



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 11 décembre 2024

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

Commission de Transparence

**Examen - Inscription** - KALYDECO 13,4 mg (En monothérapie de 1 à - 4 mois à partir de 3 kg) (ivacaftor) (CT-21030) – Examen Fiche d'information thérapeutique - KALYDECO (ivacaftor) (CT-21200) - VERTEX PHARMACEUTICALS

## 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. Examen - Inscription - KALYDECO 13,4 mg (En monothérapie de 1 à - 4 mois à partir de 3 kg) (ivacaftor) (CT-21030) – Examen Fiche d'information thérapeutique - KALYDECO (ivacaftor) (CT-21200) - VERTEX PHARMACEUTICALS**

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- On fait rentrer Frédéric Huet. Bonjour Frédéric. Désolé de ce petit retard. On va voir ensemble le dossier de KALYDECO dans le droit commun, puis on a une FIT. On va voir le dossier de KALYDECO chez les tout-petits. Le dossier va être présenté par notre cheffe de projet, puis on te passera la parole.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Bonjour. Vous examinez la demande d'inscription dans une extension d'indication de KALYDECO à base d'ivacaftor sous différents dosages : 13,4 mg, nouveau dosage adapté à la tranche d'âge pédiatrique concernée par l'extension d'indication, et trois autres dosages, 25, 50 mg et 75 mg sous la forme de granulés en sachets.

L'ivacaftor est une molécule qui potentialise l'activité de la protéine CFTR. Il est administré par voie orale. Il s'agit d'une demande d'inscription en ville et à l'hôpital. L'extension d'indication porte sur les nourrissons à partir de l'âge de 1 mois. Auparavant, KALYDECO pouvait être prescrit à partir de l'âge de 4 mois dans la mucoviscidose en monothérapie. Dans l'AMM, il y a une indication sur les patients porteurs d'une mutation R117H du gène CFTR et une série de mutations de défaut de régulation, des mutations de classe III du gène CFTR listées dans l'AMM. L'extension d'indication à partir de l'âge de 1 mois date du mois d'avril 2024.

Le laboratoire sollicite un SMR important uniquement dans les mutations de défaut de régulation de classe III du gène CFTR. Il a également l'indication dans les mutations R117H, mais le laboratoire n'a jamais sollicité de prise en charge de KALYDECO pour ce type de mutation. On est uniquement dans les mutations de classe III avec un SMR important, une ASMR II dans la prise en charge et un intérêt de santé publique.

Je vous rappelle brièvement les évaluations de KALYDECO en monothérapie dans les mutations de classe III :

- Le premier avis date de novembre 2012 et concernait uniquement les patients âgés de 6 ans et plus. Cela concernait la forme en comprimé dosée à 150 mg. L'indication portait uniquement sur les mutations G551D. Il y avait deux études randomisées en double aveugle versus placebo, l'étude STRIVE et ENVISION. Ces études avaient montré une efficacité importante, d'où l'ASMR II.
- Ensuite, il y a eu une extension d'indication à une série de mutations, toujours chez les 6 ans et plus, avec également une étude randomisée en double aveugle versus placebo, l'étude KONNECTION, qui avait également montré une efficacité importante. L'ASMR II avait été maintenue.

- Ensuite, les tranches d'âge ont été abaissées en 2016 chez les 2 à 6 ans. On avait une étude non comparative, l'étude KIWI, qui avait inclus 34 patients.
- Ensuite, les tranches d'âge se sont abaissées entre 1-2 ans, 6 mois - 1 an, 4 - 6 mois avec l'étude ARRIVAL, également non comparative. KALYDECO a toujours maintenu son ASMR II dans ses différentes évaluations, un SMR important et un intérêt de santé publique qui a été reconnu pour toutes les tranches d'âge.

Pour les patients âgés de 1-4 mois, ils ont fourni l'étude ARRIVAL, une étude ouverte en phase III. Cette étude comporte plusieurs cohortes dont certaines ont été déjà évaluées par la Commission de Transparence. Elle comporte deux parties : une partie A évaluant la pharmacocinétique d'ivacaftor dans la tranche d'âge considérée et une partie B qui évalue la tolérance, la pharmacodynamie et des critères d'efficacité.

