



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 24 septembre 2025

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.

Seul l'avis

atoire

Examen - Réévaluation suite à résultats étude post-inscription - KAFTRIO EN ASSOCIATION AVEC KALYDECO (CT-21271)

M. Le Pr COCHAT, Président.- On va passer à KAFTRIO/KALYDECO, qu'on n'avait pas vu depuis longtemps. On va faire entrer l'expert Frédéric Huet.

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Sur ce dossier, il n'y a pas de déport et il n'a pas été identifié de liens susceptibles de placer Monsieur Huet en situation de conflits d'intérêts.

(Le Pr Frédéric Huet rejoint la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Bonjour Frédéric. Merci à toi, désolé pour ce petit retard. Merci de nous rejoindre une nouvelle fois pour l'évaluation de KAFTRIO/KALYDECO qui va nous être présenté par notre cheffe de projet. Ensuite, on aura la contribution de l'association Vaincre la mucoviscidose, ensuite on te passera la parole.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Bonjour. Vous évaluez, à la demande de la Commission de la transparence, la trithérapie KAFTRIO, ivacaftor, tezacaftor et elexacaftor, qui s'utilisent en association avec l'ivacaftor seul, KALYDECO, par voie orale sous forme de comprimés ou de granulés en sachet. KAFTRIO se prend le matin et KALYDECO le soir. C'est un médicament qui est inscrit en ville et à l'hôpital.

C'est un médicament d'exception et vous le réévaluez dans l'indication à partir de l'âge de 2 ans chez les patients porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR. Cette indication initiale de KAFTRIO date du mois d'août 2020. À noter que KAFTRIO avait fait l'objet d'accès précoces post-AMM et pré-AMM dans ces mutations F508del, accès précoces qui, actuellement, ne sont plus en vigueur puisque le médicament est inscrit au remboursement.

Un rappel des évaluations initiales de la Commission chez les patients F508del. La première évaluation datait du mois de novembre 2020. Là, on était chez des patients âgés de 12 ans et plus, soit homozygotes pour la mutation ou hétérozygotes et porteurs d'une mutation à fonction minimale. La Commission, à l'époque, avait donné une ASMR de niveau II, car cela reposait sur des études robustes avec une quantité d'effets importante, notamment une démonstration de qualité de vie. Il y a eu plusieurs études versées au dossier, notamment des études versus comparateur. La Commission avait valorisé le médicament à hauteur d'ASMR II.

Ensuite, elle avait évalué en octobre 2021 une extension d'indication, toujours chez les patients âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes et porteurs d'une mutation dite *gating* ou d'une mutation à fonction résiduelle. On avait également un bénéfice de KAFTRIO démontré par rapport à des comparateurs ivacaftor ou ivacaftor, tezacaftor, avec une quantité d'effets supplémentaires par rapport à ces comparateurs qui, eux-mêmes, avaient démontré une efficacité. À l'époque, la Commission avait valorisé KAFTRIO par une ASMR IV.

Ensuite, il y avait eu des extensions d'indication avec un abaissement des tranches d'âge, et la Commission avait continué d'attribuer l'ASMR II et IV en fonction du type de mutation. La Commission avait demandé dès le mois de novembre la mise en place d'une étude exhaustive portant sur les patients Français pour recueillir les caractéristiques des patients et également avoir des informations sur l'impact de la trithérapie en termes de morbi-mortalité en pratique réelle.

Dans le cadre de la réévaluation, le laboratoire demande le relèvement d'un cran des ASMR puisqu'il demande une ASMR majeure de niveau I chez les patients homozygotes et les patients hétérozygotes à fonction minimale au lieu de II actuellement, et une ASMR III chez les patients hétérozygotes avec une mutation résiduelle ou *gating* au lieu de IV actuellement, et un ISP comme la Commission l'a toujours attribué.

Pour rappel il existe des comparateurs cliniquement pertinents, variables en fonction des indications. Chez les patients âgés de 6 ans et plus hétérozygotes à fonction résiduelle, il existe le SYMKEVI associé à KALYDECO ; chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation, il existe ORKAMBI et également SYMKEVI associé à KALYDECO, et les patients hétérozygotes avec une mutation de type *gating*, il existe le KALYDECO en monothérapie.

