



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ
COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 10 avril 2024

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. KAFTRIO - Examen – Inscription

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous passons à KAFTRIO.

Mme LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de lien susceptible de placer le Professeur Huet en situation de conflit d'intérêts.

(M. le Pr Frédéric Huet rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour. Nous allons voir ensemble le dossier de KAFTRIO qui va nous être présenté par notre chef de projet. Ensuite, nous te passerons la parole puis à nos experts internes, Serge Kouzan et Jean-Christophe Mercier. Avant que tu intervenes, il y aura la contribution de l'association Vaincre la mucoviscidose.

Un chef de projet, pour la HAS.- Bonjour, vous examinez la demande d'instruction dans une extension d'indication de la trithérapie dans la mucoviscidose KAFTRIO, qui est l'association d'ivacaftor, tezacaftor et elexacaftor et qui s'utilise en association avec l'ivacaftor seul, KALYDECO.

Il s'agit d'une nouvelle forme sous forme de granulés en sachets, adaptée à l'extension d'indication pédiatrique, à savoir les enfants âgés de 2 ans à moins de 6 ans et porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR. Je vous rappelle que la commission avait octroyé un accès précoce qui a fait l'objet d'une décision favorable du Collège en septembre 2023, une décision d'accès précoce pré-AMM dans cette indication. L'accès précoce a débuté en novembre 2023 et au 14 décembre, le laboratoire nous signale qu'il y avait 308 demandes d'accès ou traitements reçus et un seul refus pour un âge qui ne correspondait pas à la demande.

Je vous rappelle l'historique des évaluations de KAFTRIO. La commission l'a vu une première fois en novembre 2020 dans le cadre d'une demande d'inscription. Il s'agissait de patients âgés de plus de 12 ans, homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes et porteurs d'une mutation à fonction minimale. La commission avait octroyé un SMR important et une ASMR II.

Il y avait ensuite eu un avis d'extension d'indication en octobre 2021 chez des patients âgés de 12 ans et plus hétérozygotes et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou gating. La commission avait octroyé un SMR important et une ASMR IV.

Ensuite, en mai 2022, la commission avait examiné la demande chez les patients âgés de 6 ans et plus, porteurs d'au moins une mutation F508del et avait octroyé un SMR identique à la tranche d'âge supérieure, à savoir une ASMR II et IV selon le type de mutation, et un SMR important.

Dans le cadre de la demande que vous examinez, chez les patients âgés de 2 ans à moins de 6 ans, le laboratoire revendique un SMR important, un ISP et une ASMR dans la prise en charge thérapeutique variable selon le type de mutation, à savoir une ASMR I (majeure) chez les patients homozygotes pour la mutation ou hétérozygote à fonction minimale et une ASMR III

(modérée) chez les patients hétérozygotes porteurs d'une mutation à fonction résiduelle ou d'une mutation type gating.

Il s'agit d'un niveau plus élevé que chez les patients âgés de 6 ans et plus. Le laboratoire motive cette demande par le besoin médical insuffisamment couvert, voire non couvert. Ceci est également lié à la rapidité de développement de KAFTRIO dans la population pédiatrique et à son efficacité établie. Il se base pour cela sur la doctrine de la commission qui en février 2023 a permis cette valorisation supplémentaire en extension d'indication pédiatrique.

Dans la stratégie thérapeutique, il existe un comparateur cliniquement pertinent pour les patients homozygotes pour la mutation du gène, à savoir ORKAMBI, la bithérapie lumacaftor-ivacaftor. Il existe également KALYDECO en monothérapie chez les patients hétérozygotes et porteurs d'une mutation de type gating et le besoin n'est pas couvert chez les patients hétérozygotes porteurs d'une mutation à fonction minimale ou à fonction résiduelle.

Les données disponibles, vous les avez vues dans le cadre de l'accès précoce pré-AMM, mais je vous rappelle qu'il s'agissait d'une étude de phase 3 non comparative qui comportait deux parties, une première partie qui avait pour objet l'évaluation de la pharmacocinétique sur une durée de 15 jours et qui a inclus 18 patients, suivie d'une phase sur 24 semaines qui avait pour objet l'étude de la tolérance et qui comportait également des critères de jugement d'efficacité, notamment la diminution du chlore sudoral, mais également la diminution de l'indice de clairance pulmonaire.

Le laboratoire, dans le cadre de ce dossier, a également fourni des données de la phase d'extension à 48 semaines qui suggèrent un maintien de ces diminutions sur ces critères d'efficacité. Dans l'étude, il n'y avait pas d'évaluation de la qualité de vie et en termes de tolérance, ressortaient dans l'étude des élévations des transaminases qui concernaient 10 % des patients, mais également des rashs cutanés qui concernaient 11 % des patients. Ces rashs n'avaient pas de relation prouvée avec la trithérapie et régresaient à l'arrêt du traitement.