Cette étude ARRIVAL concerne les patients âgés de moins de 2 ans lors de l'instauration du traitement. Pour les patients âgés de 1-4 mois, c'est la cohorte C qui a été évaluée incluant 7 patients d'âge moyen 1,9 mois, en majorité porteurs d'une mutation G551D. Le critère de jugement principal de l'étude était pharmacocinétique. Il y avait une série de critères de jugement secondaire exploratoires descriptifs évalués à 24 semaines. On retrouve classiquement la variation du taux de chlorure sudoral, des examens de la variation du poids et de la taille et des critères d'évaluation de la fonction pancréatique et intestinale avec le taux d'élastase fécale, le taux de trypsine immuno-réactive et le taux de calprotectine fécale. Le Professeur Huet va commenter les résultats sur ces critères. Au niveau de la tolérance, il n'y a pas eu de signal particulier dans la tranche d'âge considérée.

Je laisse la parole au Professeur Huet.

**M. le P<sup>r</sup> HUET.** - Merci de me donner l'occasion de prendre la parole autour de cette extension d'indication.

Quelques mots sur la mucoviscidose, on est bien dans une niche sur cette demande d'indication. Cela ne reflète absolument pas la situation de la plupart des patients porteurs d'une mucoviscidose. Je vous rappelle qu'elle est grave puisque c'est la maladie génétique létale la plus fréquente en France. On vient d'avoir le rapport d'activité de l'association, on est à 8 400 patients en France avec, pour la plupart, des mutations classiques. On ne se situe pas du tout dans ce champ pour cette évaluation et extension d'indication. Avant l'ère des modulateurs de CFTR, on avait un traitement purement symptomatique avec une mortalité précoce et une médiane de décès autour de 30 ans. Depuis 2012, l'arrivée, dans un premier temps, du KALYDECO, puis de l'ORKAMBI et depuis cinq ans du KAFTRIO, on vit une véritable révolution thérapeutique. Les mots sont adaptés, c'est réellement une révolution thérapeutique. Il y a une vraie corrélation entre certaines mutations et l'état clinique des patients, si bien que les indications de traitement reposent non seulement sur les mutations elles-mêmes, mais également sur les fonctions résiduelles ou minimales que ces mutations entraînent sur la fabrication du mucus.

On est maintenant sur la situation de patients qui ont une originalité, ils viennent tout juste d'être dépistés puisque le dépistage néonatal est en place en France depuis 2002, cela fait 22 ans. Le retour de l'information et de la confirmation diagnostique se situe généralement autour de l'âge de 1 mois. On est chez des patients dont la découverte du diagnostic est extrêmement récente, voire, pour certains d'entre eux, dans les jours qui précèdent la possibilité de mettre en place ce traitement. Pour ces patients, un suivi est organisé au sein des centres de ressources et de compétences de la mucoviscidose, il y en a un par région. Dès la découverte diagnostic, quelles que soient les mutations, on met en place un traitement uniquement symptomatique jusqu'ici avec, si le pancréas est défaillant, des enzymes pancréatiques, une nutrition hypercalorique, des vitamines liposolubles car on sait qu'ils sont très vite déficients. On met en place le traitement symptomatique habituel de la mucoviscidose en fonction des besoins cliniques du patient, c'est-à-dire des infections, des cures d'antibiotiques, des nébulisations, un traitement anti-reflux et de la kinésithérapie.

La nouveauté dans l'indication qui nous intéresse, c'est que les patients, la plupart du temps, sont très peu symptomatiques dans cette tranche d'âge, entre 1-4 mois. On a très peu de critères cliniques d'évaluation de nos patients, si ce n'est leur amélioration du fait de la mise en place du traitement symptomatique. Pour évaluer l'intérêt du KALYDECO dans cette tranche d'âge, c'est compliqué puisqu'il n'y a aucun comparateur possible. On n'a aucun traitement de fond comparable, donc on n'a pas d'études comparatives disponibles. Malheureusement, on n'a pas non plus d'études comparatives permettant d'évaluer la même population sous traitement symptomatique par rapport aux études qui viennent d'être présentées où on a mis en place un traitement symptomatique. La couverture du besoin médical, aujourd'hui, n'est pas couverte puisqu'il n'y a que traitement symptomatique et pas de traitement de fond, mais, malheureusement, pas d'études permettant de démontrer une réalité d'efficacité dans cette tranche de 1-4 mois sur la mise en place des modificateurs de CFTR.

