



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Mercredi 15 avril 2020

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

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. SYMKEVI et KALYDECO – Inscription

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons au dossier suivant. Il y a un expert externe. Est-ce que Christophe Durupt est là ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Jean-Christophe a une présentation sur la mucoviscidose.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pratiquons dans quel ordre ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Par Jean-Christophe.

M. Le P^r MERCIER.- Je ne sais pas si je peux présenter le diaporama de mon ordinateur.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous allons partager l'écran. Nous allons le faire.

M^{me} GATTULI, pour la HAS.- Si vous me le permettez, pour ce dossier, personne ne quitte la séance.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- D'accord.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous faisons entrer l'expert et nous faisons présenter le dossier par [REDACTÉ].

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous faisons entrer.

(M. Durupt entre en séance.)

M. LE PRÉSIDENT.- Merci de nous rejoindre. La chef de projet expose la situation puis nous vous cédon la parole et puis d'autres interviendront.

[REDACTÉ], **pour la HAS.** Il s'agit d'une demande d'inscription sur les deux listes de SYMKEVI, l'association de tezcaftor et d'ivacaftor qui s'administre en association avec KALYDECO 150 mg à base d'ivacaftor dans une indication commune à ces deux médicaments : traitement des patients atteints de mucoviscidose, âgés de plus 12 ans, homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de mutations spécifiques précisées dans le libellé de l'AMM.

Ces deux spécialités sont exploitées par le même laboratoire qui a formulé les mêmes demandes pour les deux médicaments. Pour SYMKEVI, c'est l'inscription d'une nouvelle spécialité. KALYDECO a déjà été évaluée dans d'autres indications. Le laboratoire demande l'inscription dans l'indication que je vous ai mentionnée pour KALYDECO, pour une boîte de 28 comprimés adaptée à une utilisation en association avec SYMKEVI.

Pour les deux spécialités, le laboratoire revendique un SMR important dans l'indication de l'AMM et une ASMR mineure, de niveau IV, au même titre qu'ORKAMBI, association de

lumacaftor et ivacaftor, comparateur cliniquement pertinent dans l'indication des patients homozygotes pour la mutation F508del, et une ASMR modérée, III, dans la prise en charge thérapeutique de la maladie pour les patients hétérozygotes pour la mutation F508del. Dans cette indication, il n'y a pas de comparateur cliniquement pertinent. Le laboratoire revendique un impact de SYMKEVI et KALYDECO sur la santé publique.

Dans le dossier, il y a différents types de données. Il y a deux études cliniques de phase III : une chez les homozygotes, étude 106 ou EVOLVE, étude de supériorité multicentrique, randomisée en double aveugle et groupe parallèle, évaluant SYMKEVI et KALYDECO par rapport au placebo après 24 semaines de traitement. Il y a une autre étude de phase III chez les patients hétérozygotes, étude 108 ou EXPAND, étude de supériorité randomisée en double aveugle. C'est une étude croisée qui a évalué l'association, ainsi que l'ivacaftor seul par rapport au placebo. Cette étude comportait deux périodes de traitement de huit semaines séparées par huit semaines de sevrage.

Le laboratoire a fourni des résultats à 96 semaines d'une étude d'extension en ouvert, incluant des patients ayant participé aux études du programme de développement.

Le laboratoire a également fourni une comparaison indirecte à ORKAMBI, comparateur cliniquement pertinent chez les patients homozygotes, parce qu'il n'a pas fourni de comparaison directe. Il ne pouvait pas le faire à cause des périodes de développement des deux médicaments.

Pour ce dossier, vous avez reçu la contribution de l'association « Vaincre la mucoviscidose ».

Je laisse la parole à l'expert Stéphane Durupt. J'ai fait appel aux membres référents Serge Kouzan et Jean-Christophe Mercier.

Je laisse la parole à M. Durupt.

M. DURUPT.- Merci. Vous avez déjà dit beaucoup. J'ai un quart d'heure.

Pour les gens qui ne sont pas habitués à la mucoviscidose, cela reste une maladie génétique et c'est aussi cliniquement une maladie multi-systémique, même si l'atteinte qui pose le plus de problèmes, qui prédomine et qui est responsable de la morbi-mortalité est surtout au poumon.

C'est une maladie (c'est important dans la genèse) qui a une composante inflammatoire sur laquelle il faut lutter. Ce n'est pas facile. Il y a une composante infectieuse qui se rajoute. Il y a les deux composantes qui interviennent.

Au-delà du caractère broncho-pulmonaire, d'autres atteintes reposent également sur ces manifestations inflammatoires ou le syndrome inflammatoire et rendent responsables de l'atteinte osseuse ou d'atteintes comme le diabète qui sont nouvellement connues mais qui ne sont pas pour l'instant prise en charge autrement que par les traitements symptomatiques.

Génétiquement, effectivement, il y a plus de 2000 mutations, mais delta *F508* ou del508, c'est 90 % des mutations. Nous sommes avec, dans le monde et en France, sur le dernier référencement de 2017, avec 45 ou 50 % d'homozygotes del508 et 90 % d'hétérozygotes avec une mutation del508.