Pour ce dossier, nous avons fait appel aux Professeurs Frédéric Huet, Serge Kouzan et Jean-Christophe Mercier et il y a également la contribution de l'association.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Nous allons écouter la contribution de l'association en premier.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Bonjour à toutes et à tous. Je vais vous présenter la contribution de Vaincre la mucoviscidose qui est une association agréée du système de santé.

Concernant les impacts de la maladie sur les patients, ils sont très lourds avec une qualité de vie des enfants et de la famille qui semble être très altérée, avec des principaux symptômes qui sont respiratoires, une respiration difficile à l'effort et/ou au repos, un essoufflement, des toux fréquentes, des bronchorrhées, des crachats épais. Il y a aussi des effets sur le système digestif avec des douleurs abdominales, des troubles nutritionnels, des difficultés alimentaires précoces, une diarrhée grasseuse ou de la constipation, et nutritionnelles avec une croissance staturopondérale ralentie, jusqu'à la dénutrition. Les infections respiratoires sont fréquentes et nécessitent des cures d'antibiotiques et parfois des hospitalisations avec un impact sur l'organisation au sein de la famille, la vie professionnelle ou la scolarité du patient.

Cette maladie est dépistée à un âge médian de 1,3 mois, ce sont les données de 2022. L'impact est pluriquotidien avec des séances de kinésithérapie respiratoire 7 jours sur 7, des extraits pancréatiques au début de chacun des repas, y compris les repas lactés, des vitamines liposolubles, un régime normolipidique hypercalorique, une supplémentation en chlorure de sodium, des antibiothérapies fréquentes à visée pulmonaire par voie orale, nébulisée à domicile ou en intraveineuse à l'hôpital, des bronchodilatateurs nébulisés.

La vaccination antigrippale annuelle, chaque automne, est accessible dès l'âge de 6 mois. Les soins de kinésithérapie et de nébulisation tout particulièrement mobilisent les parents, les proches et les aidants durant une à deux heures par jour environ.

Au quotidien, la sensibilité aux infections bronchopulmonaires impose de respecter les règles d'hygiène strictes : le lavage régulier des mains, le nettoyage rigoureux des appareils et aérosols, l'éviction des eaux croupissantes et la désinfection régulière des siphons dans l'environnement domestique du fait de la sensibilité à certaines bactéries xérophiles comme le *pseudomonas aeruginosa*.

Il faut ensuite l'éviction du tabac dans l'environnement et la prévention des infections respiratoires conduit à ne pas recommander la fréquentation des collectivités de l'enfant pendant la première année de vie, ce qui crée évidemment des problèmes familiaux sur l'accompagnement des enfants et leur garde. Il en résulte une fatigue intellectuelle ou physique. L'essoufflement et la fatigue chronique liés à la maladie peuvent rendre difficile la réalisation des activités du quotidien ou simplement le fait de jouer pour les enfants.

Il y a une anxiété et une dépression pour 9,5% de l'ensemble des patients qui nécessitent un dépistage systématique, non seulement chez les patients, mais aussi chez les parents, et elles induisent des coûts importants en termes de reste à charge sur les soins. Chez l'enfant, il y a un impact sur la croissance et le développement psychomoteur. Les difficultés à digérer les graisses peuvent entraîner une dénutrition et un retard de croissance staturopondéral. La mucoviscidose n'entrave pas le développement psychomoteur de l'enfant.

Les activités au quotidien sont difficiles pour les tâches quotidiennes, la mobilité et les déplacements. Les symptômes liés à la maladie peuvent limiter les efforts physiques. En ce qui concerne la vie professionnelle, la capacité au travail et la scolarité, elle est souvent en milieu ordinaire bien que des besoins spécifiques soient nécessaires. Se rendre à l'école et prendre part aux activités périscolaires peut parfois être difficile et la maladie peut perturber l'activité professionnelle des parents.

Je ne vais pas revenir sur les traitements qui sont proposés en alternative de celui qui est à l'étude puisque cela a été fait. Concernant l'expérience avec le médicament proposé, il y a trois parents de patients qui ont pu bénéficier du traitement KAFTRIO/KALYDECO, il est très positif en termes de bénéfice sur l'état de santé et la qualité de vie. Le traitement est bien toléré.

Dans le ressenti des parents, l'ensemble des paramètres de la santé connaissent une évolution significative. En ce qui concerne les aspects symptomatiques de la maladie (capacité respiratoire, troubles digestifs, épisodes infectieux), ce n'est pas uniquement la stabilisation, mais une amélioration qui est apportée.

Les parents trouvent que leur enfant est moins fatigué et a un regain d'énergie. Ces améliorations ont pour conséquence une diminution pour la plupart des hospitalisations et des cures d'antibiotiques. Dans ce contexte, bien évidemment, ce double traitement est attendu avec impatience, ce qui est tout à fait compréhensible, et représente un gain de chance. Le traitement empêcherait les enfants d'avoir des atteintes respiratoires irréversibles et pour certains, il représente la seule chance d'éviter une transplantation pulmonaire. La transplantation peut être nécessaire pour certains enfants de plus de 5 ans.

J'en ai terminé, je vous remercie.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci. Frédéric, c'est à toi.

