



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 27 août 2025

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

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO – mucoviscidose 2 ans et + (CT_AP-496) - VERTEX PHARMACEUTICALS
Examen – Extension d'indication – KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO – mucoviscidose 2 ans et + (CT-21403) - 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.

Seul l'avis

atoire

Examen – Post-AMM – Première demande – KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO – mucoviscidose 2 ans et + (CT_AP-496) - VERTEX PHARMACEUTICALS
Examen – Extension d’indication – KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO – mucoviscidose 2 ans et + (CT-21403) - VERTEX PHARMACEUTICALS

M. le Pr COCHAT, Président.- On va passer à KAFTRIO et l’on va faire rentrer Isabelle Durieu.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n’y a pas de déport. Dans le cadre de l’examen de cette spécialité, à titre exceptionnel, compte tenu de sa compétence particulière et de la recherche infructueuse à trouver d’autres spécialistes ayant moins de liens d’intérêt, la Commission a souhaité auditionner le professeur Durieu.

(M^{me} Durieu rejoint la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour, Isabelle. Merci de nous rejoindre pour l’évaluation de KAFTRIO-KALYDECO. Le dossier va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on aura l’audition de l’association de patients Vaincre la mucoviscidose, puis ta présentation. Je passe la parole à notre cheffe de projet.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Merci. Vous examinez aujourd’hui une extension d’indication et une demande d’accès précoce post-AMM pour la trithérapie KAFTRIO à base d’ivacaftor, tezacaftor et elexacaftor, qui s’utilise en association avec l’ivacaftor seul, KALYDECO. Ces deux médicaments s’administrent par voie orale, KAFTRIO le matin, KALYDECO le soir, sous forme de comprimés ou de comprimés à partir de l’âge de six ans, et en granulés en sachet pour adapter aux populations pédiatriques. Ces deux demandes font suite à un nouveau libellé de l’indication AMM de KAFTRIO, qui date du mois d’avril de cette année. Cette association est désormais indiquée chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de deux ans et plus, porteurs d’au moins une mutation autre qu’une mutation de classe 1 du gène CFTR. Il faut savoir que ces mutations de classe 1 ne répondent pas à la trithérapie. Donc, le libellé est désormais large.

Auparavant, le libellé était restreint aux patients porteurs d’au moins une mutation F508del du gène CFTR, qui sont les mutations les plus fréquentes, environ 80 % des patients. La toute première AMM de KAFTRIO datait du mois d’août 2020. Et, aujourd’hui, l’extension d’indication de l’AMM correspond à l’inclusion, dans l’indication, de l’ensemble des mutations rares qui ne sont pas des mutations F508del et qui sont très nombreuses, plus de 3 000 mutations selon le laboratoire.

Du côté des accès dérogatoires, cette indication chez les patients non F508del avait fait l’objet d’un cadre de prescription compassionnelle, à partir du mois de mai 2022, avec des indications qui ont évolué au fil du temps. Un accès précoce pré-AMM a été octroyé par la Commission et le Collège de la HAS, en date du 7 septembre 2023, dans une indication que vous avez sous les yeux. Il s’agissait des patients atteints de mucoviscidose, âgés de plus de six ans, qui ne sont pas porteurs d’une mutation F508del et porteurs d’une mutation qui répond à la

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO – mucoviscidose 2 ans et + (CT_AP-496) - VERTEX PHARMACEUTICALS
 Examen – Extension d’indication – KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO – mucoviscidose 2 ans et + (CT-21403) - VERTEX PHARMACEUTICALS

trithérapie sur la base de données in vitro disponible. Et le RCP pré-AMM, établi par l'ANSM, listait 177 mutations non F508del, qui répondaient à cette trithérapie.

Aujourd'hui, comme l'indication AMM est plus large, le laboratoire a déposé une demande d'accès précoce post-AMM puisqu'effectivement, désormais, on peut utiliser KAFTRIO dès l'âge de deux ans. Et la liste des mutations est beaucoup plus large, puisque le RCP de l'AMM mentionne une liste de 506 mutations. Donc, l'AP post-AMM sollicité inclut le libellé de l'AP pré-AMM, qui a été octroyé par la Commission en 2023. Les revendications du laboratoire pour le droit commun sont un SMR important. Il demande deux niveaux d'ASMR, une ASMR majeure de niveau I chez les patients qui ne sont pas porteurs d'une mutation F508del et qui ne sont pas non plus porteurs d'une mutation qui répond à l'ivacaftor seul, puisqu'effectivement, l'ivacaftor permet de traiter des patients qui portent l'une des mutations présentées. Cela ne concerne que 9 mutations. Par ailleurs, le laboratoire demande une ASMR III chez les patients qui répondent à l'ivacaftor seul, KALYDECO. Il demande un intérêt de santé publique et il demande d'être positionné en traitement de fond de première intention à prescrire d'emblée.