Dans le document remis, j'ai remis quelques classiques et la classification des mutations. Celles qui nous intéressent pour le SYMKEVI, c'est les classes 2 pour les mutations delta *F508* et les classes 4/5 pour les hétérozygotes.

En France, élément important, depuis maintenant la création des CRCM et la prise en charge standardisée ou à peu près à l'identique dans toutes les régions de la France, depuis une dizaine d'années, il y a une mortalité de 50 à 60 patients qui décèdent chaque année essentiellement pour des raisons respiratoires parce qu'ils n'ont pas pu bénéficier de ce qui reste comme thérapeutique dans ces situations, c'est-à-dire la transplantation bipulmonaire.

La mortalité en France est surtout impactée par deux choses. Les deux facteurs pronostiques de la mortalité, c'est le déclin du VEMS d'une part et le nombre d'exacerbations d'autre part.

Le déclin du VEMS est estimé sur les séries anciennes et sur l'expérience de 1 % par an de perte de VEMS. Les exacerbations vont aggraver le déclin du VEMS, d'autant que nous savons que quand les patients font une exacerbation, il y en a en moyenne 20 % qui ne retrouvent pas à l'issue de l'exacerbation, même bien prise en charge leur VEMS de base.

Le déclin naturel du VEMS et l'ajout des exacerbations contribuent à la morbi-mortalité de l'atteinte broncho-pulmonaire, qui est la forme la plus embêtante de la mucoviscidose et qui touche la quasi-totalité des delta *F508* homozygotes. C'est quasiment deux exacerbations et demie par an, c'est un coût en antibiotique et en hospitalisation. Cela fait près de 23 000 jours d'hospitalisation.

Le médicament qui nous intéresse a manifestement, dans les études que l'on nous propose, une capacité d'intervenir sur les deux critères que sont le déclin du VEMS et le nombre des exacerbations. Je ne suis pas du tout méthodologiste, mais une des questions qui m'étaient posées était de savoir si la méthodologie soulevait des questions ou problèmes. Pour ce qui est de ma partie, les critères diagnostiques sont conformes à ce que je vois en pratique comme les critères de jugement qui me semblent cliniquement pertinents. Les comparateurs sont pertinents. Pour l'homozygote, il n'y avait pas de comparateur du fait qu'ORKAMBI n'était pas encore disponible à ce moment-là. Pour moi, il n'y a pas de lien important sur les conclusions des études.

Les études dont nous avons parlé sont deux études pivotales, l'étude 106 et l'étude 108. Toutes les deux sont des études de phase III, randomisées en double aveugle, multicentriques contre placebo. L'étude 106 s'est faite sur 26 semaines. Évidemment, ce n'était que des homozygotes delta *F508* de plus de 12 ans. Les patients avaient un VEMS entre 40 et 90 %, ce qui correspond à la pratique clinique.

Il y a eu 510 patients randomisés et très peu d'arrêts (au final, 475 patients ont terminé l'étude), essentiellement pour des effets secondaires identiques en pourcentage dans le groupe placebo et dans le groupe traité ou pour des gens qui ont changé d'avis. Globalement, l'étude a permis d'avoir tous les patients quasiment à la sortie.

Les résultats sont discutables pour l'amélioration de quatre points en valeur absolue du VEMS. Cela fait 120 ml sur 24 semaines. Ce qui est intéressant, c'est la réduction d'un tiers (35 %) du taux annuel d'exacerbations pulmonaires.

Le troisième point important, retrouvé dans cette étude, c'est qu'il y a une très bonne tolérance du médicament avec aucun problème de sécurité signalé, aucun problème de sécurité significatif.

Vous m'entendez ? Allo ?

(Réponse positive)

Pour l'étude 108, c'est à peu près le même design en randomisé double aveugle, placebo... Elle s'écoule sur deux périodes de huit semaines avec wash out de huit semaines entre les deux. Il y avait trois molécules entre les deux avec les hétérozygotes delta F508 et une autre mutation qui a une activité résiduelle. Dans certaines de ces mutations résiduelles, l'ivacaftor avait pu montrer des choses. Il a également été utilisé. Les patients pouvaient avoir le SYMKEVI, l'ivacaftor ou du placebo.

Au final, il y a 248 patients randomisés. Quasiment tous ont terminé les deux périodes d'intervention. Nous nous retrouvons pour ce qui est du SYMKEVI (tezcaftor /ivacaftor), avec une amélioration en pourcentage de 5,8 points, soit 230 ml de gain. Là aussi, par contre, dans cette étude nous ne pouvons pas discuter des exacerbations, car elle durait beaucoup trop de temps.

Ce qui est intéressant, c'est l'étude suivante, étude ouverte d'extension, EXTEND. Tous les patients des études 106 et 108 ont été traités. Ceux qui avaient eu le traitement l'ont continué, mais ceux avec placebo se sont retrouvés avec le traitement.