Dans le dossier de réévaluation, il y a sept études d'extension qui sont des suites des études cliniques initiales, incluant plus de 1 200 patients et qui suggèrent un maintien du bénéfice clinique observé dans les études initiales à 4 ou 24 semaines. Les études d'extension en ouvert vont jusqu'à quatre ans de suivi avec un maintien du bénéfice suggéré sur la fonction pulmonaire, la fonction CFTR mesurée par le taux de chlorure, les paramètres nutritionnels et également une diminution du nombre d'exacerbations.

Le laboratoire, pour répondre à la demande de la Commission, a versé également des résultats de l'étude post-inscription basée sur une analyse du registre de la mucoviscidose qui porte sur plus de 3 000 patients âgés de 12 ans et plus, avec un suivi moyen de 21 mois, et 633 patients âgés entre 6 et 11 ans, où là, on a moins de recul et des résultats exploitables à un an. Il a également versé les données de l'accès précoce qui portent sur la tranche d'âge de 2 à 6 ans.

Je vais laisser la parole à l'association et également à l'expert Frédéric Huet.

M. DE FRÉCOCHAT, Président.- Je ne sais pas qui présente.

M^{me} BARKA, membre de la CT.- C'est moi. L'association, c'est « Vaincre la mucoviscidose », qui est une association agréée au niveau national, 5 000 adhérents, 10 000 bénévoles, 48 salariés.

La nature de la contribution, ce sont des témoignages recueillis via les réseaux sociaux. Vous avez le tableau des financements de l'association qui est porté à votre connaissance, sachant que l'association ne s'oppose pas à ce que ce dernier soit diffusé.

Concernant l'impact de la maladie sur les patients et les aidants, c'est un impact très important puisque, chez les patients, les soins débutent dès le diagnostic porté au terme du dépistage néonatal, soit en moyenne entre 3 et 5 semaines de vie. Les principaux symptômes sont pour le respiratoire : respirations difficiles à l'effort et au repos, essoufflements, toux fréquentes, crachats épais ; et des symptômes digestifs et nutritionnels avec une croissance staturale et pondérale ralentie jusqu'à la dénutrition. Pour les troubles respiratoires, il y a les séances de kinésithérapie respiratoire sept jours sur sept, des activités physiques adaptées, avec des fluidifiants, bronchodilatateurs, corticoïdes, antibiothérapie inhalée, orale ou intraveineuse, la vaccination selon le calendrier par rapport à la grippe chaque année. Enfin, pour les troubles digestifs et nutritionnels, on a des extraits pancréatiques, suppléments vitaminiques et caloriques avec un apport hydrosodé majoré, et une alimentation entérale qui peut être envisagée.

Concernant les aidants, les soins kinésithérapiques et nébulisations mobilisent bien évidemment les patients, mais aussi les proches aidants, durant une à deux heures par jour selon les périodes. Par rapport aux infections respiratoires fréquentes, elles nécessitent des cures d'antibiotiques et parfois des hospitalisations avec un impact sur la vie des patients : scolarité, vie étudiante, travail et sur leur entourage proche.

Concernant les traitements actuellement disponibles, au-delà des soins en rééducation respiratoire, digestive et nutritionnelle, l'association cite KALYDECO, ORKAMBI et SYMKEVI. Pour ORKAMBI, elle indique que pour les patients hétérozygotes pour la mutation F508del, bien qu'ils puissent améliorer la fonction pulmonaire et réduire la fréquence des exacerbations, ils n'offrent pas de bénéfices significatifs pour les patients concernés. L'usage à long terme de ces traitements symptomatiques entraîne des conséquences telles que surdité, insuffisance rénale, allergies, résistance aux antibiotiques et thrombose vasculaire. Ce sont des traitements symptomatiques peu efficaces et très contraignants, avec des besoins d'hospitalisation pour certains.