Je vous rappelle brièvement les évaluations précédentes de la Commission. On était chez les patients porteurs de mutations F508del. L'AMM initiale datait du mois d'août 2020. La Commission avait rendu un avis en novembre 2020. On était chez les patients âgés de plus de 12 ans, soit homozygotes pour la mutation ou hétérozygotes et porteurs d'une mutation à fonction minimale. La Commission avait octroyé une ASMR II dans la prise en charge sur la base d'une étude très robuste, démonstrative avec une quantité d'effets importante et, notamment, des données de qualité de vie qui avaient pu être prises en compte. Ensuite, il y avait une extension chez les patients hétérozygotes et porteurs d'une mutations dites gating ou d'une mutation à fonction résiduelle. En octobre 2021, la Commission avait octroyé une ASMR IV versus les comparateurs qui étaient l'ivacaftor ou l'association ivacaftor-tezacaftor, Symkevi. Ensuite, il y avait eu des extensions dans les tranches d'âge plus petites, 6-11 ans et 2-6 ans. Pour votre information, le laboratoire a déposé une demande de réévaluation dans toutes ces indications qui sont en cours d'évaluation, que vous verrez prochainement, puisque la Commission avait demandé une étude post-inscription. Vous verrez donc prochainement ce dossier.

Il existe un comparateur cliniquement pertinent, KALYDECO, en monothérapie, qui ne couvre que neuf mutations. KALYDECO avait fait l'objet d'avis en 2012, avec des extensions successives. Mais tous ces avis avaient rendu une ASMR II à KALYDECO.

Dans les mutations non F508del, le laboratoire a versé une étude versus placebo, une étude 124, que la Commission a vue lors du renouvellement de l'accès précoce pré-AMM, en 2024. Le laboratoire, dans le cadre du renouvellement, avait versé cette étude. Elle est donc intégrée à l'avis de renouvellement de l'accès précoce pré-AMM. Il s'agit d'une étude de phase III versus placebo, randomisée dans un rapport 2/1 trithérapie-placebo, en double aveugle, qui inclut 307 patients qui étaient porteurs de mutations non F508-DEL parmi une liste de 18 mutations.

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO – mucoviscidose 2 ans et + (CT_AP-496) - VERTEX PHARMACEUTICALS
Examen – Extension d'indication – KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO – mucoviscidose 2 ans et + (CT-21403) - VERTEX PHARMACEUTICALS

Mais ces patients n'étaient pas porteurs de l'une des mutations qui sont couvertes par KALYDECO seul. Le critère de jugement principal était la variation absolue du VEMS, mesurée à 24 semaines, avec une différence moyenne de plus de 9,2 points par rapport au placebo, avec la trithérapie. Et il y avait une série de critères de jugement secondaires hiérarchisés, qui incluaient également la qualité de vie, qui ont tous été significatifs en faveur de la trithérapie.

Concernant la tolérance, il y a une étude d'extension, qui inclut 297 patients, avec un suivi d'une exposition moyenne de 60 mois, qui montre des effets indésirables déjà connus avec la trithérapie, à savoir une élévation des transaminases et des cas de rash cutané.

Dans les données disponibles, on a cette étude d'extension, pour laquelle on dispose d'une analyse intermédiaire à 48 semaines, qui montre un maintien de l'efficacité qui a été observé à 24 semaines. Il y a, également, des données d'utilisation en vie réelle issues d'analyses de registre aux États-Unis. Et le laboratoire a aussi fourni différents documents, notamment, le rapport de synthèse de l'accès précoce pré-AMM et des publications dans le cadre de l'utilisation dans un cadre dérogatoire en France. Il y a également des publications chez des patients porteurs d'au moins une mutation N1303K, qui montrent une divergence de résultats entre le VEMS et le taux de chlorure chez ces patients. Le VEMS s'améliore, mais pas le taux de chlorure pour ce type de mutations. À noter qu'il n'y a pas de données cliniques portant spécifiquement sur les patients âgés de deux ans à moins de six ans et porteurs d'une mutation non F508DEL. L'agence européenne a considéré que l'on pouvait extrapoler les résultats observés dans l'étude 124 à cette tranche d'âge. Par ailleurs, dans les mutations F508DEL, KAFTRIO a été évalué. On dispose de données pour les patients de cette tranche d'âge qui portent une mutation F508DEL. Le plan de développement prévoit une étude, qui est en cours, qui évalue la trithérapie chez des patients plus jeunes, dès l'âge d'un an. Je vais laisser la parole à l'association de patients pour son audition.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, absolument. Nous allons les faire rentrer.

(M^{me} Chansard et M. Nouvel pour l'association Vaincre la mucoviscidose rejoignent la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Monsieur Nouvel. Bonjour Madame Chansard. Merci de nous répondre pour cette évaluation de l'association KAFTRIO KALYDECO. Le dossier nous a été présenté par notre cheffe de projet. Et avant d'écouter notre expert, on aimerait bien avoir votre point de vue. La parole est à vous, pour cinq minutes à peu près, et l'on vous posera peut-être des questions ensuite.

