



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 octobre 2021

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. KAFTRIO/KALYDECO – Examen – Extension d'indication

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

Un Chef de Projet, pour la HAS. Il s'agit de KAFTRIO, des comprimés pelliculés à base de la trithérapie ivacaftor-tezacaftor-elexacaftor, utilisée avec KALYDECO seul en comprimés pelliculés à 150 milligrammes d'ivacaftor. Vous examinez ce dossier dans le cadre d'une nouvelle indication qui est libellée dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de plus de 12 ans et porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR. Ce nouveau libellé d'indication correspond à l'inclusion de deux populations cibles :

- d'une part des patients hétérozygotes pour la mutation du gène CFTR et porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation dite gating ;
- d'autre part les patients hétérozygotes et porteurs d'une mutation à fonction résiduelle.

Pour cette extension d'indication, le laboratoire revendique un SMR important, une ASMR mineure de niveau IV dans la prise en charge thérapeutique de la mucoviscidose. Il estime que cette association est susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique. Cette nouvelle indication correspond à l'inclusion d'une population cible estimée à 530 patients.

Je vous rappelle les conclusions de l'avis d'inscription de novembre 2020, au cours duquel la commission avait octroyé à KAFTRIO associé avec KALYDECO un SMR important et une ASMR de niveau II. Là, il s'agissait des patients homozygotes pour la mutation F508del, et également des patients hétérozygotes pour la mutation et porteurs d'une mutation à fonction minimale.

Dans son avis d'inscription, la commission avait également demandé la mise en place d'une étude post-inscription exhaustive qui portait sur tous les patients français traités par cette association. Dans les deux sous-populations concernées par l'extension d'indication, il y a des comparateurs cliniquement pertinents. Il y a KALYDECO en monothérapie pour les patients porteurs de la mutation gating et KALYDECO associé à SYMKEVI. SYMKEVI est l'association fixe tezacaftor-ivacaftor, qui est le comparateur pertinent pour les patients porteurs de la mutation à fonction résiduelle.

L'inclusion de ces deux nouvelles populations est étayée par une étude de phase 3, l'étude 104, qui a inclus des patients âgés de plus de 12 ans porteurs de ces deux mutations. C'était une étude de supériorité, randomisée en double aveugle, et qui était comparative par rapport au comparateur actif, à savoir les deux comparateurs cliniquement pertinents, l'ivacaftor seul pour les patients qui ont une mutation dite gating, et l'association SYMKEVI-ivacaftor pour les patients porteurs d'une mutation à fonction résiduelle.

L'étude était conçue avec une période de présélection de 28 jours. Les patients ont reçu préalablement à la randomisation, pendant 28 jours, un traitement par ivacaftor seul ou alors SYMKEVI-ivacaftor selon leur mutation. Ensuite, les patients ont été randomisés de façon équilibrée et l'étude a inclus 259 patients.

Le critère principal de l'étude était la variation absolue du VEMS exprimée en pourcentage de la valeur théorique jusqu'à 8 semaines de traitement. Ce pourcentage était calculé par rapport à la valeur initiale à l'inclusion dans la période de traitement dans le groupe trithérapie uniquement. L'étude a montré, sur ce critère de jugement principal, une amélioration significative du VEMS par rapport à sa valeur initiale jusqu'à la semaine 8, avec une différence moyenne qui est intragroupe de +3,7 points par rapport à la valeur initiale.

Il y avait plusieurs critères de jugement secondaires hiérarchisés, qui ont montré un bénéfice en faveur de la trithérapie.

Il y avait un premier critère sur le taux de chlorure sudoral jusqu'à la semaine 8, qui était calculé en intragroupe dans le groupe trithérapie avec une différence moyenne de -22,3 millimoles par litre par rapport à la valeur initiale.

Il y avait un second critère de jugement hiérarchisé, qui était cette fois-ci une comparaison du VEMS entre les deux groupes, donc entre le groupe trithérapie et le groupe comparateur qui globalisait ivacaftor et SYMKEVI. Cette différence a montré une différence moyenne de +3,5 points sur ce second critère.

Il y avait un troisième critère de jugement secondaire hiérarchisé, qui était le taux de chlorure sudoral, également comparatif par rapport au groupe contrôle, avec une différence moyenne de -23,11 millimoles par litre. Dans cette étude, la qualité de vie était analysée de façon exploratoire.