Les indications pour le KALYDECO sont donc des mutations *gating*, c'est-à-dire des mutations non pas de la fonctionnalité de CFTR, mais sa capacité à s'ouvrir et se fermer en regard du flux de chlore de la cellule. Ce sont des mutations très précises. Ce sont des mutations *gating* qui ont l'AMM pour le KALYDECO seul sans d'autres modificateurs. Cela représente quatre nouveaux patients par an. Comme l'indication qui nous intéresse est de 1-4 mois, statistiquement, cela en fait un par trimestre, donc c'est extrêmement court. Avec très peu d'enfants concernés, cela fera un enfant par an en France moyenne dont l'indication du KALYDECO se fera entre 1-4 mois. Ensuite, il passe 4 mois, donc il rentre dans l'indication normale classique de ce traitement. Il n'y a pas de comparateur.

Le seul critère clinique qui, pour moi, a fait sa preuve, c'est la normalisation des tests de la sueur. À T0, au moment où l'on débute le traitement, ils ont des tests de la sueur qui se situent aux alentours de 70-75, ce qui est pathologique. Dès l'introduction du KALYDECO, dès J15, pour des tout petits patients, on a une normalisation des tests de la sueur qui passe sous la barre de 30, cela leur fait une amélioration de 50 points de chlore. Cette amélioration est statistiquement significative et se maintient dans le temps. Ce sont des petits nombres puisqu'on a 7 patients au départ. À la semaine 12, il n'y a plus que 4 patients évalués. On est sur un tout petit groupe. Néanmoins, il est clair que cette amélioration spectaculaire du test

de la sueur se maintient dans le temps et pas seulement en termes de mois, en termes d'années, puisque les patients traités par KALYDECO dans cette indication maintiennent des tests de la sueur strictement normaux.

Pour ce qui concerne les autres critères exposés par le NIC, malheureusement, il est impossible de dire s'ils sont liés au KALYDECO ou à la mise en place du traitement symptomatique. Dire qu'ils ont une évolution pondérale satisfaisante, une élastase fécale qui s'améliore, une trypsine immuno-réactive qui s'améliore, oui, mais le traitement symptomatique le fait aussi. Le lien de causalité avec la mise en route du KALYDECO n'est pas démontré à partir du moment où on n'a pas d'études comparatives avec un groupe contrôle. J'insisterai beaucoup sur la normalisation du test de la sueur, beaucoup moins sur les symptômes cliniques qui s'améliorent. Oui, ils n'étaient pas traités jusque-là, donc heureusement que le traitement symptomatique est efficace.

Pour ce qui concerne la tolérance, un enfant a dû arrêter son traitement du fait d'une augmentation des transaminases de façon significative. Est-ce le médicament ou l'évolution normale de la maladie? L'augmentation des transaminases lors de l'introduction du traitement symptomatique est attendue, donc le lien de causalité avec le KALYDECO n'est pas démontré. On reste dans les chiffres habituels et les statistiques habituelles. Un sur huit qui arrête le traitement n'a pas conduit à alerter la pharmacovigilance.

Par contre, ce qui m'ennuie un petit peu, ce qui est critiquable dans le dossier qui nous est proposé, c'est qu'il n'y a pas d'étude d'acceptabilité de la nouvelle présentation. Ce sont des granulés de 2 mm. Je mets chacun d'entre vous au défi de donner des granulés de 2 mm à un bébé de 1 mois. C'est un défi pour les parents. Il est dommage qu'il n'y ait pas eu de tests de tolérance ou au moins d'acceptabilité du médicament par les bébés. Eu égard au coût de cette molécule, je me fais un petit peu de souci sur la réalité de la prise des médicaments par les bébés. On sait qu'ils en ont plein les gencives, voire ils le crachent, parce que c'est inhabituel pour des bébés de 1 mois d'avoir des granulés dans l'alimentation. Il est conseillé de diluer les granulés dans un tout petit peu de lait, mais ce n'est pas une dilution, c'est simplement un peu de liquide avec un granulé. L'objectif n'est pas de faire fondre le granulé, mais de le faire absorber en même temps que le lait. On n'a aucune donnée sur l'acceptabilité et la palatabilité du médicament dans cette nouvelle présentation. Je pense que c'est le point le plus critiquable de cette demande d'extension.