Concernant KAFTRIO et KALYDECO, le médicament évalué, l'association de patients indique qu'ils sont globalement très positifs en termes de bénéfices sur l'état de santé et la qualité de vie des patients. Le traitement est assez bien toléré avec une stabilisation et une amélioration rapportées pour ce qui concerne les aspects symptomatiques de la maladie, la capacité respiratoire, les troubles digestifs et les épisodes infectieux. Il y a une diminution pour la plupart des patients des cures d'antibiotiques et des hospitalisations. Les effets indésirables interviennent sur le plan neuropsychologique chez les plus jeunes, avec des troubles de l'humeur signalés par les patients et leurs familles.

En conclusion, l'association indique que la possibilité d'accès au KAFTRIO et KALYDECO est considérée comme un gain de chance pour les patients qui ne bénéficient pas de modulateur du CFTR et que, débutés au plus tôt, ils représentent la seule chance d'éviter une transplantation pulmonaire. Voilà pour cette contribution.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Très bien. Merci beaucoup. C'est à toi, Frédéric.

M. HUET.- Merci de m'avoir sollicité pour cette évaluation qui est une demande du laboratoire d'amélioration du SMR qui avait été proposée jusque-là.

Quelques mots sur la maladie elle-même. Il s'agit aujourd'hui de la maladie génétique grave la plus fréquente puisqu'elle concerne environ 9 000 patients en France et que l'incidence actuelle, avec le dépistage, est de l'ordre d'une naissance sur 5 200. La physiopathologie est assez simple. C'est une anomalie des glandes exocrines qui sont censées fabriquer un mucus pour transporter ici une protéine, là une enzyme. Dans la mucoviscidose, il y a peu ou pas de mucus. Il est totalement anormal, il ne sert pas de véhicule de transport, si bien que tous les organes contenant des glandes exocrines sont concernés par cette maladie. L'atteinte principale est respiratoire, puisque les glandes exocrines de l'appareil respiratoire servent au nettoyage permanent du poumon et, sans nettoyage, on a une atteinte respiratoire qui finit par entraîner infection, surinfection, insuffisance respiratoire et décès. L'immense majorité des patients porteurs de mucoviscidose décèdent de leur poumon mais les atteintes sont également digestives, nutritionnelles, ORL et potentiellement hépatiques, et en plus, donnent une infertilité chez les hommes.

Avant l'ère des modulateurs, jusqu'à il y a une petite dizaine d'années, cette maladie entraînait une mortalité précoce, avec une médiane de décès aux alentours de 30 ans dans les pays occidentaux. Sachant que dans les pays où il n'y a pas encore accès à la trithérapie, l'espérance de vie est inférieure à 18 ans. L'espérance de vie était, jusqu'à l'année 2015, inférieure à 45 ans et le seul espoir pour les patients en insuffisance respiratoire très sévère, c'était la transplantation pulmonaire. En France, il y a une centaine de transplantations réalisées par an. Sachant que la transplantation pulmonaire n'est pas un objectif de vie puisque la survie après transplantation est de 50 % à 5 ans. Le pronostic, malgré transplantation pulmonaire, reste extrêmement médiocre.

Il existe indiscutablement une hétérogénéité clinique en fonction des mutations. Sans qu'on puisse parler de véritable corrélation génotype-phénotype, il est clair qu'il existe des mutations plus sévères que d'autres. Certaines mutations permettent de garder une fonction résiduelle ou minimale, et d'autres pour lesquelles il y a peu ou pas de protéines fabriquées. L'exemple typique, ce sont les classes 1, les mutations avec un codon stop, pour lesquelles il n'y a aucune fabrication de protéines. Malheureusement, ces mutations et les patients porteurs ne sont pas répondeurs aux modificateurs de CFTR, puisque c'est une thérapie protéique et non pas génique.

Cette maladie dispose depuis maintenant 23 ans d'un dépistage néonatal systématique qui avait été instauré à un moment où il n'y avait encore pas les traitements actuels. On sait que des soins précoces mis en œuvre dès le dépistage permettent de ralentir la maladie. Néanmoins, la dégradation reste inexorable puisqu'on ne disposait que de traitements symptomatiques. L'évolution est celle que l'on vient de décrire, avec des surinfections broncho-pulmonaires à germes de plus en plus agressifs et résistants, une dénutrition, un encombrement ORL, un retard de croissance, un reflux gastro-œsophagien et,

inexorablement, une insuffisance respiratoire, une oxygéno-dépendance, une ventilation, puis le décès.