Sur le plan de la tolérance, il n'a pas été mis en évidence de signal particulier par rapport au profil connu de cette association. Il y avait davantage d'élévations des transaminases dans le groupe KAFTRIO, mais aucune n'a été grave.

Je vais laisser la parole à Serge Kouzan. Vous avez également reçu le rapport de Jean-Christophe Mercier. Il y a une contribution de l'association de patients Vaincre la Mucoviscidose.

Serge Kouzan, membre de la CT. - Merci. Le chef de projet a parfaitement exposé l'ensemble des données. Je vais juste me proposer de contextualiser un peu le dossier. La mucoviscidose, c'est un peu comme les particules élémentaires. C'est un zoo et on peut être un peu perdu dans les différentes typologies entre les classes 2, les classes 3 et les hétérozygotes diverses. Je crois que j'avais déjà montré un peu ces diapositives, mais je vais montrer les différences entre les classes de dysfonctionnement.

La mucoviscidose, c'est un gène qui code pour une protéine qui va à la surface et qui assure l'excrétion du chlore, et qui de ce fait détermine beaucoup la viscosité des sécrétions exocrines au niveau pulmonaire et digestif. Ici, c'est le fonctionnement normal. Sur la diapositive suivante, c'est la mutation de type 2. Le problème, c'est que malheureusement elle est hyper rare. Elle touche 2 % à 3 % des patients. La protéine, du fait de sa mutation, passe le cytoplasme sans encombre, se loge au niveau de la paroi cellulaire, mais ne fonctionne pas ou mal.

Sur la diapositive suivante, c'est le cas de figure où une seule molécule, qui s'appelle un potentiateur et qui vient s'insinuer à l'intérieur de la protéine fixée sur le canal, permet une amélioration de niveau très important. Cela avait été montré il y a une dizaine d'années. Je fais une parenthèse. Dans tous les dossiers de mucoviscidose, il y a toujours les mêmes critères. C'est le VEMS, qui quand c'est très important augmente de 10 % en valeur absolue. C'est le chlore sudoral, qui se normalise quand l'amélioration est très importante. C'est la traduction clinique, avec les exacerbations pulmonaires, mais qui nécessite un suivi de plusieurs mois. Il y a aussi la qualité de vie, qui est impactée de manière très importante quand l'amélioration est importante.

Dans la mutation de type 3, une seule molécule suffisait, mais le problème était que la mutation était rare. Par contre, dans la mutation la plus fréquente, de type 2, la protéine qui est mutée à d'autres endroits, malheureusement, est déjà détruite dans le protéasome et le peu qu'il reste est non fonctionnel.

Un potentiateur seul ne suffit pas à corriger cette anomalie parce qu'il y a aussi la dégradation dans le protéasome qui n'est pas gérée. C'est pour cela que dans cette mutation, qui est la mutation prédominante, il y a eu l'association avec une autre catégorie de molécule, qui est donc un correcteur.

Ce correcteur est un genre de chaperon qui va faire en sorte que la protéine ainsi « corrigée » est moins dégradée par le protéasome et va donc pouvoir migrer, se fixer sur la membrane. À ce moment-là, le potentiateur, qui avait été efficace à 100 % pour la classe 3, va également pouvoir agir. Cette bithérapie, qui a été historiquement l'étape qui a été proposée initialement dans le type 2, amène une amélioration de niveau intermédiaire. C'est-à-dire que le chlore sudoral ne se normalise pas mais est entre les deux. Le VEMS, au lieu de prendre 10 %, va prendre 3 % ou 4 %. Il y a une amélioration clinique quand même, puisqu'il y a une diminution des exacerbations pulmonaires, mais ce n'est pas du même niveau que lorsqu'il y a une correction majeure.

Sur la diapositive suivante, vous avez la révolution qui a été apportée l'année dernière, en novembre 2020. Nous avons vu ce dossier en novembre 2020. C'est la trithérapie, où il y a deux correcteurs qui permettent un chaperonnage protecteur efficace, et qui font que cette protéine bien corrigée arrive à la surface, et le potentiateur va rétablir un flux chlore presque normal. L'année dernière, nous avions vu les améliorations majeures, à la fois sur le VEMS, sur le chlore sudoral et sur les exacerbations. C'est vraiment une révolution thérapeutique. Nous avons vu par la suite que les enfants ou les adolescents étaient délistés des listes de transplantation pulmonaire, etc.