Au-delà de cette méthodologie, l'étude est sur 96 semaines, soit 120 semaines en tout puisqu'il y a 24 semaines initiales de la 106. Elle n'est pas encore publiée dans une revue. Elle a été soumise en poster au niveau du dernier congrès nord-américain de la mucoviscidose, il y a quelques semaines. Nous avons beaucoup de recul sur le nombre de malades et sur la durée, 120 semaines.

Les patients gardent le gain de VEMS obtenu dans les études 106 et 108. Ceux qui avaient eu le placebo récupèrent le gain à l'identique. Puis, l'autre chose, c'est que cela nous donne, sur l'aspect de la tolérance, justement, une poursuite de la très bonne tolérance et l'absence de nouveau signal ou d'éventuel signal non aperçu dans les deux premières études sur 120 semaines, ce qui est intéressant en termes de tolérance. Cette étude EXPAND a comparé les

patients par rapport à une cohorte historique nord-américaine qui à l'époque, entre 2012 et 2014, n'avait aucun correcteur, aucun modulateur de CFTR. Dans cette comparaison indirecte, le SYMKEVI semble être capable de maintenir chez les patients homozygotes, puisqu'il est comparé une cohorte historique de patients homozygotes, le gain VEMS et surtout de ralentir le déclin naturel du VEMS.

Nous nous retrouvons avec une réponse sur des choses ennuyeuses, le déclin naturel et les exacerbations, qui majorent encore plus.

La tolérance (et cela se passe en pratique) est bonne en clinique, biologiquement, à part à surveiller les trois premiers mois. Le petit signal biologique était apparu : les enzymes hépatiques et, éventuellement, les CPK. Nous avons l'habitude avec les patients qui reprennent une activité physique. Ce n'est pas forcément un gros problème. Les effets secondaires d'ivacaftor/tezcaftor sont vraiment limités. Par rapport à son comparateur, qui pourrait se discuter, ORKAMBI, il est mieux toléré du point de vue clinique. L'étude 114 montre que les patients qui avaient eu de l'ORKAMBI il y a quelques années et pour qui il avait fallu arrêter, ce n'était pas négligeable. Il y avait parfois des bronchospasmes et une mauvaise tolérance respiratoire, en particulier chez les patients les plus sévèrement atteints, c'est-à-dire ceux qui avaient moins de 40 %, c'est-à-dire également les patients exclus du SYMKEVI au départ. Nous avons pu, quand nous leur mettons du SYMKEVI, voir que cela se passe mieux. L'étude 114 montre que chez les patients qui ont dû arrêter l'ORKAMBI, c'est bien toléré.

En termes d'exacerbations, ORKAMBI versus SYMKEVI, c'est pareil.

L'autre point de différenciation entre SYMKEVI est sur les interactions médicamenteuses. Cela limite l'ORKAMBI chez les homozygotes. Nous prescrivons l'ORKAMBI chez les patients homozygotes delta F508. Il y a des interactions médicamenteuses en particulier avec la contraception, avec les antifongiques, avec des molécules utilisées au quotidien chez nos patients. Les interactions entre SYMKEVI au niveau du cytochrome p450 sont plutôt en bénéfice favorable.

Sur les questions posées sur l'extrapolation des résultats, vous avez eu le rapport. Vous me direz si vous voulez en reparler. C'est pour les mois et les années à venir. Puis, sur la question sur l'apport du médicament dans la prise en charge globale, elle me paraît assez cohérente compte tenu de la physiopathologie de la maladie et de la restauration de la fonction CFTR obtenue avec la maladie.

Je terminerai sur les échelles de qualité de vie qui ont été associées aux études 106 ou 108 et qui sont globalement, même si elles ne sont pas miraculeuses, favorables, en particulier sur le vécu respiratoire des patients qui ont une pression thérapeutique majeure avec des soins d'une heure ou une heure et demie. Des molécules qui diminuent leurs soins et améliorent la qualité de vie sont intéressantes.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Nous avons eu des rapports précis et longs de deux rapporteurs en interne, Jean-Christophe Mercier et Serge Kouzan. Je leur cède la parole et nous aurons un débat général.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Si vous pouviez retirer le partage d'écran... Nous passons la parole à Jean-Christophe et à Serge et vous posez les questions aux experts. Cela implique de raccourcir les présentations de Jean-Christophe et Serge.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. De façon concise et précise, je vous passe la parole successivement.

M. Le P^r MERCIER.- Vous présentez les diapositives ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous nous en occupons. Nous allons faire apparaître. Dites-nous quand les passer.

M. Le P^r MERCIER.- Je n'ai pas la grande expérience de notre collègue Durupt qui s'occupe de la mucoviscidose toute la journée. Néanmoins, ayant été sollicité pour être rapporteur à plusieurs reprises, j'ai lu beaucoup de choses sur la mucoviscidose. Par rapport à bien d'autres médicaments, nous sommes dans une révolution thérapeutique en marche.