Les stratégies thérapeutiques recommandées dans cette maladie sont assumées par les centres de ressources et de compétences pour la mucoviscidose. L'immense majorité, pour ne pas dire la totalité, des patients, est suivie dans des centres spécialisés qui sont disséminés dans toutes les régions, avec des personnels médicaux et non médicaux spécialisés dans le champ de la mucoviscidose.

Avant l'ère de la trithérapie, le traitement était purement symptomatique, avec de multiples médicaments que l'on vient de vous exposer : des enzymes, une nutrition hypercalorique, des vitamines liposolubles, des nébulisations de fluidifiants, d'antibiotiques, de bronchodilatateurs, des antibiothérapies orales, parentérales, inhalées, des traitements antireflux. Ce qui fait tout le pronostic de la maladie est lié au drainage bronchique, donc on avait une kinésithérapie intensive, une, deux, voire pour certains trois séances par jour. Cela entraîne une charge de soins que l'on peut qualifier de majeure : deux heures par jour, avec une qualité de vie très altérée au fur et à mesure que la maladie évolue.

Cette stratégie thérapeutique a été complètement bouleversée avec l'apparition de ces fameux modulateurs de CFTR : en 2012 l'ivacaftor, en 2016 l'ORKAMBI, le SYMKEVI en 2018 et le KAFTRIO dont on parle depuis 2020.

Existe-t-il des comparateurs cliniquement pertinents ? Non, puisque les modulateurs tels qu'ils sont proposés ont progressivement progressé dans leur présentation et surtout dans leur efficacité, si bien qu'il est à chaque fois extrêmement difficile de faire marche arrière. Chaque gain lié à l'évolution des modulateurs de CFTR aboutit à ce qu'on ne peut pas les comparer à une autre population que le patient lui-même, et on y reviendra sur les études de cohortes actuelles.

Il n'existe aucun autre traitement de fond que les modulateurs de CFTR dans cette maladie. La thérapie génique, qui a été beaucoup travaillée dans les années 1990-2000, malheureusement actuellement stagne et n'avance pas. On ne voit pas arriver de nouvelles alternatives aux modulateurs de CFTR, même dans des essais de phase I et II. À ce jour, rien ne progresse.

Quelle est la couverture du besoin médical ? L'apport des modulateurs de CFTR est possible chez tous les patients porteurs d'au moins une mutation autre que la classe 1. L'AMM vient d'évoluer, en particulier pour les enfants de 2 à 6 ans. Maintenant, il suffit de n'avoir qu'une mutation autre que classe 1 pour être autorisé à prescrire le KAFTRIO. Cela représente actuellement 88 % des patients français à partir de 2 ans, soit environ 6 600 patients sur le registre 2023. Sont exclus de cette autorisation de traitement les patients transplantés (actuellement 920 patients transplantés vivants en France), les patients de moins de 2 ans ainsi que les patients porteurs de deux mutations de classe 1 qui ne répondent absolument pas à ce traitement.

Quels sont les points critiques de toutes les données disponibles, à la fois fournies par le laboratoire et au-delà ? On dispose de nombreuses études de cohortes en vie réelle, puisque les autorisations et remboursements de la molécule ont entraîné un suivi longitudinal de l'ensemble de la cohorte traitée. Les CRCM ont joué le jeu. En France, il y a eu des études chez les adultes, puis chez les plus de 12 ans, puis les plus de 6 ans et maintenant les plus de 2 ans. Ainsi, la totalité des patients traités par KAFTRIO sont suivis avec un recueil des nombreux critères : fonction respiratoire, données auxologiques, ensemble des événements infectieux et leurs hospitalisations, inscriptions sur la liste d'attente, évolutions radiologiques et tests de la sueur. Ces derniers sont un élément majeur : les tests de la sueur sont corrigés par le KAFTRIO. Évidemment, il y a aussi des données sur la qualité de vie des patients et sur les événements indésirables ressentis.