Sur la diapositive suivante, si nous faisons la géographie de là où nous en sommes, vous avez en haut à gauche la mutation rare de classe 3, où une monothérapie a été suffisante. C'était il y a 10 ans.

À droite, les deux cases vertes sont celles que nous avons vues en novembre l'année dernière, à savoir la trithérapie chez les homozygotes. J'ai oublié de vous dire que l'expression clinique dépend de si l'on est homozygote ou hétérozygote. Si l'on est hétérozygote avec un gène sain controlatéral, on n'est que porteur sain, mais ce que nous avons vu en novembre dernier, ce

sont les gens qui étaient homozygotes sur la mutation prédominante ou hétérozygotes avec une activité sur le gène homologue nulle.

Là, nous voyions qu'il y avait une amélioration majeure sur tous les critères, que ce soit le VEMS, le chlore sudoral, les exacerbations, etc.

Il y a d'autres cas de figure qui ne faisaient pas partie de ce dossier. Ce sont les hétérozygotes qui ont un gène homologue, non pas avec une activité nulle mais une activité résiduelle. Ce sont également les hétérozygotes qui n'apparaissent pas sur ce tableau pour la monothérapie et qui ont donc le gène prédominant F508del et une mutation de type gating, de type classe 3. Ce sont ces deux dossiers que nous examinons aujourd'hui, les deux cases blanches au bout des flèches noires.

Ce qu'il faut considérer, c'est que le référentiel n'est pas le placebo, contrairement à l'année dernière. C'est l'amélioration intermédiaire conférée par la bithérapie. Quand le chef de projet vous a détaillé la comparaison entre la trithérapie et la bithérapie, ce n'est pas comme si c'était le placebo où l'on passe de tout à rien. On passe d'une amélioration partielle à une autre amélioration partielle, mais qui donne une correction tout à fait correcte. Par exemple, si on prend le chlore sudoral, certes cela ne baisse que de 22 millimoles, mais c'était déjà sur des gens qui étaient améliorés. Le meilleur critère est de voir que dans cet essai clinique, 82 % et 86 % des gens dans les deux sous-classes normalisaient leur chlore sudoral.

En fait, cette trithérapie, dans cette situation qui est comparée à une situation intermédiaire, entraîne finalement la même quantité d'effet que celle que l'on avait obtenue en novembre 2020 en comparant avec du placebo dans d'autres sous-classes. C'est surtout cela que je voulais vous dire. En fait, l'industriel demande une ASMR IV, mais c'est parce qu'on part d'une situation de correction intermédiaire. Dans les résultats qui sont des essais de court terme, puisque c'est à 8 semaines, on n'a rien sur l'exacerbation, mais tout l'historique de ce développement de ces 10 dernières années montre qu'il y a une corrélation extrêmement bonne entre les end points, que ce soit le VEMS, le chlore sudoral ou la qualité de vie, et une traduction clinique sur les exacerbations et le devenir respiratoire à moyen terme.

Personnellement, je ne pense pas que cela puisse remettre en question la robustesse de la démonstration.

Je voudrais juste terminer en disant que bien sûr, il faut que nous demandions des suivis de cohorte pour voir l'effet à long terme de cette trithérapie, et je voudrais juste insister sur le fait qu'en ce qui concerne les données que nous devons être en mesure de demander à l'industriel, c'est qu'il n'y ait pas une agrégation des années futures par rapport à la première année, mais d'avoir les chiffres détaillés année par année pour voir s'il y a une diminution d'efficacité ou pas. Nous avons été confrontés à cette problématique il y a quinze jours quand nous avons vu un dossier de suivi post-AMM, où il y avait les exacerbations de la première année, puis ensuite un chiffre globalisé des années 2, 3 et 4 et on ne voyait pas du tout comment était la courbe évolutive. Voilà ce que je voulais dire.

Pierre Cochat, le Président. - Tu n'as pas trop reparlé du VEMS.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je n'en ai pas parlé parce que le chef de projet l'avait dit, ici le VEMS augmente de 4 %. Lorsqu'il y a une amélioration hyper importante, c'est 10 % mais c'est 4 % sur une amélioration de déjà 4 % introduite par la bithérapie. Il est donc un peu normal que cette amélioration ne soit pas de 10 %.

Par contre, pour moi, le critère le plus parlant est le chlore sudoral. Certes, le chlore sudoral a également ici une amélioration de niveau intermédiaire, par contre, in fine, 82 % des enfants dans une sous-classe et 86 % dans une autre sous-classe normalisent leur chlore sudoral, donc cela traduit bien l'efficacité de la trithérapie du même niveau que les trithérapies que nous avions examinées l'année dernière dans d'autres sous-classes d'hétérozygotie de patients.