M. le Pr HUET.- Merci de me donner la parole. En quelques mots, je vais résumer la pathologie, mais cela a été très bien fait par l'interlocuteur précédent. C'est aujourd'hui en France la maladie génétique la plus fréquente. Plus de 8 000 patients sont recensés avec un mécanisme de la maladie qui est bien connu et qui est une anomalie de fabrication du mucus dans l'ensemble des glandes exocrines et donc, cette maladie ne se réduit pas à une atteinte respiratoire comme on l'entend très souvent, mais il y a une atteinte pluriorganique, essentiellement respiratoire, et c'est elle qui est responsable des décès, mais également digestive, nutritionnelle, ORL, hépatique et elle donne une infertilité chez l'homme.

On a clairement deux périodes. On a la période avant l'ère des modulateurs avec une mortalité extrêmement précoce. En 2020, qui est la dernière année sans KAFTRIO, la médiane de décès était à 30 ans. On assiste depuis quatre ans à une véritable révolution thérapeutique dans le domaine de la mucoviscidose puisqu'il y a un effondrement du nombre de transplantations pulmonaires, une nette diminution de la mortalité et un gain dans les tranches d'âge pour lesquelles on dispose des données suite au traitement, un gain quotidien en termes de qualité de vie qui est absolument indiscutable.

Par contre, chez les jeunes enfants de moins de 6 ans, pour l'instant ces enfants bénéficient d'un dépistage néonatal qui permet donc la mise en place de soins précoces, dès les premières semaines de vie comme vous l'avez dit, avec un vrai ralentissement de la dégradation qui reste inexorable et, grâce aux traitements symptomatiques dont vous avez entendu la longue liste, on maîtrise cette dégradation, mais sans la stopper véritablement, ce qui aboutit à des surinfections répétées à répétition, une dénutrition, un encombrement ORL quasi constant, un retard de croissance.

Je soulignerai un point, qui est qu'il y a une véritable hétérogénéité clinique en fonction des mutations. La mutation la plus connue est donc la f508del, soit à l'état homozygote soit à l'état hétérozygote, et en fonction de la deuxième mutation, on peut avoir des patients qui gardent une toute petite fonction minimale et d'autres qui ont une fonction simplement résiduelle qui est proche de zéro.

Concernant la stratégie thérapeutique, le suivi des patients est centralisé dans des structures de soins adaptés, des CRCM. La quasi-totalité des patients est suivie dans ces structures et tous suivent des recommandations de traitement qui sont bien résumées dans le PNDS avec des traitements symptomatiques dont je ne vais pas refaire la liste, mais cela aboutit à une charge de soins qui est lourde même chez les plus jeunes, même si ceux-ci sont peu

symptomatiques et ont des critères cliniques de gravité qui, pour la plupart d'entre eux, sont relativement stables. Néanmoins, cela entraîne une charge de soins qui est lourde et une qualité de vie, comme vous l'avez entendu, qui peut être médiocre.

Aujourd'hui, cette tranche d'âge 2-5 ans peut bénéficier d'un traitement par modulateur de CFTR sous forme d'ORKAMBI, mais uniquement dans la population F508del homozygote. Les hétérozygotes n'y ont pas accès et le constat est que ce traitement n'aboutit pas à un réel frein de l'évolutivité de la maladie et on constate, même si c'est moins rapide qu'avant, une dégradation inexorable des fonctions respiratoires et pulmonaires.

Pour évaluer ce dossier, nous n'avons pas de comparateur cliniquement pertinent autre que l'ORKAMBI, et sur une fraction de la population des patients qui représente à peu près la moitié des patients qui ont accès, grâce à l'AMM, à la trithérapie.

Clairement, le besoin médical n'est donc pas couvert, d'une part chez ceux qui n'ont pas accès à l'ORKAMBI, et même chez ceux qui ont accès à l'ORKAMBI aujourd'hui, l'efficacité n'est pas objectivée par une réelle stabilisation de la maladie, d'où la proposition d'introduire le KAFTRIO.

Nous disposons d'une seule étude qui a une cohorte relativement modeste, 78 patients, et il faut souligner que cette cohorte a abouti à l'obtention de l'AMM, mais avec une nuance, c'est que dans l'étude il n'y avait pas de mutation minimale. Tous les enfants étaient soit homozygotes soit avec des mutations minimales mais aucun enfant n'avait une mutation résiduelle.

Néanmoins, l'AMM a été donnée pour ce groupe de patients qui représente une quarantaine d'enfants en France. C'était une étude ouverte sans comparateur et les objectifs de l'étude n'étaient absolument pas cliniques, mais essentiellement liés à l'évaluation de la tolérance et d'une étude de pharmacocinétique pour permettre d'évaluer les dosages à proposer aux enfants entre 2 et 5 ans ce qui fait que nous ne disposons pas de critères d'efficacité réels objectifs dans cette tranche d'âge de 2 à 5 ans.