M. NOUVEL.- L'association a 60 ans et, clairement, l'une de ses missions est d'arriver à trouver des thérapies qui permettent de guérir de la maladie. En ce sens, nous sommes vraiment dirigés vers l'accélération de la mise sur le marché des médicaments. Et il est important que vous le sachiez, peut-être ne le savez-vous pas, nous finançons beaucoup d'études dans la mucoviscidose, environ 4 à 5 millions d'euros sont consacrés chaque année au financement des études, qui sont importantes dans le cas qui nous intéresse de KAFTRIO KALYDECO, parce

que tout un travail a été mené, avec l'ANSM, la HAS, dans le cadre de prescriptions compassionnelles et l'on s'appuie sur des données objectives pour pouvoir évaluer l'efficacité des médicaments en vraie vie. Donc, c'est vraiment cela qui est important et je vais laisser la parole à Audrey Chansard, qui est la présidente de l'association, pour vous dire quelle importance KAFTRIO peut revêtir pour les patients dans le champ d'indications visé.

M^{me} CHANSARD.- Merci Thierry. Je m'appelle Audrey Chansard, je suis patiente atteinte de mucoviscidose, j'ai 36 ans. J'ai, moi aussi, bénéficié de la révolution thérapeutique qu'a été KAFTRIO. D'ailleurs, il a obtenu un ASMR II, ce qui montre la révolution que cela a été pour nous, des patients atteints de mucoviscidose. Avec, surtout, une amélioration, bien sûr, de la fonction pulmonaire et de la fonction ORL. Assez peu d'impact sur les aspects digestifs de la maladie. Mais, vraiment, une amélioration de la qualité de vie des patients. Beaucoup de patients adultes qui retournent à l'emploi, par exemple.

L'association a financé des études en vraie vie, qui ont confirmé, notamment, l'efficacité et la sécurité des médicaments pendant les essais cliniques, mais pas que. Également, en dehors des essais cliniques avec des études de vie réelle. Il y a un point de vigilance, pour les enfants et pour les adultes. KAFTRIO n'arrive pas sans effet secondaire, comme la plupart des médicaments, d'ailleurs. On a remarqué, pendant les études en vraie vie, qu'il y avait des effets neuropsychiatriques de KAFTRIO. Cela est, en général, bien connu des pneumologues dans les services adultes, mais aussi des pédiatres dans les services pédiatriques. Il y a un suivi médical assez lourd là-dessus. En tout cas, un point d'attention à vérifier.

Aujourd'hui, KAFTRIO n'est pas prescrit, normalement, il ne devrait pas fonctionner sur les patients qui ont ce que l'on appelle deux mutations de classe 1, qui ne produisent pas de protéines CFTR, sur lesquelles KAFTRIO pourrait agir. Mais il faut faire attention parce que la classification des mutations de CFTR a été réalisée il y a, quand même, assez longtemps, maintenant, et cette classification est en cours d'ajustement. Aujourd'hui, on se rend compte que, peut-être, certaines mutations de classe 1 pourraient quand même produire un peu de protéines et, finalement, produire des effets à KAFTRIO.

Aujourd'hui, la population concernée, c'est environ une centaine de patients en France. Même si on ne sait pas si les 100 patients auront des traitements, dans le sens où certains parents, parfois, sont un peu réfractaires à commencer des traitements avec des effets secondaires, alors que certains patients n'ont pas encore vraiment de problèmes respiratoires. Mais l'on sait que plus l'on commence KAFTRIO jeune, moins l'on développe de complications plus tard. Il y a pas mal d'études qui ont montré que, dès la naissance, si l'on regarde des radios, il y a déjà des problèmes pulmonaires sous-jacents. Donc, vraiment, le plus important est de commencer le plus tôt possible pour éviter la dégradation de la fonction respiratoire.

On sait aussi qu'en France, on a eu un CPC, un programme compassionnel, qui a permis à plus de 600 malades, notamment, des malades adultes, de tester le médicament parce qu'ils n'avaient pas de mutation F508del. À l'étranger, ils ont appelé cela le French Compassionate

Program. On s'est aperçu que, finalement, 50 % des patients qui avaient pu tester ce médicament suivent au long cours, et dans les mêmes conditions d'efficacité et de sévérité, le médicament, ce qui a permis de faire évoluer le label de l'Agence européenne du médicament. Les patients (*inaudible 01 :02 :56 enregistrement 4*) en mai dernier, pour, vraiment, permettre un accès à tous les patients européens, pour les patients qui n'ont pas de mutation de classe 1. Il est vrai que le programme compassionnel français, qui avait été financé, notamment par Vaincre la Mucoviscidose, a permis d'étendre l'accès à environ 4 000 patients supplémentaires dans l'Union européenne. Votre experte, Isabelle Durieu, saura vous en parler autant que moi. Il est très important que les patients puissent avoir accès à ce traitement révolutionnaire le plus tôt possible.