Pierre Cochat, le Président.- J'ajouterais même que le chlore sudoral est aussi un marqueur de l'atteinte systémique, bien plus que le VEMS, et c'est peut-être aussi un marqueur fiable sur le long terme.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Tout à fait.

Pierre Cochat, le Président.- As-tu des points à commenter ou à ajouter, Jean-Christophe ?

Sarah Koné, pour la HAS.- Jean-Christophe n'est pas là. Il s'est excusé dans le tchat.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Jean-Christophe Mercier avait fait un rapport.

Pierre Cochat, le Président.- Vous pouvez peut-être nous lire la conclusion.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Dans sa conclusion, il indique « le traitement triple est efficace et bien toléré chez les patients adultes avec mutation F508del “gating” ou à fonction résiduelle, et apporte un bénéfice supplémentaire par rapport aux autres modulateurs de la fonction CFTR. Ce bénéfice des modificateurs de la fonction CFTR apparaît avoir contribué à la réduction des transplantations pulmonaires (-60 %) en France entre 2017 et 2020. »

Il recommande un SMR important, une ASMR IV et un ISP.

Pierre Cochat, le Président.- Quelle est ta position sur l'ISP, Serge ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- C'est pareil. Ce sont deux autres sous-classes d'hétérozygotie qui vont pouvoir être amenées à un niveau de normalisation de la fonctionnalité du canal chlore. Cela va se traduire, de la même manière, par une diminution des exacerbations, une diminution du nombre de transplantations, etc. Pour moi, cela ne fait pas l'ombre d'un doute que cela mérite un ISP aussi.

Pierre Cochat, le Président.- D'accord. Nous avons une contribution de Vaincre la Mucoviscidose.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Il y a effectivement une contribution de Vaincre la Mucoviscidose. Il y en a une avec KAFTRIO. Je vais vous présenter la première. C'est une association de 7 000 adhérents, agréée du système de santé. Elle vit à 70 % de la générosité du public. Les liens d'intérêt sont déclarés, il n'y en a pas.

Concernant la méthodologie, ils ont fait un questionnaire qui s'est adressé aux patients qui étaient inclus dans l'essai sur 12 semaines et aux patients qui ont pu bénéficier, depuis décembre 2019, d'une ATU nominative du fait de leur état de santé très dégradé. Ils ont recueilli 20 réponses.

Concernant l'impact de la maladie sur l'état de santé, la physiopathologie de la maladie explique les principales manifestations cliniques qui concernent l'ensemble des voies aériennes, les canaux pancréatiques, le tube digestif, les voies biliaires, le tractus génital, les glandes sudoripares. La gravité de la maladie reste essentiellement liée à l'atteinte respiratoire.

L'âge médian du décès a progressé et est maintenant de 34 ans. La mucoviscidose, maladie essentiellement pédiatrique jusqu'à ces dernières années, est devenue une maladie de l'adulte qui s'accompagne de la survenue de nombreuses comorbidités dont les plus fréquentes sont le diabète, touchant 30,3 % des adultes, mais aussi des atteintes digestives, hépatiques, métaboliques, rénales, ostéoarticulaires.

Les soins sont quotidiens et peuvent prendre jusqu'à deux heures, voire plus en période d'aggravation. Face au risque de surinfection, des cures d'antibiotiques sont souvent récurrentes.

Au quotidien, la sensibilité aux infections broncho-pulmonaires impose de respecter certaines règles d'hygiène comme le lavage des mains, le nettoyage rigoureux des appareils pour les aérosols, le port d'un masque, etc.

Il est difficile de suivre une scolarité en milieu ordinaire. Il est possible de suivre des études supérieures, mais avec des besoins spécifiques. Une prise en charge est à mettre en place en fonction de ces besoins spécifiques avec des aménagements, des adaptations et des aides ciblées.

La maladie perturbe souvent le champ relationnel. Il n'est pas rare que le caractère invisible du handicap participe à la marginalisation sociale. L'estime de soi est altérée pour les patients, avec une difficulté de parler de sa maladie dans le cadre professionnel ou intime, une perturbation de l'image corporelle avec des cicatrices, des gastrostomies, des sites veineux implantables, un hippocratisme digital et une maigreur.