Cette évaluation clinique est difficile puisque ces enfants ne bénéficient pas d'évaluation de la fonction respiratoire. Entre 2 et 5 ans, ils ne savent pas faire d'EFR et donc le VEMS — qui est le critère classique chez les plus grands et le plus objectif en matière d'évaluation des patients — n'est pas pertinent pour cette tranche d'âge de 2 à 5 ans. Cela explique que cette étude est essentiellement observationnelle sur des critères de tolérance et très peu sur des critères cliniques d'efficacité. Il y a néanmoins un test qui est pour le coup tout à fait pertinent, c'est l'évaluation des tests de la sueur, qui montre que dans cette tranche d'âge de 2 à 5 ans, il y a une amélioration très spectaculaire voire une normalisation des tests de la sueur, ce qui témoigne donc de la capacité des enfants à récupérer une fonction de fabrication du mucus normale.

C'est donc un critère indirect clinique d'efficacité qui laisse espérer une maîtrise de la maladie puisque les enfants fabriquent à nouveau un mucus satisfaisant au niveau sudoral. Cela ne veut pas forcément dire qu'ils sont capables de le faire dans le pancréas ou dans les poumons, mais au moins, on a une normalisation des tests de la sueur.

L'espoir non évoqué dans le dossier, c'est qu'on réussisse à récupérer une fonction pancréatique normale puisqu'on a assisté à cela chez des patients encore plus jeunes dans la tranche d'âge des moins de 2 ans et des études à long terme permettront de montrer si oui ou non on récupère une fonction pancréatique normale.

La tolérance du traitement dans cette étude tout comme dans l'accès précoce tel qu'il est mis en place depuis le mois de décembre est identique à celle des cohortes plus âgées. Là, on a un peu plus d'un an de recul et les effets secondaires sont les mêmes que ceux décrits chez les plus vieux, essentiellement hépatiques et cutanés. J'attire néanmoins votre attention sur un effet secondaire qui peut avoir son importance et qui est l'effet sur le comportement des enfants et sur leur développement psychomoteur.

Dans l'étude, un cas de trouble du comportement avec agressivité a été noté entraînant l'arrêt du traitement, et dans la cohorte qui bénéficie de l'accès précoce en France aujourd'hui, il y a plusieurs remontées d'enfants qui présentent effectivement une agressivité et des troubles du comportement de type agitation et des troubles du sommeil.

Cela aboutit à une demande de la part des centres d'avoir une attention toute particulière sur cet effet que l'on peut qualifier d'indésirable, qui mérite d'être évalué de façon plus objective qu'aujourd'hui, et ce sera vraiment un point de surveillance à mettre en œuvre, car effectivement, c'est une molécule dont on connaît très peu les effets sur des organes en développement. On connaît bien chez l'adulte et chez l'enfant de 6 à 11 ans, mais très peu chez les enfants de 2 à 5 ans.

En conclusion, l'apport thérapeutique de ce médicament est clair chez les plus grands, il est objectif et validé, plus personne ne le discute et c'est vraiment une révolution thérapeutique. Il est bien toléré chez les petits. Il est trop tôt aujourd'hui pour dire s'il a une réelle efficacité telle que celle qui est attendue puisque celle qui est attendue, c'est de stabiliser ces enfants voire de leur permettre de récupérer une fonction exocrine de fabrication du mucus, mais ça, on va mettre des années et des années avant de pouvoir l'évaluer correctement.

L'espoir, c'est évidemment de permettre une désescalade thérapeutique vis-à-vis du traitement symptomatique que ces enfants reçoivent, un moindre recours à l'hospitalisation, et on peut même envisager d'interrompre les programmes de greffe tels qu'ils existent aujourd'hui dans le champ puisque même chez l'adulte on est passé de 100 greffes par an à moins de 20 l'année dernière. Il y a donc un réel progrès en ce sens, ce qui donc laisse espérer un impact réel sur la morbidité.

Dans la stratégie thérapeutique, on peut qualifier ce médicament de seul réel traitement de fond. L'ORKAMBI n'a pas atteint ce niveau de prétention. L'enjeu aujourd'hui est de le donner, non pas chez des patients déjà malades, mais en prévention de la dégradation de leurs différents organes et de leurs différentes fonctions, qu'elles soient pancréatiques et/ou digestives. C'est donc une priorité d'anticiper l'installation de la dégradation des organes et de donner ce traitement le plus tôt possible, d'où la proposition de le donner à partir de 2 ans.

La population cible est de 500 patients. Le registre national permet d'évaluer assez facilement cette cohorte. Il y a, dans la tranche d'âge de 2 ans à 5 ans, 500 patients, avec une AMM qui,

je le répète, est un peu plus large que les résultats de l'étude VERTEX, puisque dans cette étude il n'y avait pas d'enfants porteurs de fonctions résiduelles.