L'observation de ces cohortes post-inscription met en évidence des résultats parfaitement superposables aux études cliniques de préinscription. L'effet décrit entraîne une véritable transformation du statut des patients, puisque la mortalité s'est considérablement effondrée. On est passé de plus de 100 patients décédés par an à moins de 10 aujourd'hui. Les patients qui décèdent sont souvent très sévèrement atteints, plus âgés, ou des patients transplantés qui ne reçoivent pas le KAFTRIO.

On observe un effondrement des inscriptions sur liste de transplantation. En 2023, il y a eu simplement huit transplantations pulmonaires chez des patients malheureusement trop sévèrement atteints pour bénéficier complètement du KAFTRIO.

Les critères d'amélioration de la qualité de vie sont indéniables et l'ensemble des patients souligne le retour vers une vie normale, ce qui n'est pas sans poser des problèmes d'ailleurs, puisque ce sont par exemple des patients qui n'avaient pas été scolarisés de façon satisfaisante et qui se retrouvent sans potentiel de travail, ce qui n'est pas simple à gérer. On note aussi une diminution considérable de la charge de soins, des hospitalisations et des cures d'antibiotiques, devenant ponctuelles.

On a maintenant presque cinq ans de recul chez les adultes, un peu moins chez les adolescents et un an seulement chez les 2-6 ans. Ce qui est assez notable, c'est que l'effet reste durable, c'est-à-dire qu'après cinq ans de recul, l'amélioration des fonctions respiratoires et digestives reste parfaitement stable. Elle continue même, chez certains, à s'améliorer au fil du temps. Ce qui est intéressant, c'est que ce constat est noté chez l'ensemble des cohortes étudiées, que ce soit les homozygotes ou les hétérozygotes, que ce soit des patients à mutation avec activité résiduelle ou à fonction minimale. Il y a vraiment une stabilité dans l'effet, dans la durée.

Depuis 2020, j'ai retrouvé dans la bibliographie 102 articles publiés sur l'utilisation du KAFTRIO, quel que soit le pays, la gravité des mutations et quels que soient les organes étudiés. Sans atteindre l'exhaustivité parfaite, on constate tout de même une efficacité qui est plus que majoritaire, quasi unanime sur l'ensemble de ces articles publiés.

S'agissant de la tolérance, là encore, on n'a pas d'inquiétude autour d'effets secondaires qui n'auraient pas été décrits pendant les études de préinscription. Les préconisations sont assez claires : des risques immunoallergiques pendant les premières semaines de traitement au niveau de la peau ; l'élévation des transaminases qui survient chez environ 10 à 15 % des patients, transitoire et régressive ; et une vigilance au niveau de l'œil, puisqu'il a été décrit des opacifications du cristallin, en particulier chez les enfants.

Il y a un point de vigilance, en France, concerne le neurodéveloppement et les troubles du comportement. Il a été noté dans tous les CRCM que, chez des enfants ayant quelques facteurs de risque, en particulier des troubles du sommeil antérieurs ou des troubles du comportement avec excitabilité, ceux-ci ont été renforcés par le KAFTRIO. C'est accompagné de vrais troubles du sommeil durables et une agitation qui nécessitent parfois de diminuer la dose de KAFTRIO. D'ailleurs, la préconisation est de contrôler les tests de la sueur pour vérifier qu'on reste efficace en diminuant les doses. Avec ces diminutions, on constate indiscutablement une stabilisation du comportement des enfants.

Le laboratoire ne qualifie pas cet élément d'effet indésirable, car il n'y a pas d'étude objective avérée démontrant cet effet sur les troubles du comportement. Pourtant, on a vraiment des parents qui sont assez clairs sur cette apparition. Il y a un biais : ils parlent entre eux. Les réseaux sociaux marchent beaucoup dans le domaine de la mucoviscidose, et les parents partagent beaucoup leur expérience, ce qui rend moins objective la surveillance du neurodéveloppement. Une étude est en cours actuellement, avec l'équipe d'Isabelle Sermet-Gaudelus à Necker, pour bien identifier ces troubles du développement par des évaluations neuropsychologiques.