Nous bénéficions en France d'un registre publié chaque année. Le dernier qui vient d'être publié est celui de 2017 qui insiste sur deux notions : la lente dégradation des fonctions respiratoires, mais aussi pancréatiques, hépatiques et nutritionnelles ; une durée de vie raccourcie malgré une transplantation pulmonaire multi-organes. La découverte du canal ionique CFTR et de ces 2000 mutations a permis de révolutionner l'approche thérapeutique. Il faut bien comprendre que nous avons des potentiels actuels. Le premier est l'ivacaftor. Il peut être associé un correcteur, lumacaftor, tezacaftor. Nous sommes vers une trithérapie correctrice qui n'a pas été présentée encore à la Commission mais à venir.

Nous trouvons dans les diapositives du registre français de la mucoviscidose qu'entre 1992 et 2017, le nombre de patients n'a fait qu'augmenter parce qu'ils survivent. Nous avons affaire à plus d'adultes que d'enfants. Il y a 7114 patients, en majorité adultes. 12 % ont plus de 40 ans. Ils sont pris en charge dans 51 centres spécialisés, dont 47 centres de référence de la mucoviscidose.

Il est important de comprendre qu'en France, ce sont des soins régionalisés et qui, par conséquent, sont exhaustifs. À côté de cela, vous avez le nombre de décès en France : en bleu, ce sont les hommes, et en vert, les femmes. Entre les années 2000 et 2017, la mortalité a diminué avec un flux entrant supérieur au flux sortant : 40 à 70 décès annuels, âge médian 34, mais les extrêmes vont de 0-1 an à 88 ans.

Le diagnostic a transformé cette maladie qui est le plus souvent à début...

M. LE PRÉSIDENT.- Cela a coupé. Tu es figé.

M. Le Pr MERCIER.- Pardon. Vous avez le nombre de diagnostics fait avant six semaines, et le nombre diminue, mais le pourcentage ici de diagnostic augmente effectivement en fonction du temps pour obtenir 100 %, mais 54 % des diagnostics sont faits dans la période néonatale.

Si nous voyons cela, vous voyez ici : les colonnes vertes, ce sont les nouveaux patients et en bleu, l'ensemble des patients. Le dépistage néonatal joue un poids considérable dans la prise en charge précoce de cette maladie qui repose sur le dosage sanguin de la tryptase immunoréactive, la recherche des mutations les plus fréquentes et le contrôle en cas de doute par un test fonctionnel.

La détérioration de la fonction respiratoire dépend de l'obstruction muqueuse et de l'inflammation bronchique. Ici, c'est le VEMS. C'est la tranche des enfants de 2004 et 2017. Vous voyez que nous gagnons du VEMS avec + 16 % en 1997 et 2017 sur la tranche d'enfants de 5 à 9 et de 15/19 + 26 %.

Vous avez la baisse des staphylocoques. Il y a une modification microbienne des surinfections bactériennes avec l'amélioration de la prise en charge.

(Coupure — intervention inaudible.)

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous vous entendons très mal.

M. Le Pr MERCIER.- C'est la thérapeutique respiratoire avec aérosol, etc. Le plus important, c'est de voir le nombre de patients ayant eu au moins une cure intraveineuse d'antibiotiques, et ici chez les patients porteurs d'une chambre. Enfin, là c'est le nombre de greffes pulmonaires en fonction des années. Il y a une centaine de greffes pulmonaires chez les patients plus âgés avec un tout petit nombre de greffes multi-organes.

Ce qui est intéressant dans le registre 2017, par rapport à tous les autres registres. C'est le nombre de patients traités par ivacaftor et/ou lumacaftor : 2 % ivacaftor, 16 % ivacaftor/lumacaftor.

Pour expliquer le mécanisme des modificateurs du comportement du canal CFTR et que vous compreniez la stratégie du laboratoire Vertex qui a publié énormément d'essais à tous les âges de la vie pour répondre étape par étape à chacune des questions. Mais je ne voudrais pas abuser de votre temps là-dessus.

Ça, c'est un magnifique schéma. Nous allons passer là. Il y a six classes. Là, ces 80 %, c'est l'absence totale de CFTR parce qu'il y a une destruction d'une protéine CFTR mal conformée. Mais il y a d'autres mutations apportant des canaux CFTR dysfonctionnels et ainsi de suite. La diapositive d'après est très importante pour faire comprendre l'apport des différents médicaments testés.

C'est une cellule qui fonctionne normalement. C'est une sécrétion normale de chlore et de bicarbonate permettant une fonction ciliaire normale. Là, c'est la classe 1, il n'y a plus de

fonction CFTR, donc il y a une dysfonction. En classe 2, cela se joue au niveau du protéasome. En classes 4 et 6, cela réduit la fonction protéine.

Vous avez le premier CFTR potentialiseur en vert, qui correspond avec KALYDECO ou l'ivacaftor, qui va modifier la fonction du canal CFTR qui va jusqu'au niveau de la cellule mais qui va dysfonctionner.

Ce sont deux correcteurs, lumacaftor ou tezacaftor, pour avoir dans la mutation la plus fréquente, delta F508.

M^{me} KONE, pour la HAS.- Vous êtes figé. Cela a bugué.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Jean-Christophe, vous pouvez couper votre caméra. La bande passante sera meilleure.