Une recommandation qui est vraiment importante est d'avoir un suivi observationnel de la cohorte très attentif, en particulier sur la tolérance et sur l'évaluation des troubles neurocomportementaux. Évidemment, il faut préconiser un contrôle des tests de la sueur pour vérifier la réalité fonctionnelle de l'efficacité du traitement. Un enfant qui n'améliore pas ses tests de la sueur aura probablement un très modeste impact du traitement sur ses symptômes et il faut se poser la question d'interrompre le traitement si les tests de la sueur restent pathologiques ou en tout cas stables par rapport au test de la sueur réalisé avant l'introduction du KAFTRIO.

Il faut imposer un suivi ophtalmologique puisqu'il est décrit des cataractes, comme dans les populations plus âgées. Il y a un cas décrit chez un enfant de 2 ans. Il faut aussi surveiller attentivement le bilan hépatique pendant les premières semaines et ensuite chez le plus grand, ce bilan hépatique s'améliore progressivement au fur et à mesure que le traitement avance.

J'en ai fini et je suis à votre disposition pour d'éventuelles questions.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien, merci beaucoup, Frédéric. Je passe la parole à Serge Kouzan et Jean-Christophe Mercier.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Avons-nous besoin de dire quelque chose, puisque Frédéric, que je salue et remercie, a tout dit. Nous avons juste quelques diapositives pour illustrer en pictogrammes les données. Il faut dire qu'il y a un registre français de la mucoviscidose qui est depuis 2002, ça a 20 ans, et le dernier qui a été publié ce sont les données 2022. Comme vous le voyez, 50 % des patients reçoivent maintenant une trithérapie KAFTRIO.

La deuxième chose qu'il faut dire, c'est que comme vous le voyez, l'introduction de KAFTRIO a permis de réduire considérablement les transplantations. Cela a été publié « ahead of print » dans l'American Journal of Critical Care par le groupe et on est en fait dans cette logique-là.

Ensuite, ce qu'il faut dire, c'est que nous disposons d'un dépistage néonatal et ce serait faire injure à Frédéric qui est Président du dépistage néonatal en France que de dire que ce dépistage permet en 2022 d'avoir dépisté 68 % des patients avec mucoviscidose. On a donc un moyen qui est le dépistage néonatal et jusqu'à présent nous n'avions pas encore de traitement approprié donc on espère que ce traitement approprié va arriver.

Historiquement, il y avait des éléments pour montrer que les lésions s'installaient très précocement au niveau pulmonaire, en particulier 30 % de lésions à 3 mois, 60 % de lésions à 3 ans, qu'on objectivait au niveau du scanner. Si vous voyez les trajectoires de croissance de ces enfants jusqu'à 6 ans, l'état nutritionnel joue un rôle considérable dans le pronostic respiratoire. C'est une autre étude publiée dans Journal of Pediatrics qui montre que lorsqu'on a un diagnostic précoce, en moyenne à 1,35 mois versus 0,12 mois, ceux qui ont été diagnostiqués tardivement ont un pronostic plus mauvais que si on a diagnostiqué précocement.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Je voudrais juste appuyer sur ce qu'a dit Monsieur Huet. Vous avez là les cas de figure où, en fonction du génotype, il y a soit les gens homozygotes soit des gens hétérozygotes et l'autre gène peut avoir trois formes. Ce qu'il est intéressant de noter dans ce dossier, c'est que sur la diapositive suivante il y a des données qui sont disponibles pour deux des cases et que l'extrapolation est demandée pour les deux autres cases. Cela semble tout à fait raisonnable eu égard aux données qui avaient été agrégées pour les tranches d'âge précédentes.

Sur la diapositive, on passe parce que c'est la pharmacocinétique. Je voulais juste montrer qu'il y a non seulement le chlore sudoral, mais il y a quand même un effet pulmonaire sur un test qui s'appelle l'index de clairance pulmonaire qui peut être fait chez les tout petits enfants. En fait, on voit la vitesse d'épuration de l'azote et quand c'est perturbé, c'est un témoin de dysfonction d'épuration bronchique et on voit que cela s'améliore donc il n'y a pas de problème.

En haut à droite, il y a un effet de normalisation du test à la sueur qui est meilleur dans les situations homozygotes que dans les situations hétérozygotes qui sont sur la partie droite de cette diapositive. Sur la suivante, on voit que l'effet sur le pancréas est plus hétérogène. Les droites bleues sont celles où le taux remonte au-dessus du seuil de 200, mais il y a toute une partie de cas où il n'y a pas d'amélioration sur la fonction du pancréas exocrine.

Vous avez ici les données qui ont été apportées pour le présent dossier. Il y a aussi une extension d'un an qui montre qu'à gauche l'effet positif sur le chlore sudoral et à droite sur la clairance pulmonaire se maintiennent au-delà des 6 premiers mois.

Je passe sur la tolérance parce que Monsieur Huet en a déjà parlé. La dernière diapositive est pour discuter de la valorisation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci à vous tous. Je passe la parole à Hugues Blondon.

M. le Pr BLONDON, membre de la CT.- J'avais une question pour savoir s'il y avait un rationnel pour attendre 2 ans pour débiter le traitement plutôt que de le débiter dès le diagnostic dans les premiers mois.