Pour ce qui est de l'extension des groupes qui ont été analysés, le groupe à 4 mois était suivi au-delà. De toute façon, il rentre ensuite dans l'indication telle qu'elle est établie en France, ce qui fait que les données ne sont pas interprétables. Les résultats sont dilués avec les groupes de plus de 4 mois. Tout ce qu'on peut constater, c'est la stabilité du chlore sudorale. Dans l'étude d'extension, deux autres patients ont dû arrêter leur traitement du fait d'une ascension des transaminases, c'est un point de vigilance à avoir. Il conviendra, dans l'indication dans cette population, de maintenir une surveillance des transaminases, ce qui est déjà habituel chez les patients sains, mais il faudra très probablement faire un contrôle des transaminases à 1 et 3 mois pour vérifier qu'il n'y a pas d'ascension trop rapide.

Pour ce qui concerne les données en vie réelle, on dispose des données nord-américaines et canadiennes. La conclusion de ces données, c'est de dire plus le traitement est donné tôt, plus on espère que ses effets à long terme seront perceptibles, à la fois sur la croissance et sur le VEMS.

En conclusion, je suis tout en tout favorable à cette extension. C'est le premier traitement de fonds et je le répète, plus il sera donné tôt, mieux ça vaudra pour les bébés. On est sur une niche d'un patient par an en France avec l'espoir pour ces bébés d'être dans une médecine d'anticipation et non pas une médecine de réaction, avec la volonté d'anticiper la survenue de symptômes et d'événements pathogènes chez ces patients. On espère normaliser leur espérance de vie, c'est l'objectif des modificateurs de CFTR, mais il va nous falloir un certain nombre d'années avant de faire la démonstration de cette efficacité. L'impact sur la qualité de vie, il va falloir attendre des années et des années avant d'avoir des résultats dans ce champ.

Voilà ce que je voulais dire sur cette demande d'extension. Je suis disponible pour répondre aux questions.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Merci beaucoup. Sylvie Chevret.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- Vous insistez beaucoup sur le chlore sudoral, mais dans les données de cette étude, il n'y a qu'un seul enfant qui a des données à S24. Il y a une déperdition d'enfants au fur et à mesure du temps. Je me suis demandé si c'est un test difficile à faire. Quelles sont les valeurs normales ? Vous dites que c'est stable, mais c'est quoi la normalité ? C'est juste d'être inférieur à 60.

**M. HUET.**- Non, c'est inférieur à 30, la population normale est à 30 et ces bébés, la courbe que je vous ai montrée, c'est la décroissance, ce n'est pas le chiffre brut.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- Oui, je sais bien, mais dans le dossier, j'ai les données brutes, ils ne sont pas en dessous de 30. C'est ma question.

**M. le P<sup>r</sup> HUET.**- Là, moyenne est de 50 points et ils partent de 80, donc en moyenne, ils sont juste à 30 avec quelques bébés qui sont en dessous et quelques-uns qui sont tout juste au-dessus. On a vraiment des données très parcellaires.

**M<sup>me</sup> le P<sup>r</sup> CHEVRET, membre de la CT.**- Oui, mais les données montrent des moyennes au-delà de 30 (43, 35, 51). Ce n'est pas gênant ? Ce sont des valeurs moyennes, donc ça veut dire qu'il y a une partie des enfants qui a des valeurs beaucoup plus élevées. Il y en a qui ont plus de 60. Est-ce qu'il aurait été intéressant d'avoir la proportion d'enfants qui ont une valeur du chlorure sudorale inférieure à ou égale à 30, des valeurs normales ? Première question. Deuxième question, pourquoi c'est si difficile à faire puisque les enfants sont suivis sur les autres critères et sur le chlore, on ne l'a pas ?