Voilà en fait l'impact sur la vie des personnes malades.

Au niveau des expériences thérapeutiques, le nombre de greffons a augmenté depuis quelques années et la survie des patients après la greffe s'améliore. Il y a toutefois des rejets chroniques, avec l'apparition de pathologies nouvelles, de cancers notamment, d'un retentissement psychologique, de douleurs pré-greffe et post-greffe.

La survie à long terme de la transplantation pulmonaire reste malheureusement de 66,7 % à 1 an et 52,4 % à 5 ans. C'est un rapport de 2019 de l'Agence de biomédecine. La survie est limitée par ce rejet chronique.

Aujourd'hui, plus de 50 % des patients sont des adultes. Cependant, l'usage à long terme des traitements symptomatiques existants entraîne des conséquences iatrogéniques telles que la

surdité, l'insuffisance rénale, les allergies, la résistance aux antibiotiques et la thrombose vasculaire.

Concernant les principales attentes avec ces thérapeutiques, la préservation de la fonction respiratoire en premier lieu est un élément de pronostic de la maladie, et la prévention du déclin de cette fonction doit se faire le plus tôt possible. Pour les patients, un traitement qui améliore leur état de santé et stabilise leur maladie est primordial. La transplantation pulmonaire est actuellement la seule alternative de soin en cas d'insuffisance respiratoire majeure chez les patients atteints de mucoviscidose.

Pour les patients qui sont sous KAFTRIO, voici leurs retours. La médiane d'âge de ces 12 patients est de 43 ans. Leur état de santé est nettement amélioré.

Globalement, depuis le début de votre traitement, comment vous sentez-vous ? Vous sentez-vous beaucoup, mieux, identique, moins bien ? Pour 8, c'est beaucoup mieux. Pour 4, c'est mieux. Il y a donc une amélioration pour l'ensemble des patients interrogés.

Depuis le début de KAFTRIO, quelles sont les conséquences de son utilisation sur l'évolution de vos symptômes respiratoires, VEMS, toux, essoufflement, aspect des crachats, nombre de séances de kinésithérapie ? C'est beaucoup mieux pour 8 et mieux pour 4. Après, il y a des verbatim que vous lirez.

La majorité des patients qui ont pris ce traitement ayant témoigné ont jugé une amélioration significative. Cependant, 1 patient a dû interrompre KAFTRIO du fait d'un effet indésirable lié au traitement, de nombreuses douleurs articulaires et gonflements. En remplacement, il a eu SYMKEVI.

Il y a aussi une prise de poids significative plus importante pour 8 patients et 4 patients.

Concernant les patients qui sont issus de l'ATU nominative, je dirais que les résultats sont similaires. Par exemple, il y a un verbatim disant « KAFTRIO m'a permis d'avoir une amélioration majeure de ma qualité de vie ».

En conclusion, je disais que la plus grande difficulté du vécu des patients est autant la sévérité et la complexité de la maladie, la limitation de l'espérance de vie, que les contraintes liées aux traitements quotidiens, qui impactent fortement la qualité de vie de la personne concernée, mais également de toute sa famille.

Les thérapeutiques actuelles ont été, jusqu'en juillet 2021, pour la majorité des patients, uniquement symptomatiques, et n'ont pas d'impact significatif sur la survenue d'épisodes d'exacerbation respiratoire, sur le déclin de la fonction respiratoire et la survenue de comorbidités. KAFTRIO répond aux besoins et aux attentes des patients, en améliorant très nettement non seulement les marqueurs biologiques et cliniques, mais aussi la perception des patients de leur état de santé et de leur qualité de vie. Ces derniers aspects sont difficilement rapportés par les essais cliniques. Dans un contexte où les patients et les proches ont accès à une information globalisée qui véhicule énormément d'espoirs sur la perspective de médicaments innovants, l'extension d'accès de KAFTRIO est attendue par les patients.

L'ensemble des paramètres de santé connaît une évolution très significative, et pour certains spectaculaire.

Je vous donne des verbatim. « C'est une renaissance, une résurrection, à l'instar des patients qui subissent une greffe. »

L'administration du traitement, sous forme de deux prises de comprimés par jour, constitue une véritable libération comparativement à la lourdeur quotidienne de leur traitement de fond. Le profil de sécurité du KAFTRIO est jugé très bon, même si 1 patient sur 20 a été obligé d'interrompre son traitement.