M. le Pr HUET.- C'est une très bonne question. Plus on traitera tôt, plus on espère prévenir des effets fibreux parce que c'est tout le problème dans le pancréas, il y a une fibrose pancréatique qui aboutit à une incapacité à sécréter correctement les enzymes. Il y a déjà une étude qui est lancée aux États-Unis sur la période de 1 an à 2 ans, et l'objectif est de les traiter le plus tôt possible. Il y a même des cas de traitement en anténatal sur des situations d'obstruction intestinale. Le traitement est donné à la maman, et on observe la levée de l'iléus méconial par le passage de la molécule in utero. Il y a donc même des effets thérapeutiques en ante natal.

M. le Pr COCHAT, Président.- Incroyable. Jean-Christophe Lega ?

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci beaucoup à nos experts. J'avais une question sur la valorisation par l'ASMR. Vous avez très bien dit qu'on ne pouvait pas faire de spirométrie pour mesurer les débits à cet âge-là, on se base donc sur des critères encore plus intermédiaires

pour juger de l'efficacité, avec une population exposée actuellement connue dans cette classe d'âge qui est faible pour mesurer les effets indésirables potentiels.

Ne pensez-vous pas que plutôt qu'un alignement systématique sur l'adulte préjugant d'une extrapolation complète, ce qui est tout de même une hypothèse hasardeuse et qu'on espère vérifier, il faudrait produire une ASMR plus faible et demander des données de registres complémentaires aux industriels, pour, dans une prochaine réévaluation, pouvoir remonter cette note ?

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Il est certain qu'actuellement, le laboratoire s'est reposé sur une modification de la doctrine et essaie donc de jouer une valorisation supplémentaire. Notre avis, avec Serge, et peut-être que Frédéric va partager cela aussi, c'est qu'autant il faut l'aligner sur ce qui a été valorisé au niveau des tranches d'âges précédentes, c'est-à-dire 6-11 ans et l'adulte, autant, on n'a pas de démonstration que le traitement dès l'âge de 2 ans, et encore mieux en anténatal bien sûr, permettrait quelque part de changer complètement le pronostic et de supprimer à tout jamais les greffes pulmonaires ou les greffes multiorganes pour cette maladie qui a une évolution terrible en l'absence de la trithérapie.

Je voudrais insister sur le fait que cette compagnie, VERTEX PHARMACEUTICALS a véritablement transformé la situation et surtout a développé ces médicaments étape par étape sur au moins douze ans, puisque la première publication date de 2011.

M. le Pr HUET.- Je rejoins complètement Jean-Christophe. La preuve de concept n'est pas établie. Le concept est bien établi, posé, et le but est vraiment de prévenir plus que de guérir, mais aujourd'hui on n'a pas la démonstration formelle de cette capacité de prévention.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Tout à fait. Nous nous rejoignons, Frédéric.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Pour Jean-Christophe Lega, je voulais ajouter ceci. Si ta proposition était de sous-valoriser par rapport à l'adulte, je serais contre dans la mesure où les données que nous avons dans cette tranche d'âge sont superposables à celles que l'on avait dans la tranche d'âge supérieure, et dans le développement des trithérapies de la mucoviscidose, il y a toujours eu une congruence entre les tests faits - qui sont d'un côté le test à la sueur et d'un autre côté, il ne faut pas l'oublier non plus, le test de clairance pulmonaire qui est un test objectif qui montre également une amélioration - et l'amélioration clinique qui est constatée par la suite.

M. le Pr BOCHAT, Président.- Je voulais faire un commentaire dans le même registre. C'est-à-dire que c'est vrai que c'est finalement l'aboutissement du diagnostic prénatal. L'intérêt du diagnostic prénatal est de pouvoir traiter tôt ces enfants, probablement avant 2 ans. Je suis content qu'il y ait une étude en cours dans cette tranche d'âge actuellement. Je trouve que c'est une logique médicale très importante dans cette maladie grave.

D'autre part, c'est vrai que dans la tranche d'âge concernée, les améliorations cliniques de cette tranche d'âge sont à la marge parce qu'il y en a très peu à espérer. Ce qu'on peut espérer, ce sont les conséquences à plus long terme, pour lesquelles on manque de données et c'est peut-être ce manque de données qui justifie de rester à une ASMR II.

Moi, initialement, contrairement à toi, Jean-Christophe Lega, je n'étais pas opposé à une ASMR I parce qu'ils ont effectivement fait un développement pédiatrique extrêmement adapté qui répond à nos critères et pour lequel on a cette logique entre diagnostic néonatal et mise en route d'un traitement ultra précoce. Les résultats cliniques que l'on pourrait avoir ne sont pas là, je suis d'accord là-dessus.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Merci, Pierre. Je pense effectivement que l'argument sur des critères intermédiaires qui sont plus associés parce qu'on est sur une maladie monogénique paraît plus percutant que de dire que dans une stratégie de santé publique - et ce alors que, que ce soit une ASMR III ou II, évidemment les patients sont traités - cela doit influencer nos jugements. Tu es d'accord ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je suis d'accord.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- La contribution de l'association dit en effet qu'il faut commencer le traitement le plus tôt possible. Il faudrait peut-être pousser au niveau de nos politiques de santé pour avoir une politique plus adaptée sur les tests anténataux et essayer de commencer le plus tôt possible. Ce n'est pas ici qu'il faut en parler, mais effectivement, la prévention et les dépistages sont au cœur de ce sujet.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Attendez, ce n'est pas un diagnostic anténatal, c'est un diagnostic néonatal, c'est-à-dire dans les premières semaines de vie ou dans les trois premières semaines de vie.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est fait avec du Guthrie. Ce n'est pas le test de Guthrie, mais c'est fait en même temps que toute la batterie. On va arriver cette année à treize diagnostics néonataux de dépistage.