**M. le P<sup>r</sup> HUET.**- Le test en tant que tel n'est pas complexe à faire, ça prend à peu près 20 minutes. Le problème, c'est que beaucoup de bébés ont trop peu de production de sueur, ce qui fait qu'à peu près 30 à 40 % des enfants, on ne réussit pas à recueillir suffisamment de

sueur pour faire le dosage. Cela explique un manque de données sur un certain nombre de nourrissons. La norme, c'est moins de 30. Dans la définition de la mucoviscidose, la barre est à 60, ce qui fait qu'il existe une zone grise entre 30 et 60 avec des patients pour lesquels on ne peut pas conclure à une mucoviscidose sur le simple argument des tests de la sueur. Le simple fait d'améliorer le flux de chlore, donc de diminuer le chlore dans la sueur, c'est un reflet indirect de ce qui se passe dans le mucus pulmonaire et digestif. Plus le test de la sueur est amélioré, plus on peut penser que la prévention de l'anomalie du mucus pulmonaire est maîtrisée. Ce sont des données très complexes à évaluer puisque le recueil du mucus pulmonaire, on n'est incapable de le faire sans être invasif, donc c'est vraiment un reflet indirect. Ça veut bien dire, effectivement, qu'un enfant à 50 n'a pas normalisé ses tests de la sueur, on est tout à fait d'accord avec ça.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Merci. Patrick Niaudet.

**M. le D<sup>r</sup> NIAUDET, membre de la CT.**- Merci. Un commentaire sur ce dernier point. Un point sur lequel vous avez beaucoup insisté, c'est le fait de donner des granulés à des nouveau-nés. On ne sait pas ce qui est vraiment absorbé. On pourrait se demander comment cela a été administré, à la cuillère, mélangé à du lait, au biberon. Je ne sais pas si on a des documents pour savoir comment cela a été administré. Cela pourrait expliquer les variations en termes de chlore sudoral dans la petite étude qui a été effectuée.

Une question concerne le fait que chez ces enfants, est-ce qu'on poursuit le traitement symptomatique ou est-ce qu'on commence le traitement symptomatique ? Cela peut aussi influencer sur les résultats.

Un autre commentaire concerne la posologie. Dans le document préparatoire, je ne vois pas du tout la posologie qui a été donnée aux enfants. Dans le document du laboratoire, j'observe qu'entre 1 et 2 mois, chez les enfants de plus de 3 kg., c'est un sachet de 13,4 mg granulés une fois par jour, ensuite deux fois par jour. C'est un peu surprenant dans la mesure où le médicament, en principe, est pris deux fois par jour. Or, aux États-Unis, il y a des sachets à 5,8 mg. Je ne comprends pas pourquoi le laboratoire qui a mis à disposition aux États-Unis des sachets à 5,8 mg ne le met pas à disposition en Europe.

Voilà les commentaires que je voulais faire.

**M. le P<sup>r</sup> HUET.**- Sur le premier commentaire sur la prise, 2 mm passent difficilement dans la tétine, ce qui fait que dans la plupart des situations, le médicament est donné à la cuillère avec du liquide. Les bébés doivent gérer avec la langue les granulés et être capables de les déglutir. On n'est pas dans la solution de déglutition classique réflexe du nourrisson d'un mois. Les mamans nous le disent bien, des granulés se retrouvent sur les lèvres, les gencives et restent collés bien après la prise du médicament. Vous avez tout à fait raison, cela explique probablement, pour une grande part, les variations. On sait très bien qu'une diminution de posologie, voire une absence de prise médicamenteuse rend immédiatement réversible le résultat du test de la sueur. On le dit très bien avec les plus grands, en particulier avec le KAFTRIO. 24 heures d'arrêt du médicament, on se retrouve dans la situation antérieure, il n'y a pas de raison que ce ne soit pas la même chose avec le KALYDECO. Oui, je suis complètement

d'accord sur la grande variabilité.

Sur le fait que le laboratoire n'ait pas fourni le 5,8 mg, c'est une énigme. On leur a posé directement la question. L'étude était essentiellement pharmacocinétique, mais elle n'a pas permis de mettre en évidence un plafond d'efficacité ou de toxicité. C'était essentiellement un seuil minimum. Je pense qu'ils ont fait un calcul probablement assez approximatif pour espérer avoir une fraction absorbée du médicament qui suffise à avoir un effet. Ils ont mis la barre sur cette nouvelle présentation européenne.