M. le Pr COCHAT, Président. - Très bien.

M. NOUVEL. - Si je peux me permettre de rajouter une chose. Je voudrais vous dire que l'on a tendance à décrier la France, mais, en l'occurrence, la France a vraiment été à la hauteur, un, des attentes des malades, mais elle est un leader sur ce domaine-là. Et l'on a eu beaucoup de contacts avec nos homologues, et je suis président de l'association européenne de patients, fédération d'associations parents, pour essayer de mettre en place de tels programmes dans leurs pays avant que l'AMM soit étendue aux populations non F508del. Et, vraiment, je donne un coup de chapeau à l'ANSM et à la HAS, parce que je sais que cela a été travaillé étroitement. Et cela confirme, vraiment, que l'on peut faire des choses qui ont un vrai impact favorable, un, pour la population française, mais, au-delà, pour l'ensemble de la population atteinte de mucoviscidose en Europe. C'est un fait vraiment mérité.

Et, comme l'a dit Audrey, ce médicament est un peu un game changer. Il ne règle pas tout. On ne guérit pas la maladie. Mais, clairement, il offre des trajectoires de vies totalement différentes, même pour des gens qui avaient des fonctions pulmonaires dégradées. Et l'on peut espérer que ceux qui vont l'avoir dès le plus jeune âge, dès deux ans, n'auront pas du tout la même vie que leurs aînés.

Et, pour la population précisément, qui n'était pas prévue initialement, ce que l'on appelle la population non F508 del, dans le champ de l'indication de KAFTRIO, c'était une chance. Du moins, pas une chance, en tout cas, ils avaient déjà vu un train passer en gare sans s'arrêter. Là, ils ont vu un train s'arrêter de nouveau. Je pense, évidemment, à ceux qui ne sont pas concernés par cette extension d'indication. Mais, clairement, cela change la donne. Et les témoignages que l'on peut recueillir de ceux qui ont eu KAFTRIO, même dès l'âge de six ans, puisque l'on a étendu à partir de six ans, cela a, clairement, changé les choses pour leur enfant. Pour les proches aussi, avec une charge mentale et aussi une charge en soi qui s'est réduite. Et donc, c'est l'espoir des témoignages que l'on a eus, quelques témoignages de parents de jeunes enfants de deux à cinq ans, qui attendent aussi.

Même si, comme on l'a dit, il faut être particulièrement vigilant sur cette population très jeune, de deux à cinq ans. Je ne vais rien vous apprendre en disant qu'à cet âge-là, un enfant

n'est pas du tout un adulte en miniature. Et donc, qu'il faut être particulièrement vigilant. On a déjà eu quelques indicateurs qui se sont un peu colorés d'orange, parfois de rouge, sur l'aspect neuropsychiatrique. D'où l'importance de suivre en vraie vie. En tout cas, c'est la volonté de l'association de suivre en vraie vie, parce que l'association gère le registre français de la mucoviscidose, l'ensemble de la population qui va bénéficier de KAFTRIO. On a, quand même, désormais, des données robustes sur presque quatre ans de suivi de ces patients sous KAFTRIO. Et c'est important aussi en termes de recherche.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. En tout cas, on vous retourne le compliment parce que l'on sait très bien aussi que l'association a joué énormément dans l'accès au médicament aux patients. Et l'on ne peut que vous en être reconnaissant. Sylvie ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Je voulais juste poser une question sur comment on explique que l'effet soit surtout respiratoire plutôt que digestif.

M^{me} CHANSARD.- Je pense que le problème du digestif dans la mucoviscidose est que l'on ne sait pas vraiment quel est le problème, en réalité. Pendant longtemps, on s'est concentré et la recherche s'est concentrée sur les problèmes pulmonaires parce que les patients décèdent principalement de problèmes pulmonaires. On sait que les patients, la plupart d'entre nous avons une insuffisance pancréatique, avec des problèmes de digestion des matières grasses, mais aussi apparition de diabète chez pas mal de patients. Mais pourquoi ? On ne sait pas vraiment.

On sait qu'il peut y avoir du mucus qui stagne dans le pancréas. Mais on estime que les patients, dès la naissance, dès la grossesse même, puisque certains naissent avec des iléus méconiaux, ont des problèmes vraiment fonctionnels, digestifs. Il y a aussi le fait que l'on prend beaucoup d'antibiotiques quand on a la mucoviscidose, avec pas mal de cures, de perfusions, de hautes doses d'antibiotiques qui pourraient complètement perturber le microbiote intestinal et cela ne se refait pas si facilement que cela.

Donc, pour l'instant, on est encore en attente d'un vrai traitement au niveau digestif qui pourrait vraiment changer la donne. Mais je mettrais un petit bémol là-dessus. Quand on a la mucoviscidose, normalement, on est très maigre. Avec KAFTRIO, on a vu des patients qui retrouvaient une santé, en termes de poids assez impressionnante. On sait qu'il y a une augmentation du poids après KAFTRIO. Voire on a eu quelques rares patients qui atteignaient même l'obésité, ce que l'on n'avait jamais vu avant dans le cas de la mucoviscidose. Donc, il y a quand même des petits signes que cela pourrait fonctionner au niveau digestif. En tout cas, il y a une amélioration du statut pondéral. Mais cela ne règle pas tout, pour le moment.