M. Le P^r MERCIER.- Nous allons nous arrêter là juste pour montrer qu'ici vous avez ivacaftor, lumacaftor, tezacaftor et les thérapeutiques triples, toutes développées par le laboratoire Vertex, mais il y a d'autres composés développés par d'autres laboratoires...

M^{me} KONE, pour la HAS.- Nous allons arrêter le partage peut-être.

M. Le P^r MERCIER.- Il est important de comprendre qu'il y a plusieurs types de défauts classés en six classes. À chacun de ses défauts, des modificateurs ont été développés au fil du temps : l'ivacaftor qui n'est applicable que dans 2 % des mutations ; puis les associations, ORKAMBI (ivacaftor/lumacaftor), tezacaftor et lumacaftor (SYMKEVI qui est l'objet de cette évaluation). Va venir une association triple qui sera encore probablement plus efficace.

Malheureusement dans le diaporama, que j'ai emprunté à Serge Kouzan, il y a comment les ASMR et SMR ont été attribués à ces médicaments au fil du temps. Je n'ai pas plus détaillé mon rapport qui est très long. Il ne fait que reprendre les données présentées par M. Durupt et le rapport de Serge Kouzan. Nous sommes d'accord que le développement médicamenteux a suivi des chemins remarquables. Il y a des médicaments vus avant dans cette commission. Là, vraiment, c'est quelque chose de premier plan.

Voilà.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup Jean-Christophe, tu vas peut-être réintervenir.

Je cède la parole à Catherine Simonin qui doit nous quitter. Nous avons tous des réunions à 14 heures. Catherine, puis Serge.

M^{me} SIMONIN.- C'est une contribution d'une association de patients très bien faite et très complète. Elle décrit la maladie, dont la physiopathologie et le fardeau de la maladie au quotidien pour ces familles. Cela impacte également les proches.

C'est une maladie multi-systémique, affectant le symptôme respiratoire avec multiples infections bronchiques, entraînant une coupure de la vie sociale et également des poussées évolutives, amenant à des traitements qui vont jusqu'à deux heures par jour. C'est impactant pour les familles, le patient traité, avec de l'essoufflement, de la fatigue chronique liée à la maladie rendant les déplacements difficiles, la marche également. La maladie peut perturber l'activité professionnelle des patients et des parents. L'anxiété et la dépression touchent les jeunes et les adultes à des fréquences telles qu'elles nécessitent d'être dépistées systématiquement. Nous notons des verbatim : « Quand on s'allonge, c'est un double moment, un moment de repos indispensable, mais c'est également un moment d'essoufflement. On désespère de retrouver la posture d'être allongé tout en gardant un peu d'air. »

« Après une nuit compliquée, ma main se dirige machinalement vers ma gastrostomie. À peine débranché, le moment du lever. Mon esprit veut courir, mais mes jambes et mes douleurs articulaires me rappellent l'épreuve de ce simple geste. La mucoviscidose c'est ce plomb qui recouvre le corps. Le moindre geste devient difficile, lent. »

L'expérience dans les thérapeutiques actuelles : pour les troubles respiratoires, ils parlent de kinésithérapie respiratoire, activité physique adaptée, fluidifiants, bronchodilatateurs, corticoïdes, antibiothérapie inhalée, orale ou intraveineuse, vaccination (notamment contre pneumocoque, tuberculose, grippe chaque année).

Pour les troubles digestifs et nutritionnels, ils ont des extraits pancréatiques, une supplémentation vitaminique et calorique avec des apports hydrosodés majorés et une alimentation entérale. C'est une prise en charge assez lourde.

Il parle ensuite des traitements avec la transplantation pulmonaire et les traitements immunosuppresseurs qui constituent une avancée thérapeutique majeure, néanmoins les traitements sont lourds et les effets secondaires importants.

Depuis 2012, ils parlent de KALYDECO, modulateur de protéine CFTR, pour les sujets âgés de 12 ans et plus. Ils parlent des mutations. M. Mercier vient d'en parler. Je ne vais pas le redire. KALYDECO est un traitement qui améliore les capacités respiratoires des patients sans conteste, mais il est indiqué uniquement pour les patients avec une mutation dite de « portail ».

Puis ils parlent des AMM obtenues par ORKAMBI en 2015 avec un taux d'arrêt du traitement dans 18 % des cas causé majoritairement par des effets indésirables respiratoires, avec la diminution de la tolérance du traitement en lien avec un VEMS inférieur à 40 % de la valeur théorique et avec la répétition de cures d'antibiotiques par voie intraveineuse l'année précédente.

On va voir les expériences avec le traitement : facilité d'usage ou d'observance : le médicament est facile à prendre et l'observance est bonne.

Efficacité, qualité de vie : il y a une amélioration de la qualité de vie pour tous les patients qui se traduit par une diminution importante des exacerbations, moins de fatigue, une amélioration de

la capacité respiratoire, une amélioration de l'aspect physique, une reprise d'une activité physique, ainsi qu'une meilleure endurance, une absence d'essoufflements ou de fatigue lors de la réalisation des tâches du quotidien (se rendre au travail, les courses), une reprise ou une poursuite du travail ou d'études en étant plus efficace.