De toute façon, ils ont le traitement symptomatique associé. On fait une désescalade secondaire. Le but, au moment du dépistage, est d'être le plus efficace possible sur l'absorption intestinale, la croissance, les apports caloriques et le traitement pulmonaire. Ensuite, on personnalise le traitement en fonction de son efficacité. Cela va prendre plusieurs semaines, voire plusieurs mois, avant de pouvoir entrer dans une routine thérapeutique adaptée aux besoins du bébé. Initialement, ils ont la totale. Ensuite, on allège progressivement le traitement.

**M. le D<sup>r</sup> NIAUDET, membre de la CT.-** Merci pour ces commentaires. Ceci dit, cela n'explique pas pourquoi la forme à 5,8 mg est disponible aux USA et pas en Europe. On pourrait peut-être le demander au laboratoire dans l'avis qu'on va donner.

**M. le P<sup>r</sup> HUET.-** Le sachet 5,8, ils donnent deux sachets matin et soir aux États-Unis.

**M. le D<sup>r</sup> NIAUDET, membre de la CT.-** Ce n'est pas ce que j'ai vu dans les recommandations aux États-Unis. Entre 1 et 2 mois, c'est 5,8 toutes les 12 heures.

**M. le P<sup>r</sup> HUET.-** C'est ce qu'on retrouve dans le registre nord-américain. On ne le retrouve pas dans les indications, mais dans l'utilisation pratique au quotidien, la plupart des bébés, il y en a très peu, de ce que mes collègues m'ont dit, ils donnent deux sachets.

**M. le D<sup>r</sup> NIAUDET, membre de la CT.-** Ce n'est pas ce que j'ai lu.

**M. le P<sup>r</sup> HUET.-** Ce sont les recommandations du laboratoire.

**M. le P<sup>r</sup> COGNAT, Président.-** Merci. Est-ce qu'il y a d'autres questions ou commentaires ? *A priori* non. Frédéric, merci beaucoup pour ta présentation et pour tes réponses à nos questions.

**M. le P<sup>r</sup> HUET.-** J'ai juste une dernière remarque. On est dans une situation atypique puisqu'aux États-Unis, il y a 14 mutations, alors qu'en France, il n'y en a que 9 qui rentrent dans cette indication. On a de rares patients rares qui ont une mutation validée dans l'indication nord-américaine et pas dans l'indication européenne. C'est complexe de leur expliquer que, malheureusement, ils n'ont pas droit aux médicaments parce que l'AMM européenne ne valide pas l'indication sur cette mutation. Je sais par, des discussions de couloir, que plusieurs enfants en France – pas forcément à cet âge-là – ont le traitement alors qu'ils n'ont pas les mutations européennes, mais les mutations validées aux États-Unis.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- C'est possible.

**M. le P<sup>r</sup> HUET.**- C'est dommage de ne pas donner les mêmes indications de mutation.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Madame la cheffe de projet.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- On se posait la question sur la forme galénique, on se rend compte qu'elle n'est pas très adaptée pour ces patients. Il y aurait un patient par an concerné. Est-ce que vous sauriez nous dire quelle est l'urgence à traiter si tôt pour ce patient ? En d'autres termes, si ce patient n'arrive pas à être observant avec cette forme, est-ce que les conséquences cliniques sont importantes s'il attend d'être traité par d'autres formes galéniques quand il le pourra ?

**M. le P<sup>r</sup> HUET.**- On est dans le champ du préventif. Il est peu probable qu'on trouve une différence significative sur des critères cliniques très élaborés. Dans le champ du préventif, en les traitant en anténatal, on aurait un effet positif sur la fonction pancréatique. L'atteinte physiopathologique de la maladie existe dès la naissance et même en amont. Plus on traite tôt, plus on maîtrise cette atteinte, en particulier la fibrose pancréatique. Cela explique la volonté de vouloir traiter le plus tôt possible. Individuellement, au cas par cas, est-ce qu'il y a un retentissement ? Il est impossible de le dire aujourd'hui surtout avec une population aussi modeste quantitativement.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Merci beaucoup.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Albert.