M. NOUVEL.- Je rejoins tout à fait ce que dit Audrey, mais deux choses en complément. Au-delà de cela, on ne sait pas vraiment quel rôle joue la protéine CFTR, dans les différents organes. La question que l'on se pose, par rapport aux troubles neuropsy, est-ce l'activation

de cette protéine CFTR au niveau cérébral qui est en cause ? Peut-être, on ne sait pas. C'est quand même un élément...

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- C'était ma deuxième question. Vous avez évoqué des troubles neuropsychiatriques. Ce sont des dépressions, c'est cela ? Ce sont des idées suicidaires ?

M. NOUVEL.- Cela va du trouble du comportement, trouble du sommeil, jusqu'à idées suicidaires.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Parce que ce n'est pas rapporté dans les articles sur l'essai que j'ai lus. Est-ce rare ? Arrivez-vous à le quantifier ?

M. NOUVEL.- C'est en fonction du degré. Plus l'importance du syndrome est grande, moins il est fréquent. La gravité des idées suicidaires est, quand même, beaucoup plus rare. En revanche, troubles du sommeil, c'est quelque chose que l'on retrouve, je parle dans l'ensemble de la population, enfants et adultes, on les trouve. Et on les trouve chez l'enfant de deux à cinq ans, de manière significative à l'initiation pendant trois mois. Et cela a tendance à s'estomper au fil du temps, mais c'est quand même présent. Donc, c'est, quand même, quelque chose d'important. Cela fait partie des points. C'est pour cela que nous disons, ce sont des nouveaux traitements que l'on prend tous les jours et à vie, et donc qu'il est important de suivre au long cours ces traitements. C'est l'association qui finance ces études-là parce que c'est un enjeu de santé publique majeur. Si les pouvoirs publics voulaient le financer, cela ne me dérangerait pas. Mais il se trouve que, pour nous, il est fondamental de bien surveiller cela.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT. Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- OK. Merci. Thierry, rapidement ?

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Oui, juste une question très courte. Il a été mentionné, dans la présentation du SEM, une augmentation de transaminases, à un moment donné. Pour rebondir sur votre point de traitement au long cours, ces augmentations de transaminases, qui peuvent être amenées à se maintenir sur le temps long, posent-elles des difficultés particulières ? Et comment sont-elles gérées ?

M^{me} CHANSARD.- Cela avait déjà été rapporté chez les adultes. C'est normalement à l'initiation du traitement qui est un peu dur pour le foie. Donc, on est surveillé, normalement, à l'initiation, avec des prises de sang régulières pour surveiller l'activité du foie. Chez certains patients, quand cela devient trop grave, on arrête le traitement pendant quelque temps et on réessaye. Et, en général, la plupart du temps, quand il y a une deuxième réintroduction au traitement, il n'y a pas de souci. Mais il est vrai que c'est un effet secondaire, qui n'est pas très courant, mais c'est quand même un petit peu courant. Quelques patients n'ont pas pu redémarrer KAFTRIO à cause de cela. On ne sait pas exactement pourquoi, d'ailleurs, pour

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO – mucoviscidose 2 ans et + (CT_AP-496) - VERTEX PHARMACEUTICALS
Examen – Extension d'indication – KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO – mucoviscidose 2 ans et + (CT-21403) - VERTEX PHARMACEUTICALS

l'instant. Mais c'est un effet secondaire qui existe et qui est bien surveillé, normalement, par les centres de soins.

M. le Dr FACON, membre de la CT.- Merci.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Je suis désolé, je dois interrompre pour la discussion avec l'association. En tout cas, je vous remercie beaucoup tous les deux pour votre présentation et vos réponses à nos nombreuses questions. Merci et bonne journée. Au revoir.

M. NOUVEL.- Merci à vous. Au revoir.

M^{me} CHANSARD.- Merci. Au revoir.

(M^{me} Chansard et M. Nouvel pour l'association Vaincre la mucoviscidose quittent la séance.)

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

M^{me} le Professeur DURIEU.- Bonjour à tous. Tout d'abord, merci de m'accueillir à nouveau. Je ne suis pas sûre que tout soit indispensable, parce que beaucoup de choses ont été dites. Je peux faire, si vous voulez bien, a capella et répondre à vos questions, parce que je crois que l'essentiel des messages a déjà été porté par les différents rapporteurs et les représentants de l'association.