Sur les effets indésirables, il y a, pour un patient, une prise de poids excessive et une impression d'avoir toujours faim ; pour les autres patients, aucun effet indésirable.

Sur l'impact financier : d'un point de vue personnel, aucun. D'un point de vue collectif, moins de médicaments consommés (antibiotiques, insuline) donc moins de remboursements par la sécurité sociale. Après, c'est une vision patients

L'entourage constate une meilleure forme et surtout moins d'épisodes de toux

Sur la vie scolaire/professionnelle et sociale, il y a moins de fatigue donc il est plus facile d'aller travailler et de sortir le soir voir des amis ou faire du sport.

Pour trois patients, il est constaté une absence d'augmentation du VEMS significative, mais une amélioration sensible de la qualité de vie. Les patients estiment être en bonne santé quand le VEMS est stable. Tous les patients indiquent être en meilleure santé, même quand leur VEMS est stable.

Il présente la disponibilité notée aux États-Unis sur ces nouveaux médicaments, KALYDECO, ORKAMBI, SYMDEKO. Certaines familles ont envisagé de déménager aux États-Unis pour que les enfants aient accès aux nouvelles thérapies. Ils sont dans l'impatience d'accéder aux nouveaux traitements.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. C'est un excellent rapport. Nous en avons rarement une telle qualité. Il est précis sur les signes et symptômes. Nous avons une évaluation satisfaisante de la qualité de vie.

M. Le P^r MERCIER. L'association est présidée par Pierre Foucault. Cette association qui a été fondée il y a très longtemps a contribué de façon majeure à l'amélioration et la structuration de la prise en charge de la mucoviscidose en France.

M. LE PRÉSIDENT.- C'est clair et bien connu.

M. Le P^r KOUZAN.- Vous m'entendez. Je vais essayer d'être bref. Beaucoup de choses ont été dites.

Dans les traitements qui ont été essayés jusqu'à présent, il y a trois typologies de résultats. Le premier, c'est un résultat majeur. Cela a été l'ivacaftor dans une mutation très peu fréquente, mais où la protéine est présente à la surface et il suffit d'améliorer son ouverture pour que le canal chlore se remette à fonctionner. Quand nous avons une amélioration majeure, le VEMS s'améliore de 12 ou 13 %. Le chlore sudoral se normalise et les exacerbations diminuent de

façon importante. Bien sûr, plus tôt nous donnons ce médicament dans l'histoire naturelle de la maladie, mieux nous nous portons et mieux nous nous rapprocherons de la normalité. Donc la première typologie est l'amélioration majeure. Pour le moment, on a l'ivacaftor 3 à 5 % des patients dans la classe 3.

À l'opposé, il peut n'y avoir aucune amélioration : le VEMS et les exacerbations ne changent pas. Il y a un effet marginal sur le chlore sudoral. Cela baisse de 5 ou 6 mmol. C'était le cas du médicament qui entraîne une amélioration majeure pour la classe 3 mais pour la classe majoritaire examinée d'aujourd'hui et d'autres médicaments.

Entre les deux, il y a une amélioration modérée où le VEMS augmente de 3 ou 4 %. Il y a une diminution des exacerbations nette : 30 ou 40 %. L'effet sur le chlore sudoral est modéré. Cela ne normalise pas et cela diminue de 10. Dans cette catégorie, quelque chose est approuvé, l'ORKAMBI qui est ivacaftor/lumacaftor.

Aujourd'hui, on examine une association cousine germaine. On a le même ivacaftor qui va favoriser la fonction de la protéine une fois qu'elle est à la surface. Ils ont remplacé le lumacaftor par le tezacaftor qui a la même capacité, c'est-à-dire que cela va chaperonner au moment où aller en intracytoplasmique pour éviter qu'elle soit dégradée et favoriser le fait qu'elle migre jusqu'à la surface.

En termes d'efficacité, je n'y reviens pas. Cela donne une efficacité réelle, mais d'importance modérée : VEMS 3 ou 4 %... C'est au même niveau que ORKAMBI. Par contre, il y a une petite amélioration mais réelle sur la tolérance. Avec ORKAMBI, il y a des gens obligés d'arrêter parce qu'ils ont des bronchospasmes. Ils ont repris un certain nombre de patients qui avaient eu un bronchospasme et ils leur ont donné le tezacaftor associé à l'ivacaftor et cela se passe bien.

Il y a, un, une meilleure tolérance. Globalement, l'ORKAMBI est bien toléré.

Deuxièmement, il n'y a pas d'interaction en pharmacologie. Il n'y a pas d'effet sur les cytochromes et donc cela favorise les co-prescriptions.

En gros, nous sommes dans cette même classe : efficacité réelle mais modérée. La proposition est d'aligner sur l'ORKAMBI. C'est d'ailleurs ce qu'ils demandent.