En conclusion, l'apport de ce médicament est assez consensuel. C'est une vraie révolution thérapeutique dans le champ de la mucoviscidose. Ayant quarante ans d'expérience dans cette maladie, je peux vous assurer que ce ne sont plus les mêmes patients, ça n'a plus rien à voir avec ce qu'on a pu connaître antérieurement avec les traitements symptomatiques. Les effets sont spectaculaires, quasi immédiats : en quelques jours, les patients ont une phase de bronchorrhée, d'élimination d'énormément de crachats. Ensuite, à partir d'un mois de traitement, ils ne crachent plus et ils voient leur fonction respiratoire s'améliorer.

Ces effets sont durables, je l'ai dit, et les événements indésirables peuvent être qualifiés de mineurs. Les effets sont évidents sur l'effondrement de la mortalité. Les calculs actuels d'espérance de vie amènent à une normalisation de cette espérance sous KAFTRIO et à une diminution marquée de l'ensemble des critères de morbidité.

L'impact sur l'organisation des soins, là encore, est considérable : les patients eux-mêmes décrivent une transformation du quotidien, avec un allègement majeur des soins, des durées de soins nettement diminuées, maintenant de l'ordre de prises médicamenteuses ponctuelles. Il n'y a pratiquement plus d'hospitalisations ni de traitements intraveineux. On en est, au sein de la Société française de la mucoviscidose, à s'interroger sur la justification des interruptions médicales de grossesse en cas de découverte anténatale.

Il a même été essayé chez plusieurs enfants le KAFTRIO en anténatal, avec une disparition des signes visibles, en particulier de l'épaississement de la paroi intestinale ou d'événements obstructifs du tube digestif. Ces signes sont levés grâce au KAFTRIO donné chez la maman d'un enfant dont on sait qu'il est porteur d'une mucoviscidose et qui a déjà des symptômes anténataux. Il y a vraiment une réalité d'efficacité en anténatal, périnatal et postnatal.

Quel est l'impact sur la qualité de vie ? Je le répète : il y a une unanimité autour de l'amélioration majeure de la qualité de vie. Il y a un impact qui nécessite une prise en charge, car il ne s'agit pas de laisser ces patients dans la nature, alors qu'ils étaient surmédicalisés auparavant. Il y a vraiment une nécessité de poursuivre le suivi.

Aujourd'hui, cette trithérapie est systématiquement proposée et prescrite dans les indications validées. Cela ne fait l'objet d'aucune discussion dans l'ensemble de la communauté médicale. La population cible est celle retenue par l'AMM, à un âge supérieur à 2 ans, avec au moins une mutation non classe 1 qui élimine l'effet. La préconisation qu'il faut maintenir c'est la nécessité de suivre les cohortes, du fait du coût du traitement et de potentiels surrisques particuliers : une tendance au surpoids et à l'obésité. Ce qui est maintenant décrit aussi de façon assez classique, un risque d'augmentation de l'incidence des cancers, en particulier du tube digestif, du sein et des voies urinaires chez les patients, sans qu'on en connaisse la cause. Ce surrisque justifie que le suivi des personnes traitées reste attentif.

Pour finir, il y a une attention toute particulière sur le neurodéveloppement des jeunes enfants. Cela ne justifie pas d'arrêter le traitement, mais nécessite potentiellement de diminuer la dose et de surveiller attentivement l'évolution de ces enfants.

Je suis à votre disposition pour toute question.

M. Le Pr COCHAT, Président. Merci beaucoup Frédéric pour cette très belle présentation. J'ai trois petites questions qui ne sont pas directement en rapport avec la notion d'évaluation du médicament, mais qui m'intriguent un peu. Peux-tu nous dire quel est le pourcentage de mutations de classe 1 qui sont pour l'instant laissées de côté, si j'ai bien compris, pour un bon moment ?