Ensuite, la restitution faite par les patients, tous sous traitement depuis au moins 1 an, suggère un maintien dans le temps de l'amélioration de l'état de santé. Ce traitement a un impact sur l'équilibre psychologique des patients, qui considèrent majoritairement se sentir moins angoissés alors qu'ils savent pourtant que ce traitement ne les guérit pas. C'est aussi l'estime de soi qui revient, notamment grâce à la prise de poids, réelle pour la quasi-totalité des patients.

Ce traitement a un impact réel sur la qualité de vie des patients, qui reprennent une activité physique plus importante et développent très majoritairement leur vie sociale. Pour une bonne part, envisager de nouveaux projets scolaires, professionnels, de maternité, est possible même si un accompagnement sera nécessaire pour certains.

Voilà cette contribution très complète que vous pourrez consulter dans le détail, puisque l'étude réalisée porte essentiellement sur ce qui nous intéresse par rapport aux associations de patients, à savoir la qualité et l'expérience patient avec le médicament.

Pierre Cochat, le Président.- Merci. C'est une bonne contribution. J'ai été surpris par un détail sur lequel nous n'allons pas nous étendre, mais ils n'ont pas du tout d'aide de l'industrie.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Ils sont à 72 % sur la générosité publique en 2020. Ensuite, nous avons « autres produits, appels à la générosité du public » pour 3 %. Il y a « parrainage des entreprises », 1 %, et cela peut être là. C'est globalisé.

Il y a les contributions financières sans contrepartie pour 5 %. Il est bien spécifié « subventions d'associations ». Il y a ensuite « autres produits, dont produits de manifestations », pour 11 %. Les subventions publiques représentent 1 %.

Le total activité 2020 est de 11 728 000 euros, qui représentent pour le budget 93 %. Ensuite, pour le reste ce sont des reprises sur fonds ou des engagements réalisés. Il n'y a pas le détail, mais les partenariats sont valorisés à 1 %.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Ce n'est pas étonnant, parce que la mucoviscidose a toujours été « populaire » en ce qui concerne les financements du grand public. C'est un peu comme les myopathies.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Après, je dois noter que leur étude est bien évidemment menée sur un petit nombre de patients, mais elle recherche vraiment la qualité de vie. Je ne vous ai pas donné tous les verbatim annexés, mais par exemple puisqu'on parlait

de VEMS, il y en a un qui a dit qu'il avait récupéré 10 %. Dans les verbatim, on voit bien que la qualité de vie et les projets sont de nouveau possibles pour ces patients, qui vieillissent de plus en plus et qui n'avaient en réalité pas d'objectifs dans leur vie avec les anciennes prises en charge. Après, je relaie leur contribution qui est complète et je vous invite à la lire.

Pierre Cochat, le Président.- C'est très bien, comme contribution. Il y a une question de Jean-Christophe Lega.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- J'ai une question pour Serge Kouzan. Je viens de vérifier dans la littérature, nous sommes d'accord qu'il n'y a pas d'analyse de surrogacy en dehors des critères intermédiaires comme le chlore sudoral et une réponse clinique de type VEMS ou autre ? C'est-à-dire qu'il y a un mécanisme qui est très fort, j'entends, mais il n'y a pas de relation linéaire démontrée statistiquement.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Si. Il y a une relation linéaire qui a été montrée dans une étude.

Pierre Cochat, le Président.- Je crois aussi.

Jean-Christophe Lega, membre de la CT.- Avec une étude de pronostic individuelle à l'échelle d'une cohorte de patients, ou à l'échelle des études ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je ne saurais pas répondre à ta question, mais c'est quelque chose qui est paru dans l'American Journal of Respiratory Diseases il y a deux ou trois ans et qui montrait qu'il y avait vraiment une très bonne corrélation entre les surrogates et la clinique.

Pierre Cochat, le Président.- Je l'avais cherché, parce que je m'étais posé la même question quand nous avions vu KAFTRIO la première fois, et j'avais trouvé un papier que je suis en train de rechercher.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je peux vous l'envoyer tout à l'heure.

Pierre Cochat, le Président.- Je veux bien. Je ne sais pas si c'est celui auquel je pense, mais j'en avais vu un qui était assez récent et bien fait.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voudrais juste ajouter que le chlore sudoral, ce n'est pas vraiment un surrogate. C'est le mécanisme physiopathologique princeps. C'est la traduction de la problématique au niveau de la membrane.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, mais tu sais, c'est l'éternel problème. Nous en reparlerons quand nous parlerons des essais cliniques revisités, mais c'est le problème de beaucoup de maladies génétiques pour lesquelles le marqueur biologique, qui est souvent impacté directement par le mode d'action du médicament, est la base de la physiopathologie de la maladie.