Je m'empresse, avant de passer la parole, de dire que nous allons voir venir la vraie révolution thérapeutique. Dans ce chaland de patients qui sont majoritaires, homozygotes *F508del*, nous verrons la triple association. Il y aura toujours ivacaftor, qui favorise la fonction de la protéine une fois à la surface, mais avec deux chaperons, le tezacaftor qui est déjà dans SYMKEVI et le alexacaftor. Cela a été publié dans le *New England* et le *Lancet*. Ils ont fait tout bien. Je ne sais pas où en est l'AMM au niveau européen, mais ce sera du même niveau de bénéfice que le KALYDECO dans la classe 3. Ce sera un bénéfice majeur.

Là, nous sommes dans une petite amélioration d'une efficacité modérée mais réelle. La proposition logique est d'aligner l'ASMR sur ORKAMBI avec le petit détail qu'ils demandent un

ISP alors qu'il n'y en avait pas pour ORKAMBI. Je ne vois pas pourquoi il y aurait un ISP dans ce cas précis.

En revanche, quand il y aura la triple, ce sera un « overboard game ». Ce sera vraiment une révolution qui va toucher la grande majorité des patients.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous sommes en présence d'un dossier vraiment passionnant, une maladie très invalidante pour laquelle il y a eu des progrès formidables de fait.

Merci aux trois rapports de très grande qualité qui vont nous permettre de démarrer vite puisque vous nous avez bien exposé l'avantage et les limites.

Nous allons donner la parole Stéphane Durupt, si vous avez des questions pour le libérer. Encore une fois, désolé pour notre retard.

Avez-vous des questions pour Stéphane Durupt ?

M. Le P^r MERCIER.- Au congrès de la mucoviscidose auquel il avait eu la chance de participer, il y avait eu une extension à 96 semaines ou 120 semaines. Est-ce que cela se maintient au cours du temps ?

M. DURUPT.- Bien sûr, c'est le coordinateur des études 106 et des études 108, multicentriques, qui coordonnait l'étude EXTEND. Sur 120 semaines au total, puisqu'il y a les 24 semaines plus 96 semaines derrière, il a rapporté ces résultats sur le dernier congrès nord-américain de la mucoviscidose : le maintien du bénéfice obtenu pour ceux qui étaient dans les groupes traités de l'étude 106 et 108 et la récupération pour ceux qui étaient dans le placebo d'un même niveau que ceux qui n'avaient pas eu le traitement initial. Deuxièmement, il montre la diminution du déclin du VEMS.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci. Ce sont des points très importants. Merci pour cette réponse. Avez-vous d'autres questions ?

M. Le P^r MERCIER. éventuellement, j'en ai une deuxième. Dans le congrès, les enfants et les petits enfants qui avaient bénéficié de SYMKEVI ont une amélioration plus spectaculaire que ceux qui le reçoivent plus tard, puisque l'essai qui a été présenté, c'est après 12 ans.

M. DURUPT.- C'est trop tôt encore. Cette étude EXTEND comprend les patients de 106 et 108. Donc c'était 12 ans.

En revanche, des études ont commencé, comme pour l'ivacaftor, entre 6 et 12 ans. Il y aura encore des études après à l'âge de deux ans. Comme l'a dit M. Kouzan tout à l'heure, toutes ces études vont probablement aussi devoir tenir compte de ce qui arrive de révolutionnaire : la trithérapie. Cela ne sera pas peut-être sur le SYMKEVI. En tout cas, à ma connaissance, il n'y en a pas spécifiquement sur le SYMKEVI.

M. LE PRÉSIDENT.- On a beaucoup parlé des effets respiratoires qui certes, sont durables, mais les autres effets, digestifs, diabète, etc., avec cette association ?

M. Durupt.- C'est intéressant. Cela fait partie des questions que j'avais listées. Vous avez parlé de révolution dans votre diaporama de départ. Je suis d'accord, c'est une révolution, mais elle va très vite.

En fait, ORKAMBI, c'est trois ou quatre ans. L'ivacaftor, c'est cinq ans. C'est très peu. Mais nous avons déjà des papiers qui sortent et montrent que, probablement, quand c'est pris assez tôt, il y a des améliorations sur le diabète de la mucoviscidose. Il y a également des papiers qui apparaissent (et j'en suis convaincu, puisque c'est une maladie inflammatoire avec une composante infectieuse) montrant une modification du microbiote chez les patients qui prennent les modulateurs de CFTR.

C'est logique. Si on restaure une fonction CFTR, donc la fonction ciliaire, le surfactant, nous pouvons espérer avoir moins d'infection et que nous ayons un microbiote plus proche de la « normale ». Cela ne peut se voir qu'avec le temps, ceci dit.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci beaucoup. Nous allons vous remercier. Nous vous avons retardé beaucoup et nous sommes en retard aussi. Il y a des problèmes techniques de sténotypie. 1000 fois merci pour votre contribution.

M. DURUPT.- Merci. Bonne journée et au revoir.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- J'ai vu que Jeanie avait dû quitter la réunion et Marc nous avait rejoints. Il faut aller rapidement au vote. Nous sommes complètement hors délai, notamment pour la sténotypie.

