hétérozygotes avec fonction minimale et résiduelle, etc.

On est dans ce paradigme où on a prouvé de manière robuste chez les plus de 12 ans, et où là, on a des critères de substitution, dont le plus important et le plus spectaculaire est le test de la sueur. Cela montre la même amélioration et la normalisation du test de la sueur. Nous allons rediscuter de la robustesse des corrélations in vitro/in vivo pour le dossier suivant, mais là, en l'occurrence, il n'y a pas lieu de prévoir des comparaisons cliniques.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Compte tenu de la physiopathologie, on ne peut pas non plus trop découper les tranches d'âge et envisager des comparaisons dans chaque tranche d'âge. Les données que nous avons dans les autres tranches sont quand même suffisantes à mon avis.

**Mme CHEKROUN, pour la DSS.-** La dernière question était de savoir si nous avons une visibilité sur l'octroi de l'AMM.

**Un chef de projet, pour la HAS.-** Elle a été demandée le 22 novembre 2022. Après, sur la date d'octroi, je n'ai pas d'information plus précise. Je ne sais pas si l'ANSM en a de son côté.

**Mme FAIDI, pour l'ANSM.-** Non, nous n'avons pas d'information plus précise sur la date d'octroi de l'AMM.

**M. le Pr MERCIER, membre de la CT.-** J'ai une remarque que j'avais faite dans le rapport. Ce dossier relève peut-être plus du droit commun que d'une demande d'accès précoce. La vérité, c'est que la négociation entre le CEPS et le laboratoire VERTEX avait demandé tellement de temps qu'il y avait une poussée des associations de patients, et notamment de l'association Vaincre la mucoviscidose, pour que l'on court-circuite ces délais. Cela pourrait expliquer la demande d'AP particulière plutôt que pré-AMM, en attendant que l'AMM arrive et qu'ensuite cela passe en droit commun. Il y a un antécédent sur la façon dont le dossier KAFTRIO a été géré au niveau du CEPS.

**M. le Pr COCHAT, Président.-** Le temps passe et il ne nous en reste plus beaucoup. Je propose que nous passions au dossier suivant de manière plus rapide, s'il vous plaît. Je repasse la parole au chef de projet. Nous allons reprendre le même ordre, sans l'association Vaincre la mucoviscidose.