Ce sont des marqueurs biologiques et tout le monde ne s'accorde pas là-dessus. Il faut que l'on évolue dans ce sens-là. Je suis d'accord, mais il faut quand même, comme l'a demandé

Jean-Christophe, que l'on ait une très bonne corrélation entre ledit marqueur et les anomalies cliniques.

Ce qui est souvent le cas pour plein de maladies de ce type, ou métaboliques en général, c'est que le biomarqueur dont on parle est souvent impacté par le traitement et on peut espérer des retombées à long terme, mais jusqu'à maintenant, les exigences des essais cliniques dans le cadre de la durée initiale des essais cliniques font que l'on a des marqueurs cliniques qui font souvent défaut, justement parce que pas suffisamment impactés dans le temps par l'évolution favorable du biomarqueur dont on parle. Je ne sais pas si je me suis fait bien comprendre.

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je suis d'accord avec ces prudences, mais en l'occurrence, cela fait une dizaine d'années qu'il y a une corrélation qui n'a jamais été démentie entre l'amélioration de tel marqueur et la traduction clinique. Je pense qu'avec la mucoviscidose, nous sommes dans un domaine où la corrélation est vraiment robuste maintenant.

Par contre, il convient maintenant de passer à l'étape suivante. Je fais juste une parenthèse. L'amélioration clinique viendra d'autant plus facilement qu'il n'y a pas de destruction parenchymateuse. Si on a un poumon plein de dilatations de bronches, etc., le fait de corriger la problématique biologique ne changera pas l'évolution clinique. C'est déjà une question, et la marche se fait vers la mise à disposition de cette trithérapie le plus proche de la naissance.

Deuxièmement, il y a une grosse question qu'il va maintenant falloir suivre de manière rigoureuse maintenant. Est-ce que l'amélioration se maintient au fil des ans, année après année ? Cela nécessitera un suivi rigoureux absolument nécessaire.

Pierre Cochat, le Président.- Je suis d'accord, d'autant que comme je le disais tout à l'heure, on peut considérer que c'est un marqueur systémique. François ?

François Gueyffier, membre de la CT.- Je voulais enfoncer un peu le clou de la question de Jean-Christophe. Lui comme moi, dans nos équipes de recherche, nous sommes très en question sur la problématique de démonstration de la liaison de substitution ou de médiation entre des critères non cliniques et des critères cliniques.

Juste en passant, Serge, j'insiste sur le fait que le VEMS n'est pas un critère cliniquement pertinent. Même s'il est extrêmement corrélé au ressenti des patients, ce qui est important, c'est le ressenti des patients et pas le VEMS. C'est vrai que le cas de la mucoviscidose est sûrement un cas de pathologie où l'on a une impression très forte de corrélation entre les critères que tu évoques avec la correction du chlore sudoral, etc., et l'amélioration clinique avec ces médicaments, cette stratégie.

On est assez facilement convaincu, malgré toutes les réserves que j'ai sur les critères de substitution en général. La question de Jean-Christophe est de savoir s'il y a des démonstrations. Au-delà de ton impression que je partage complètement, y a-t-il des démonstrations sur des analyses statistiques plus ou moins sophistiquées, des choses comme cela ? As-tu déjà vu cela ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- La réponse est oui. Je vais chercher le papier et je vous l'enverrai.

Pierre Cochat, le Président.- Ok. En tout cas, c'est un vrai sujet intéressant et qui ne concerne pas que la mucoviscidose.

Je propose que nous passions au vote. Le Bureau proposait un SMR important et une ASMR IV. Il était en faveur d'un ISP du fait d'une amélioration attendue du parcours de soins, malgré des données de mortalité et de morbidité montrant une quantité d'effet modeste sur la base d'une démonstration non optimale. En tout cas, de la part du laboratoire, il y avait une demande d'ISP. En fait, c'est ce que demandait le laboratoire, finalement. Il voulait un SMR important, une ASMR IV et un ISP, et le Bureau était d'accord pour suivre cette demande. Je propose que nous votions.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Élisabeth Gattulli, pour la HAS.- Nous avons 20 voix pour la reconnaissance d'un ISP, 20 voix pour un SMR important et 20 voix pour une ASMR IV.