Deuxième question, a-t-il été donné du KAFTRIO après transplantation pulmonaire ? Et quelles ont été les retombées ? Parce qu'on peut tout de même penser que toutes les manifestations extra-pulmonaires ont été maîtrisées, mais pour autant, peut-être pas la mortalité post-greffe qui est liée à la greffe pulmonaire elle-même. Troisième question, pour laquelle tu n'auras peut-être pas de réponse : pourquoi l'industriel en reste à deux médicaments et pourquoi pas maintenant un seul, puisque l'association KAFTRIO et KALYDECO est quasiment systématique dans la plupart des situations ?

M. HUET.- Sur la première question, les mutations de classe 1 représentent environ 8 % des patients. Chez ces patients, il y a eu une autorisation de la Caisse d'assurance maladie de tester le médicament alors qu'il était hors AMM, avec des mutations dont la démonstration reste totalement inefficace. Chez ces 8 % de patients, malheureusement, il n'y a pas de solution de

traitement de fond. Ils restent encore sur le côté, ce qui justifie une prise en charge qui reste très lourde.

Pour la deuxième question, sur la transplantation, le problème, c'est l'interférence avec l'immunothérapie anti-rejet : il y a une grande variabilité d'absorption des anti-rejets avec le KAFTRIO et des effets secondaires hépatiques. Ça fait qu'aujourd'hui personne, mais vraiment personne dans la communauté n'utilise le KAFTRIO après transplantation. La variation d'absorption des médicaments est très importante et les effets hépatiques semblent assez redoutables.

Et la troisième question, je ne l'ai pas notée.

M. Le Pr COCHAT, Président.- C'est sur le fait qu'il y a toujours deux médicaments finalement.

M. HUET.- Il y a en préparation un super KAFTRIO, qui est en phase IV actuellement. On évoque même la possibilité d'une demande d'AMM début 2026. Cette nouvelle molécule intègre l'ivacaftor dans la préparation princeps, ce qui n'entraîne qu'une seule prise par jour. Ça vient et ce sera probablement disponible l'an prochain.

M. Le Pr COCHAT, Président.- OK, très bien, merci beaucoup. Y a-t-il d'autres questions ou commentaires ? Il n'y en a pas. Je crois que tu es été vraiment excellent dans ta présentation, tu nous as tout dit et je crois que l'industriel, aussi de son côté, a apporté toutes les réponses aux questions dont on souhaitait la réponse à distance. Encore merci beaucoup pour ton intervention et tes réponses à nos questions. Bonne journée.

M. HUET.- Je pense que c'est le genre de molécules que tout médecin espère voir arriver dans son champ de compétences. Quand on voit ça, c'est assez extraordinaire pour nos patients. Merci à tous.

M. Le Pr COCHAT, Président.- On est d'accord.

(Le Pr Frédéric Huet quitte la séance.)

M. Le Pr COCHAT, Président.- Avez-vous des questions ou des commentaires ? Juste pour vous resituer un peu les choses, le dossier nous a été resoumis par le laboratoire, certes, mais à notre demande. C'est-à-dire que, quand on l'avait vu initialement, on souhaitait avoir une réévaluation à distance pour s'assurer du maintien des effets favorables et de la non-apparition des effets défavorables. Personnellement, je confirme complètement ce que vient de dire Frédéric Huet. Depuis que je suis président de la CT, je n'ai jamais vu de médicament aussi bouleversant. C'est un médicament qui a changé complètement le pronostic, la qualité de vie, la charge pour les familles, la charge pour la société. C'est une réelle révolution.

Michel.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Je vais tout à fait dans ton sens. Depuis que je suis à la CT, je n'ai pas vu de médicament en dehors du vaccin Ebola. Ce que je voulais souligner également, c'est le fait qu'il y a une étude des cohortes, un suivi de ces patients, qui est assez remarquable et qui va également dans le sens de la confirmation de l'efficacité du traitement. On n'a pas souvent non plus de résultats d'études de cohortes ou d'études de post-AMM comme ça, dans des conditions aussi intéressantes. Je crois que quand ils veulent, ils peuvent, la preuve.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, tout à fait. C'est un peu un dossier irréprochable, au niveau du bureau. Le commentaire de Michel est très intéressant parce qu'il était à la CT avant moi. Il a encore plus d'expérience sur l'évaluation des médicaments. L'avis du bureau, c'était effectivement d'accéder à la demande du labo d'une ASMR I, ce qui n'est pas fréquent, mais si on ne le met pas dans des situations comme ça, on se demande un peu quand on le mettrait.