**M. le D<sup>r</sup> TRINH DUC, membre de la CT.**- Merci. Peut-être que vous l'avez déjà dit, mais je ne l'ai pas bien retenu. La mutation RH117 qui ne rentre pas dans le cadre du remboursement, pour quelles raisons le laboratoire ne l'a pas mis ? Est-ce qu'il y a des raisons médicales ? Éventuellement, est-ce qu'il y a une perte de chance pour ces enfants s'ils ne bénéficient pas du traitement ?

**M. le P<sup>r</sup> HUET.**- La mutation RH117H a été retirée de la trousse de dépistage parce qu'on a pu faire la démonstration, il y a une dizaine d'années, qu'il s'agit d'un polymorphisme non pathogène dans l'immense majorité des cas. Il y avait un surtraitement, une sur-prise en charge des patients porteurs de la mutation RH117H. En 2012, cette mutation a été retirée de la trousse des 30 mutations les plus fréquentes, il n'y en a plus que 29. Les bébés RH117H ne sont plus dépistés parce qu'on considère qu'il n'y a pas de bénéfices pour eux à l'être. De ce fait, il n'y a pas d'indication à le proposer dans cette tranche d'âge puisque de toute façon, on n'a pas ces enfants par le biais du dépistage.

**M. le D<sup>r</sup> TRINH DUC, membre de la CT.**- Merci, c'est très clair.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Merci à toi. Frédéric, merci beaucoup pour ton topo et tes réponses à nos questions. Bonne journée.

**M. le P<sup>r</sup> HUET.**- Merci. Bonne journée également.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Patrick.

**M. le D<sup>r</sup> NIAUDET, membre de la CT.**- Je reviens sur les sachets à 5,8 mg. Je suis sûr que l'indication aux États-Unis, je pourrais envoyer le lien, est bien de 5,8 mg entre 1 et 2 mois, deux fois toutes les 12 heures. Je ne comprends pas pourquoi ils changent des États-Unis à l'Europe. Il faudrait des explications.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- On peut le mentionner dans l'avis.

**M. le D<sup>r</sup> NIAUDET, membre de la CT.**- Je vais vous envoyer le lien sur la posologie.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- J'ai une petite question sur les autres évaluations, j'en avait vu dans les 1 à 4 mois avec la mutation delta-F508.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Avec la mutation, c'est en association avec KAFTRIO. Je ne suis pas sûre que la tranche d'âge soit aussi basse pour KAFTRIO.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- C'était ma question, justement, ça peut être une forme d'alignement si on aligne après.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Il ne me semble pas que ce soit aussi bas. KAFTRIO, c'est deux ans.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Deux ans. Il n'y avait pas plus bas ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Non.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Il me semblait qu'on l'avait vu chez les plus petits que deux ans. D'accord. Donc, on n'avait rien en dessous de deux ans avec KAFTRIO ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- KAFTRIO, non.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- OK. Tu peux nous redire l'évaluation chez les plus de 4 mois avec KALYDECO ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- L'évaluation a toujours été un SMR important, une ASMR II dans la stratégie et un ISP.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Le Bureau proposait un alignement sur un SMR important et une ASMR II. Je vois très bien les fragilités, mais on ne pourra jamais répondre à la question. D'une part, parce que la population restera confidentielle et, d'autre part, on en restera à un effet principalement préventif pour lequel il y a des hypothèses et des certitudes qui ne seront pas validées. Je suis d'accord là-dessus. Pour autant, cela reste le principe de l'efficacité du traitement dans la tranche d'âge supérieure, notamment supérieure à 4 mois, ce qui n'est pas beaucoup plus vieux que 2 mois.

**M. le D<sup>r</sup> TRINH DUC, membre de la CT.**- Pierre, il ne faudrait pas faire un SMRI en miroir pour le R117H ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Oui, on peut faire un SMR en miroir. Un projet de FIT vous a été également envoyé, qui sera complété avec l'avis qu'on va rendre. Comme c'est un médicament d'exception, il y a une FIT.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- La R117H, je relis l'indication concernée, elle n'y est pas ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Dans l'AMM, elle y est.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Effectivement, s'il est dans l'AMM, il faut qu'on fasse un miroir. C'est la seule mutation qui soit dans l'AMM, mais pas dans l'indication ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Elle n'est pas prise en charge, c'est la seule de la R117H. La mutation R117H, ce n'est pas une classe III, c'est une classe ICV, c'est une mutation différente.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Si on mettait les classes plutôt que de citer les mutations, c'est peut-être plus logique de les grouper ? On fait un SMRI pour les classes non III ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Il y a seulement la mutation R117H.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- C'est la seule ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Oui.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Je dis ça au cas où on découvre d'autres mutations.