Sarah Koné, pour la HAS.- Nous vous proposons une adoption sur table, si vous en êtes d'accord, et nous ajouterons la demande d'étude proposée par Serge. Cela vous convient-il ?

Pierre Cochat, le Président.- Tout à fait. Que faisons-nous de KALYDECO ?

Sarah Koné, pour la HAS.- C'était les deux, KALYDECO en association à KALYDECO.

Pierre Cochat, le Président.- Oui, je sais bien. Nous avions prévu un temps pour cela.

Sarah Koné, pour la HAS.- Oui, nous sommes obligés de les programmer sur l'ordre du jour, mais nous les avons vus en même temps.

Catherine Simonin, membre de la CT.- J'ai une contribution à part de Vaincre la Mucoviscidose pour KALYDECO.

Françoise Degos, la Vice-Présidente.- Dans la mesure où nous devions avoir fini les deux dossiers de Mucoviscidose à 11 heures 50, nous pourrions peut-être écourter.

Pierre Cochat, le Président.- C'est ce que nous allons faire, oui.

Sarah Koné, pour la HAS.- Nous avons fait les deux dossiers. Voulez-vous dire un mot de la contribution, Catherine ? Nous venons de voter.

Pierre Cochat, le Président.- Cela n'a plus beaucoup de valeur après le vote. C'est de ma faute, en même temps. Est-elle aussi longue que la précédente ?

Catherine Simonin, membre de la CT.- Je peux me cantonner aux éléments importants, sinon vous la lirez.

Pierre Cochat, le Président.- Non. Je pense que c'est mieux si tu peux nous en dire deux mots.

Catherine Simonin, membre de la CT.- Pour cette contribution, je passe sur l'association puisque c'est la même. Ils ont exploré plus chez les enfants, et certains parents pour des enfants de 6 à 15 ans. Concernant l'impact sur les nourrissons, les aggravations et complications requièrent le plus souvent une hospitalisation du fait de la technicité des soins et de parents non encore autonomes car en plein processus de formation en éducation thérapeutique.

Les consultations pluridisciplinaires, infirmières, coordinatrices, kinésithérapeutes, médecins psychologues et diététiciens en centre de ressources et de compétences pour la mucoviscidose, au nombre de 47 en France dont 31 pédiatriques ou mixtes, sont à minima mensuelles au cours de la première année de la vie.

Je vais juste faire la synthèse courte qui dit l'essentiel. L'étude donne évidemment un retour positif. KALYDECO répond à un nombre très limité de patients porteurs de l'une des mutations de défaut de régulation du gène CFTR mentionnées dans l'AMM et répond aux besoins et aux attentes des patients et de leurs parents en limitant la dégradation des fonctions respiratoires et par conséquent en allégeant voire en supprimant la lourdeur des traitements symptomatiques futurs.

Concernant les hospitalisations et les cures chez les moins de 16 ans, on note plus de stabilité avant/après KALYDECO par rapport aux patients de plus de 16 ans et cela peut s'expliquer par le fait que la maladie est généralement moins sévère que chez les plus jeunes. Pour certains, ils n'ont peut-être jamais été hospitalisés.

En revanche, le ressenti rapporté par les patients et les jeunes enfants eux-mêmes est très positif en termes d'amélioration de la qualité de vie. L'analyse des données des registres pour les patients sous KALYDECO viennent confirmer les témoignages des patients qui sont sous traitement ou des parents dont les enfants sont sous traitement depuis 7 ans.

Les paroles de patients parents vont dans le même sens. En effet, l'état de santé s'améliore et les bénéfices se maintiennent dans le temps. Pour certains, l'évolution favorable de leur état de santé se produit après des années de traitement. Il est donc possible d'espérer encore des effets positifs de KALYDECO sur le très long terme. La qualité de vie des parents s'en trouve également améliorée et à l'unanimité, tous les patients ou les parents mentionnent un impact positif de KALYDECO sur leur projet de vie.

J'en ai terminé, je vous remercie.

Pierre Cochat, le Président.- Parfait. Vous êtes d'accord que cela n'influence pas votre vote ?

Serge Kouzan, membre de la CT.- Je voulais juste dire que j'ai retrouvé l'article, je vous envoie cela par mail. La corrélation est logarithmique. Une petite amélioration du CFTR entraîne une grosse amélioration des paramètres cliniques.