Patrick.

M. Le Dr NIAUDET, membre de la CT.- J'étais un peu étonné par ce qu'a dit l'expert concernant les transplantés. J'ai l'expérience d'un adulte qui est sous KAFTRIO et qui a eu une transplantation rénale en raison d'une néphropathie à IgA. Il est sous immunosuppresseur et il continue le KAFTRIO. On n'est pas dans la même situation que des transplantés pulmonaires, bien sûr.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, mais le traitement est le même. Les interactions dont il a parlé devraient être comparables.

OK. Je propose qu'on passe au vote. Pour l'évaluation précédente, on avait fait deux catégories, mais on se proposait aussi de regrouper, puisque maintenant, on a toutes les données et tout le recul pour considérer que l'efficacité, quel que soit le type de mutation, était totalement comparable. On pensait ne faire qu'une seule catégorie de patients. L'évaluation antérieure était II dans l'un et IV dans l'autre, avec un ISP et un SMR important. Notre proposition est de maintenir le SMR d'ISP et une ASMR I globale.

Albert.

M. Le Dr TRINH DUC, membre de la CT.- J'ai peut-être raté quelque chose, mais dans les données qu'ils nous apportent, les résultats de l'étude que nous avons demandée viennent conforter un médicament qui est exceptionnel, mais qu'est-ce qui justifie le passage à I ?

M. Le Pr COCHAT, Président.- Le temps, le recul qu'on a. L'une des principales questions qu'on avait, c'était le maintien de cette efficacité. Au départ, on avait un recul qui était modeste. On était enthousiastes, puisqu'on avait déjà mis un II, mais on voulait plus de recul, à la fois sur le bénéfique et sur les effets secondaires. Là, c'est ce qu'on a, donc on considère que ça remplit toutes les cases. J'ai bien compris qu'il y a des incertitudes sur l'avenir à très long terme, pour ce qui concerne le neurodéveloppement, pour ce qui concerne peut-être l'apparition de certains cancers. OK, mais quel était le pronostic de ces patients ? Je vous rappelle qu'il a dit

que la mortalité était passée de 100 patients par an à moins de 10 par an. Si ce n'est pas un médicament bluffant, lequel va l'être ? On trouvera toujours des bémols, c'est évident, je suis d'accord, mais je parle simplement de cinq ans et demi à la CT, pour lequel je n'ai pas vu de médicaments comme ça, avec le recul dont on dispose maintenant encore. C'est une deuxième main qui ne remet en question aucun des éléments de l'évaluation précédente, ce qui est tout de même très bien.

OK, Stéphanie, on peut démarrer.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} LUZIO, pour la HAS.- Vous étiez 22 votants et vous avez voté à l'unanimité pour ISP, SMR important, ASMR I.

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

Un intervenant.- Ce serait étonnant qu'ils viennent en audition.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Je vous signale tout de même avec émotion que Michel a connu Ebola, mais moi, je n'y étais pas encore. Personnellement, c'est ma première ASMR I depuis que je suis à la CT.

M. Le Dr FACON, membre de la CT.- Ça se fête.

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- Le Glivec, c'était quelle année ? Le Glivec, dans la LMC, c'était pareil, non.

M. Le Pr CLANET, Vice-Président.- Oui, Le Glivec aussi, mais c'était avant.

Une cheffe de projet pour la HAS.- Il n'y avait pas encore les SMR et l'ASMR, non ?

M^{me} le Pr CHEVRET, membre de la CT.- On les compte sur les doigts d'une main, ces avancées.

M. Le Pr COCHAT, Président.- Oui, c'est sûr, on est d'accord. La cheffe de projet demande l'adoption sur table, il n'y a pas de problème, on peut l'adopter.