**M. le D<sup>r</sup> TRINH DUC, membre de la CT.** - Imagine que c'était comme ça pour les autres tranches d'âge. Il n'y a pas la R117 dans les autres tranches d'âge ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Non, le SMR est limité aux classes III.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Est-ce qu'on avait fait un miroir ou pas ? Je n'ai pas de souvenir qu'on avait fait un miroir.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Précédemment, on n'a pas fait de miroir. C'est un oubli, certainement.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Donc, on fera un miroir.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Rien n'empêche qu'on le fasse.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- OK. Charlotte ?

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Effectivement, il faut faire un miroir. Je voulais rappeler qu'un miroir, ne conduit pas forcément à un SMRI en miroir si vous estimez que le SMR est suffisant.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Mais le problème, c'est que pour décider du niveau de SMR, on est mal, je trouve, parce qu'on n'a pas de données.

**M. le D<sup>r</sup> TRINH DUC, membre de la CT.-** Il a apporté une réponse quand même.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Je suis mal à l'aise pour mettre un SMR et une ASMR sur ce qu'il a dit.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON, membre de la CT.-** Si j'ai bien compris, *a priori*, c'est considéré comme une mutation non pathogène ou je me trompe ou je n'ai pas compris ce qu'il a dit ?

**M. le D<sup>r</sup> TRINH DUC, membre de la CT.-** J'avais compris ça aussi.

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Oui, il n'y a pas de dépistage aussi.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Pour moi, elle est non pathogène.

**M. le D<sup>r</sup> BLONDON, membre de la CT.-** Il n'y a pas d'indication thérapeutique.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Oui, mais est-ce que ça justifie le SMR ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** C'est dans son AMM quand même.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** De toute façon, on n'aura jamais d'études si ce n'est pas pathogène. Ceci explique cela. On peut mettre un SMR.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Dans l'AMM, ce sont les classes III qui sont citées. C'est une classe III, 117H.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Justement, c'est une classe IV. C'est pour ça que j'aurais bien volontiers...

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Dans l'AMM, c'est classe III, c'est bien clair.

**M. le D<sup>r</sup> TRINH DUC, membre de la CT.-** Michel, cette diapositive n'est pas la bonne. Elle est montrée dans la première diapositive.

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Je vais la mettre.

**M. le P<sup>r</sup> CLANET, Vice-Président.-** Je regardais dans le Bureau. Il était marqué la même chose, classe III.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Effectivement. Moi aussi, j'en étais resté là.

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** L'indication de l'AMM, c'est monothérapie.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** Ce sont des classes III ?

**Une cheffe de projet pour la HAS.-** Non, « patient atteint de mucoviscidose porteur de mutation R117H ou de l'une des mutations ou défaut de mutation ».

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.-** On exclut la R117H puisqu'elle est dans l'AMM et qu'elle n'est

pas dans leur demande. On peut voter.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Vous votez dans l'indication revendiquée par le laboratoire et dans l'indication en miroir pour les R117H.

**M. le D<sup>r</sup> TRINH DUC, membre de la CT.**- On vote un alignement ou pas, c'est ça ?

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Oui.

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Oui, alignement pour l'indication revendiquée, un ISP, un SMR important et une ASMR II.

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

**M<sup>me</sup> MASIA, pour la HAS.**- Vous étiez 20 votants. Vous avez voté à l'unanimité pour l'alignement sur l'indication revendiquée et SA insuffisant en miroir.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Merci. Tu nous dis deux mots de la FIT ou tu nous as tout dit ? Je pense que tu as tout dit.

**Une cheffe de projet pour la HAS.**- Oui, la FIT reprend les éléments des avis. Il n'y a pas de particularité dans la FIT.

**M. le P<sup>r</sup> COCHAT, Président.**- Merci.

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