M. le Pr COCHAT, Président.- Pas de problème.

M^{me} le Professeur DURIEU.- Je voudrais simplement dire qu'effectivement, comme Audrey Chansard vous l'a dit, c'est tout de même un changement, une révolution majeure dans la prise en charge de la maladie. Pour quelqu'un comme moi qui ai commencé, maintenant, depuis 1992, c'est un événement qui transforme la vie des malades et la vie professionnelle des docteurs qui s'occupent de ces malades. C'est bien un traitement. On a évoqué, à un moment, une guérison, ce n'est clairement pas une guérison. Les malades, dès qu'ils arrêtent leur traitement quelques jours, voient réapparaître leurs symptômes. Donc, c'est vraiment un traitement suspensif. Cela reste quelque chose dont il faut se souvenir.

Grâce aux essais cliniques que vous connaissez bien, mais aussi aux registres de la mucoviscidose, en France, mais, globalement, dans la plupart des pays occidentaux, États-Unis, Canada, Royaume-Uni, etc., on a la chance de bénéficier de registres de suivi depuis très longtemps. Ce qui fait que nous avons des outils de mesure d'impact sur l'état clinique, à l'échelle populationnelle et sur la survie, qui sont extrêmement utiles. Et l'on voit, déjà, sur la survie, l'impact de ces traitements. On voit déjà, sur l'état respiratoire, l'impact de ces traitements. Pour vous donner brièvement des valeurs, dans le registre nord-américain, on est à plus de 90 % des patients, à l'âge de 18 ans, avec une fonction respiratoire normale ou très peu altérée. C'est un marqueur de pronostic bien connu. L'autre marqueur est l'effondrement des recours à la transplantation pulmonaire, que ce soit en France ou aux

États-Unis. On était à une centaine de greffes annuelles en France, on en a, à peine, une dizaine aujourd'hui. Donc, ce sont des marqueurs très forts. Et je pourrais citer les grossesses, etc. Et ce, alors même que l'on a traité des gens à des âges de plus en plus précoces, mais, tout de même, initialement, à 12 ans et plus. C'est-à-dire des patients, pour ceux que je connais et que je vois, qui étaient déjà symptomatiques, avec des lésions pulmonaires constituées.

Et tout l'enjeu, aujourd'hui, est de dire, on a déjà changé le pronostic de la maladie, change-t-on un peu l'expression phénotypique ? Peut-on aller encore plus loin, en changeant totalement le profil de cette maladie, en traitant précocement des enfants qui n'ont pas ou peu de lésions pulmonaires encore constituées ? Puisque, contrairement à l'attaque pancréatique, qui peut être très précoce, même si l'on commence à voir des résolutions grâce aux traitements par les modulateurs très précocement, je pense à avant deux ans, des restaurations de la fonction pancréatique, va-t-on, peut-être, voir quasiment disparaître l'atteinte pulmonaire ? Retarder ou disparaître les colonisations bronchiques ? On observe, déjà, un recul très important de l'apparition des germes. Comme le pyocyanique, qui arrivait entre dix et quatorze ans. À présent, la proportion de maladies colonisées ne cesse de diminuer ou d'arriver beaucoup plus tard.

Donc, c'est vraiment le but de changer le profil de la maladie en prévenant la constitution des lésions pulmonaires. Et l'on commence à avoir des données là-dessus, avec les modulateurs disponibles. Sur des biomarqueurs qui sont les données de scanner low dose chez le petit, sur la clairance, des études de clairance mucociliaire, de mesures de l'index de clairance pulmonaire et la microbiologie qui se modifie. Voilà un peu les éléments qui encouragent à aller dans ce sens.

Et ce, d'autant que c'est en continuité avec les dossiers que vous aviez eu l'amabilité de me confier, à l'été 2023. C'est en continuité, à la fois, avec l'accès précoce des non F508del, de six ans et plus, dont on avait discuté à l'époque, et de l'accès précoce 2-5 ans des enfants porteurs d'au moins une mutation, qui a permis d'avoir un recul sur la tolérance de ce traitement, avec les réserves que l'on a exprimées, qui sont réelles. Et vous avez l'article d'Isabelle Sermet, qui travaille chez les tout-petits, qui montre la fréquence des troubles du sommeil, des troubles de l'attention chez les enfants jeunes. Donc cela reste un sujet à surveiller de près, je pense, avec un suivi à long terme des troubles neuropsychiques chez l'enfant. Chez l'adulte, on décrit aussi de l'anxiété et de la dépression, des idées suicidaires, cela a été dit, cela a été exceptionnel, mais cela existe. Chez l'adulte, c'est plus compliqué à analyser parce que l'on a, quand même, des patients qui voient leur vie bouleversée pour plein de raisons. Qui ont, parfois, finalement, quitté un équilibre social ou familial qui était constitué, voire qui ont des renoncements professionnels, qui découvrent que, maintenant, ils n'ont pas fait suffisamment de projets. Il y a énormément de facteurs confondants chez l'adulte. Alors que, chez le petit, évidemment, il est plus percutant de voir ces troubles neuropsychiques.