M. le Pr HUET.- Bientôt quinze.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- Justement, quand on donne KAFTRIO-KALYDECO à la femme enceinte, il faut quand même savoir que le bébé en est atteint, donc c'est bien l'enjeu.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est sur d'autres signes, des signes échographiques qui font évoquer un iléus méconial. C'est différent. On ne peut pas parler de diagnostic prénatal. C'est fortuit.

Mme le Dr SIMONIN, membre de la CT.- D'accord, merci beaucoup.

M. le Pr HUET.- Il y a juste une limite à ce concept de traitement ultra-précoce, c'est savoir quel est son retentissement sur le développement non seulement neurocomportemental comme je l'ai décrit, mais même sur les autres organes. Il va falloir quelques études chez l'animal et chez l'homme sur la vérification du fait qu'il y a une bonne tolérance sans événement indésirable ultérieur.

Un chef de projet, pour la HAS.- Il y a une étude post-inscription avec KAFTRIO qui a été mise en place dès 2020 et qui intègre donc les patients âgés de plus de 12 ans et les plus de 6 ans depuis 2022. On va demander à intégrer les tranches d'âge concernées, en sachant que les

résultats sont attendus pour la fin de l'année donc on n'aura certainement pas beaucoup de données sur cette tranche d'âge, mais on va demander à avoir le maximum d'informations sur les patients concernés par le dossier que vous voyez aujourd'hui, qui seront revus en fin d'année début 2025.

M. le Pr HUET.- Il y a près de 400 patients qui reçoivent un accès précoce.

M. le Pr COCHAT, Président.- Nous prenons une dernière question, Sylvie. Hugues, je ne pourrai pas te donner la parole, nous n'aurons probablement pas le temps.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voudrais poser une question à l'expert, parce qu'il me semble beaucoup plus modéré que vous dans votre enthousiasme par rapport à l'effet clinique de ce produit. Moi, je lis ce qu'il y a écrit dans ce que nous avons écrit. Il a écrit « au regard des données cliniques fournies ». Ma question est donc la suivante. Au regard des données cliniques fournies, pensez-vous qu'on ait des éléments suffisants pour s'aligner sur l'adulte ?

M. le Pr COCHAT, Président.- La difficulté, Sylvie, c'est qu'il n'y aura pas de données cliniques parce que ce n'est pas possible.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Pourquoi ?

M. le Pr COCHAT, Président.- On est dans un contexte extrêmement différent où la maladie est essentiellement biologique à ce stade-là, c'est pour cela que le chlore sudoral a beaucoup de valeur. Les autres symptômes apparaissent après, et si on veut être efficace sur l'évolutivité de la maladie, il faut intervenir le plus tôt possible.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'est un pari, et peut-être que cela ne marche pas.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais c'est comme les maladies neurodégénératives.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Ce n'est pas simplement une mutation ou une cellule mutée. Il me semble avoir entendu l'expert dire que ce n'est pas parce que dans la sueur le chlore diminue qu'au niveau pulmonaire notamment ou ailleurs, il va faire ce qu'on attend de lui. C'est bien pour cela qu'on fait des essais cliniques. Non ?

M. le Pr HUET.- Pour répondre à votre remarque, dans le poumon, 20 % de mucus suffisent à restaurer une activité de nettoyage pulmonaire satisfaisante. Par contre, dans le pancréas, on considère qu'il faut entre 40 % et 50 % et c'est probablement là où l'impact est plus difficile à mesurer et à obtenir aujourd'hui. Il y a une donnée que je regrette qui est absente dans le dossier, c'est l'amélioration des surinfections bronchiques chez ces enfants.

Malheureusement, c'est tombé au moment de la Covid, et objectivement, il était difficile pour le laboratoire d'avoir des données de comparaison par rapport à une cohorte historique, mais nous sommes en train de la faire avec l'accès précoce, et là, très clairement, l'effet est évident. Tous les collègues qui s'occupent de mucoviscidoses chez des enfants aussi jeunes constatent le même bénéfice que celui qui est obtenu chez les plus grands et les adultes.

Ce qui nous manque, c'est le VEMS. La LCI est intéressante mais elle n'est pas reproductible. C'est-à-dire que pour un enfant, on peut en faire trois, et avoir trois résultats très différents et c'est pour cela qu'elle n'est pas passée en soins courants et qu'elle est faite uniquement à visée de recherche.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Et concernant votre remarque sur les effets neurodéveloppementaux ?