M. LE PRÉSIDENT.- Tout à fait. Encore une fois, merci à Jean-Christophe et Serge. Nous avons (je crois) un panorama très clair de ce que peut apporter le traitement. J'insiste sur le fait que nous évaluons l'association SYMKEVI/KALYDECO. C'est le jour des associations, en définitive, aujourd'hui. C'est bien l'association SYMKEVI/KALYDECO.

Nous voyons ce qu'ont pu apporter les deux traitements chez les homozygotes, chez les hétérozygotes, avec des comparaisons à ORKAMBI pour les homozygotes.

Avez-vous des questions, remarques brèves, précises et intéressantes à formuler ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Il n'y a rien. Vous pouvez proposer la mise au vote.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous votons pour SYMKEVI/KALYDECO, d'abord pour les homozygotes puis pour les hétérozygotes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'est parfait.

M. LE PRÉSIDENT.- La demande du laboratoire, c'est un ASMR IV. Demandent-ils ASMR IV au même titre qu'ORKAMBI ou est-ce à nous de suggérer ASMR IV au même titre qu'ORKAMBI ?

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous devez préciser, si vous voulez mettre un IV comme ORKAMBI, de le dire au moment du vote.

M. LE PRÉSIDENT.- Je le propose. Jean-Christophe et Serge seraient-ils d'accord sur ce point ?

M. Le P^r MERCIER.- Oui. Il est clair que SYMKEVI est meilleur en termes de tolérance et a à peu près la même efficacité qu'ORKAMBI, à peu près.

C'est le problème. Comment grader l'ASMR ? Je dirais qu'il est à IV, d'autant que va arriver la thérapie triple qui va les coiffer.

M. LE PRÉSIDENT.- Oui, nous pouvons le préciser dans la stratégie et la conduite du traitement. Upgrader l'ASMR, même compte tenu de l'amélioration de la tolérance cela paraît cher payé.

M. Le P^r MERCIER.- Mettons IV.

M. le D^r KOUZAN.- Je suis d'accord. Nous serions dans le cancer, nous discuterions un IV par rapport à ORKAMBI. Là, la trithérapie arrive. Puis, l'industriel demande IV. Pas besoin d'être plus royaliste que le roi.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Pour la forme vous évaluez le médicament au regard des connaissances actuelles, sans présager de ce qui va se passer à l'avenir.

M. le D^r KOUZAN.- Sur les connaissances actuelles, il y a eu quand même les grandes études de trithérapie publiées. Nous ne pouvons pas mettre une visière. Dans 6 ou 12 mois, nous savons qu'il y aura bien mieux.

M. LE PRÉSIDENT.- Serais-tu d'accord avec le libellé IV au même titre que ORKAMBI ?

M. le D^r KOUZAN.- Personnellement, oui.

M. Le P^r MERCIER.- Oui.

M. LE PRÉSIDENT.- Nous pouvons passer au vote.

M. MARFIN, pour la HAS.- Vote chez les homozygotes, qui est pour un SMR suffisant, insuffisant ou abstention ?

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 18 voix (unanimité).

Nous vous proposons maintenant de voter sur le niveau de SMR, d'ASMR et la présence ou non d'ISP.

M. LE PRÉSIDENT.- Vous votez le SMR et le principe l'ASMR IV au même titre que ORKAMBI. Nous gagnons un vote. D'emblée, nous pouvons faire comme cela.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Vous votez comme vous voulez, mais vous précisez IV comme ORKAMBI ou V...

M. le D^r KOUZAN.- Nous parlons toujours là des homozygotes ?

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 18 voix (unanimité).

ASMR IV comme ORKAMBI : 18 voix (unanimité).

Absence d'ISP : 18 voix (unanimité).

M. LE PRÉSIDENT.- Nous passons aux hétérozygotes

SMR suffisant ou insuffisant ?

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR suffisant : 18 voix (unanimité).

Pour la suite du vote, nous allons quantifier le SMR. Pour l'ASMR, le problème est différent. Je propose ASMR IV dans la stratégie, mais c'est à vous de le préciser.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Le laboratoire demande un III.

M. LE PRÉSIDENT.- D'accord.

M^{me} le D^r DEGOS.- Absolument, il demande un III.

(Il est procédé au vote par appel nominal.)

Résultat du vote :

SMR important : 18 voix (unanimité).

ASMR III : 8 voix

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

ASMR IV : 10 voix

Absence d'ISP : 18 voix (unanimité).

M. MARFIN, pour la HAS.- C'est SMR important, ASMR IV et absence d'ISP chez les hétérozygotes.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- Nous pouvons terminer la sténotypie et l'enregistrement, puisque vous avez terminé la séance. Nous proposerons une adoption le 22.

M. LE PRÉSIDENT.- Merci Mathilde. Le dernier point était d'ordre administratif. KALYDECO figurait, mais nous avons évalué SYMKEVI et KALYDECO, que les choses soient claires.

M^{me} GRANDE, pour la HAS.- C'était une association. Nous aurons les deux médicaments sur le document de l'avis. C'est administratif.

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