Donc, la logique me paraît, évidemment, d'aller vers la vaccination précoce. Là où je trouve la question difficile, j'anticipe, peut-être, je ne sais pas, c'est aujourd'hui, ivacaftor est utilisable dès l'âge d'un mois, pour les patients qui sont porteurs d'une des neuf mutations répondeuses, faut-il changer ces enfants pour KAFTRIO à l'âge de deux ans ou pas ? C'est une question qui me paraît très difficile. Parce que le bénéfice d'ivacaftor au long cours est connu. Sa tolérance est connue. Un papier est sorti, en 2024, dans le BMJ, qui montre la très bonne tolérance de ce traitement et le maintien du bénéfice, avec un recul de huit ans, maintenant, dans le registre nord-américain. Ce sont des données du registre nord-américain. Donc, ce sujet-là me paraît plus délicat, compte tenu de la vigilance que l'on a sur les troubles neuropsychiques sous KAFTRIO-KALYDECO chez le petit.

M. le Pr COCHAT, Président. - Merci bien. Hugues ?

M. le Dr BLONDON, membre de la CT. - Bonjour. Merci pour votre présentation. J'ai deux questions. La première, un rappel sans doute pour ma gouverne, qu'est-ce qui avait motivé, sur le plan théorique, le fait qu'initialement, le traitement ait été réservé aux délétions F508 et pas aux autres types de mutations ? C'est ma première question.

Et ma deuxième question, maintenant que l'on commence à avoir un recul de plusieurs années sur ce traitement, y a-t-il des pertes d'efficacité avec la poursuite du traitement ? Merci.

M^{me} le Professeur DURIEU. - Sur la première question concernant l'utilisation chez les patients delta F508. Il y a la réponse in vitro et les essais cliniques. D'abord, c'est la mutation très largement la plus fréquente, avec pour le profil homozygote delta F508, qui représente en France un peu plus de 40 % des malades, les formes que l'on appelle classiques, c'est-à-dire très complètes, révélation précoce, formes relativement sévères, rapides, de façon quasiment constante. Donc, en termes d'évaluation clinique, les homozygotes delta F508 et les hétérozygotes delta F508 sont ceux qui couvrent 80 % de la population et pour lesquels les essais cliniques sont logiques à développer.

Concernant le versant plus physio-pathologique, on sait qu'avec delta F508, qu'elle soit à l'état homozygote ou hétérozygote, on a une production protéique. C'est un gène qui préserve la production protéique. Simplement, celle-ci est dégradée en intracellulaire et, par conséquent, n'arrive pas à la membrane. L'efficacité des modulateurs nécessite qu'il y ait une production protéique. Ou, au moins, qu'il y ait une production. Et avec la trithérapie, on a, à la fois, le fait que l'on inhibe la destruction cellulaire et que l'on potentialise son expression à la membrane. Avec ivacaftor, on ne s'adresse qu'à des mutations pour lesquelles la protéine est présente à la membrane, mais elle n'est pas fonctionnelle ou peu fonctionnelle. On n'a donc pas un correcteur, mais seulement un potentiateur qui restaure la protéine. Donc, il faut que l'on ait un peu de protéine et c'est pour cela qu'il reste un groupe de mutations pour lequel, aujourd'hui, on sait, soit par des données in vitro, soit grâce au cadre de prescription compassionnelle français, par des données cliniques, que l'apport de la trithérapie n'apporte

aucune modification parce qu'ils n'ont pas de protéine. C'est le cas des codons stop G542X, par exemple, à l'état homozygote.

Certaines mutations ont été étudiées in vitro, pas toutes évidemment, compte tenu de leur nombre. Et c'est pour cette raison que le cadre compassionnel français a été très intéressant parce qu'il a permis de montrer un bénéfice clinique, y compris sur des biomarqueurs fonction CFTR, par exemple, par le test sudoral. Y compris pour des mutations que la FDA, initialement, n'avait pas retenues par des données in vitro. Donc, cela est quand même très intéressant. Voilà pour résumer, un petit peu, les raisons, d'une part physiopathologique et d'autre part, de masse critique de malades, qui expliquent que l'on ait commencé par delta-F, homozygote puis hétérozygote.

Et l'autre question, excusez-moi, j'ai oublié.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'était sur la perte d'efficacité avec le temps.

M^{me} le Professeur DURIEU.- Les études de suivi au long cours, les plus longues, c'est avec ivacaftor, évidemment, puisqu'on l'a depuis 2012. Et comme je vous le disais, on a une étude de 2024, qui montre une préservation de l'effet à huit ans. Avec KAFTRIO-KALYDECO, on a des études, déjà, de registre nord-américain, qui doivent arriver, à mon avis, à pratiquement quatre ans, pour les premiers essais. Les essais cliniques ont eu de longues périodes de suivi post en ouvert. Les essais Vertex ont pu aller jusqu'à 96 semaines, pour certains. Avec une préservation de l'effet sur la fonction respiratoire et l'état nutritionnel. Et sur la baisse du nombre d'exacerbations, clairement.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci. Isabelle, j'ai une dernière toute petite question. Comment expliques-tu que dans la mutation R1303, on n'ait pas de modification significative de la concentration de chlore et que l'on ait, malgré tout, une amélioration très significative du VEMS ? Je ne comprends pas bien la physiologie de l'amélioration.