M. le Pr HUET.- Là, il faut attendre le retour. On a mis au point un questionnaire dans le cadre de l'accès précoce sur l'évaluation des troubles du sommeil et l'évaluation des progrès neuropsychomoteurs, avec même une évaluation psychologique, mais il va falloir attendre ces données pour pouvoir être informatif. C'est plus un signal d'alerte qu'une panique. Il y a un cas décrit, il y a eu plusieurs remontées d'observation en France donc cela mérite une attention. On en est là pour l'instant. Il n'y a pas plus d'éléments objectifs.

M. le Pr COCHAT, Président.- Merci beaucoup, Frédéric, pour ton topo et tes réponses à nos questions.

(M. le Pr Frédéric Huet quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Hugues ?

M. le Pr BLONDON, membre de la CT.- On va forcément demander une EPI pour le suivi et pour attester de la réalité du pari que nous faisons. Le problème réel va être de savoir à quel délai. Il va falloir demander un délai très long peut-être 10 ans. Je ne sais pas si vous avez une opinion là-dessus pour la réévaluation.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, je pense que ce serait 5 à 10 ans. On va y réfléchir.

Un chef de projet, pour la HAS.- On va avoir des résultats en fin d'année sur les tranches d'âge plus âgées.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais ce sera encore plus long je pense.

M. le Pr BLONDON, membre de la CT.- Là c'est différent, ce sont des gens non malades, on intervient avant.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- La réponse devrait venir quand même du registre de la mucoviscidose qui fait le point chaque année.

M. le Dr KOUZAN, membre de la CT.- Ils ne sont pas si non-malades que cela, ils ont déjà l'insuffisance pancréatique.

M. le Pr COCHAT, Président.- À cet âge-là, pas trop. Certains l'ont, mais elle s'exprime peu. En tout cas, elle est très irrégulière. Le phénotype de la pancréatopathie dans la mucoviscidose est très, très variable. Elle est parfois anténatale (confer les iléus méconiaux) et parfois à l'adolescence.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- En même temps, cette variabilité me laisse penser que l'absence de groupe contrôle est dommageable puisque tu viens de nous dire que c'est très variable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Parce que ce qui compte, ce sont les manifestations pulmonaires. À cet âge-là, dans l'enfance, ce sont les manifestations pulmonaires qui sont vraiment prédominantes, avec les répercussions dont on a finalement peu parlé sur le développement staturopondéral. Avant l'ère du KAFTRIO, le développement staturopondéral était un marqueur très important de la mucoviscidose.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On n'est peut-être pas obligé d'attendre 10 ans pour avoir ce genre de données, quand même.

M. le Pr COCHAT, Président.- Je ne sais pas. Je suis d'accord avec toi, j'aimerais bien pouvoir te dire oui, mais je ne suis pas sûr. Je propose que nous votions. La proposition, c'est effectivement un alignement sur la tranche d'âge précédente, c'est-à-dire un SMR important, une ASMR II et un ISP. Nous allons essayer de peaufiner l'EPI, mais il faut que nous le mentionnions dans notre avis.

Un chef de projet, pour la HAS.- C'est ASMR II et IV.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, C'est le niveau II pour les homozygotes et IV pour les hétérozygotes.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- Et avec les données que nous avons, pourquoi donner l'ISP ?

M. le Pr COCHAT, Président.- On le propose justement pour l'effort pédiatrique qui a été fait dans la mesure où on ne le valorise pas dans la partie ASMR. On propose de le valoriser dans la partie ISP, mais tout le monde n'est pas obligé de suivre.

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Une ASMR II, c'est quand même bien.

M. le Pr MERCIER, membre de la CT.- Le parcours de soins est quand même modifié. Il y a beaucoup moins d'hospitalisations.

M. le Pr LEGA, membre de la CT.- La variable est dans le dossier ? Le nombre d'hospitalisations a été évalué ?

Mme le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Il a dit qu'on ne le savait pas. Si ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Non, il a dit à la fin qu'on ne l'avait pas.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Mme LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants. Concernant l'ISP, j'ai 18 voix pour et 4 voix contre. Pour le SMR, j'ai 22 voix pour important. Pour l'ASMR pour les homozygotes, j'ai 22 voix pour le niveau II. Concernant les hétérozygotes, j'ai 21 voix pour le niveau IV et 1 voix pour le niveau III.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est donc un ISP dans tous les cas, un SMR important dans tous les cas, une ASMR II pour les homozygotes et une ASMR IV pour les hétérozygotes. Merci à tous.

(La séance se poursuit.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Je fais juste un petit retour en arrière d'une seconde Pour KAFTRIO, quelqu'un s'oppose-t-il à une adoption sur table ? Non ? Alors a priori, c'est une adoption sur table de KAFTRIO.

Seul l'avis de la CT fait foi - Occultations sous la responsabilité du laboratoire