M^{me} le Professeur DURIEU.- Je ne pourrais pas répondre à cette question, clairement. Peut-être Isabelle Sermet aurait-elle des pistes. C'est l'une des rares mutations qui, effectivement, est discordante et qui a pu être rattrapée grâce au CPC, justement. Quand tu dis très significative du VEMS, je nuancerais peut-être. C'est une amélioration significative. Les patients répondent, alors même que leur cœur sudoral ne répond pas. Il faut imaginer, je pense, que la fonction de CFTR va très au-delà du seul canal ionique. Et que, probablement, il y a d'autres voies d'action qui existent. On sait qu'il régule aussi d'autres canaux. On sait qu'il a un impact très important sur les phénomènes inflammatoires, immunité innée de l'épithélium, qui doivent passer par d'autres voies que l'échange ionique et le canal chlore.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est ce qu'il me semble aussi. OK. Très bien. Merci beaucoup, Isabelle, pour ta présentation et tes réponses à nos questions. Merci et bonne fin de journée. Au revoir ;

M^{me} le Professeur DURIEU.- Au revoir à tous. Merci.

(M^{me} Durieu quitte la séance.)

M. le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ? OK. Dans ce cas, je vous propose que l'on passe au vote. On a, à la fois, l'AP et l'extension d'indication. Pour l'extension d'indication, on voulait vous proposer une certaine forme d'alignement, mais pas vraiment. Peut-on réafficher l'évaluation pour les autres tranches d'âge ?

Une cheffe de projet pour la HAS.- On est dans les mutations F508del, les 80 % des mutations les plus fréquentes. Ce sont les évaluations précédentes de cette association en trithérapie. Donc, initialement, chez des patients âgés de plus de 12 ans qui étaient homozygote pour la mutation ou hétérozygote et porteur d'une mutation à fonction minimale. On avait une étude très robuste, très démonstrative, qui avait conduit à une ASMR II. Chez les patients âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes avec d'autres types de mutations ayant ou fonctions résiduelles, on avait une ASMR IV versus des comparateurs qui avaient eu, eux-mêmes, une ASMR, en octobre 2021. Ensuite, dans les tranches d'âge plus petites, cela s'était aligné.

M. le Pr COCHAT, Président.- C'est cela. Donc, dans cette tranche d'âge, on n'a pas de comparateur.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il y a KALYDECO. Dans les non F508del, il y a KALYDECO, qui ne couvre que neuf mutations.

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est cela. Donc, ce n'est pas vraiment un comparateur, un comparateur sur la totalité de l'essai.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Non, c'est une frange minimale de ces mutations pour lesquelles il existe KALYDECO.

M. le Pr COCHAT, Président.- Ce que l'on voulait, c'était quand même vous proposer un vote global, sans redécouper et que l'on aligne, un petit peu, sur ce qui a été fait lorsque la mutation des F508 est présente. Et l'on proposait un important II ou III. Je vous laisse évaluer, mais on est plutôt parti là-dessus. Et pour l'AP, le bureau était plutôt favorable. Donc, on peut commencer par le droit commun, puis l'on votera sur l'AP après.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants et vous avez donc voté à l'unanimité pour ISP, SMR important et ASMR de niveau II.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien.

M^{me} MASIA, pour la HAS.- Peut-on l'adopter sur table ?

Commission de Transparence

Examen – Post-AMM – Première demande – KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO – mucoviscidose 2 ans et + (CT_AP-496) - VERTEX PHARMACEUTICALS
Examen – Extension d'indication – KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO – mucoviscidose 2 ans et + (CT-21403) - VERTEX PHARMACEUTICALS

M. le Pr COCHAT, Président.- Oui, on peut l'adopter sur table, pas de problème. On vote l'AP.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 21 votants et vous avez voté à l'unanimité pour les quatre critères. Donc, c'est un avis favorable.

M. le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour à tous. Je voulais juste valider une chose avec vous. Concernant ce dossier, comme vous le savez, dans le cadre des accès précoces post-AMM, la collecte de données est normalement allégée et limitée uniquement aux caractéristiques des patients et aux modalités d'utilisation du produit. En l'occurrence, vu que l'on vient élargir une population qui était déjà concernée par un accès précoce pré-AMM et donc, soumise à une collecte, on voulait vous proposer d'aligner cette collecte sur l'AP 1 initial et de faire en sorte que les patients qui avaient été inclus précédemment dans l'AP pré-AMM puissent continuer à être suivis et que l'on collecte des données pour ces patients, ainsi que les nouveaux patients correspondant au nouveau périmètre et couvrant l'entièreté de l'AMM. Est-ce quelque chose qui vous convient ?

M. le Pr COCHAT, Président.- Moi, oui. Y a-t-il des avis divergents ? OK. Merci.

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