



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

SYMKEVI
(tezacaftor / ivacaftor)
Vertex Pharmaceuticals

Date de validation par la CEESP : 16 juin 2020

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	4
1.1	Sur le contexte.....	4
1.1.1	Indication	4
1.1.2	Revendications de l'industriel	4
1.1.3	Autres indications et extensions à venir	4
1.1.4	Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers	5
1.2	Sur l'analyse de l'efficience	5
1.2.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	6
1.2.2	En ce qui concerne l'efficience	6
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	7
1.4	Conclusion de la commission.....	7
1.5	Données complémentaires attendues.....	7
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	11
4.	Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficience.....	13
5.	Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude.....	32
6.	Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire.....	34
7.	Annexe 5 – Présentation des résultats de l'analyse d'impact budgétaire	40
8.	Annexe 6 – documents complémentaires à l'analyse de l'efficience.....	43
9.	Annexe 7 – documents complémentaires à l'analyse de l'impact budgétaire.....	59
10.	Annexe 8 – Echange avec l'industriel	64

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

1.1.1 Indication

L'évaluation, présentée par le laboratoire Vertex Pharmaceuticals, soutient une demande de primo-inscription de la spécialité SYMKEVI (tezacaftor / ivacaftor) sur la liste des médicaments remboursés aux assurés sociaux et sur la liste des spécialités agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus qui sont homozygotes pour la mutation *F508del* ou qui sont hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→TI*.

1.1.2 Revendications de l'industriel

L'industriel revendique un SMR important et une ASMR :

- De niveau III (modérée) dans le traitement des patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→TI*
- De niveau IV (mineure) dans le traitement des patients homozygotes pour la mutation *F508del*.

Le chiffre d'affaires prévisionnel TTC, dans l'intégralité de l'indication de la demande de remboursement (patients hétérozygotes et homozygotes pour la mutation *F508del*), est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC en 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique un impact sur les conditions de prise en charge des patients. L'industriel ne revendique pas d'impact sur l'organisation des soins et sur les pratiques professionnelles.

L'analyse de l'efficience porte uniquement sur la population de patients pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau III, soit les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del*. L'analyse d'impact budgétaire porte sur l'intégralité de l'indication de demande de remboursement prenant en compte les patients hétérozygotes et les patients homozygotes pour la mutation *F508del*.

Dans la population de patients hétérozygotes, au prix revendiqué de [REDACTED] € PPTTC par boîte, l'industriel estime un RDCR 945 278 €/QALY *versus* les meilleurs soins de support (traitements symptomatiques fondés sur une prise en charge respiratoire et nutritionnelle). L'industriel estime la population cible de patients hétérozygotes à 402 patients en 2019, représentant 17,4% de la population couverte par l'indication globale de SYMKEVI.

Dans l'intégralité de l'indication de demande de remboursement (patients hétérozygotes et homozygotes pour la mutation *F508del*), l'industriel estime un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros cumulés sur 3 ans pour prendre en charge environ [REDACTED] patients et pour un coût de traitement annuel par patient de l'association SYMKEVI et KALYDECO de [REDACTED] €.

1.1.3 Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne qu'un dossier de demande d'AMM pour les patients âgés de 6 à 11 ans a été déposé auprès de l'EMA.

1.1.4 Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Une contribution de l'association Vaincre la mucoviscidose a été transmise dans le cadre de ce dossier.

L'association indique que cette contribution se fonde sur ses connaissances de la maladie et sa prise en charge, ainsi que sur le témoignage de 10 patients recevant le traitement SYMKEVI, complété par le témoignage de patients éligibles au traitement. A noter que cette contribution de patients regroupe les patients homozygotes et hétérozygotes pour la mutation *F508del*.

Voici la synthèse de la contribution de patients :

« Les plus grandes difficultés du vécu avec la maladie sont les contraintes liées aux traitements quotidiens qui impactent fortement la qualité de vie, la vie familiale et professionnelle. Quand l'état de santé se dégrade, le pronostic vital est en jeu et dans certains cas, la seule alternative thérapeutique est la transplantation pulmonaire.

Les thérapeutiques actuelles sont pour la majorité des patients uniquement symptomatiques et n'empêchent pas la survenue d'épisodes d'exacerbations respiratoires, du déclin de la fonction respiratoire et de comorbidités.

SYMKEVI/KALYDECO répond aux besoins et aux attentes des patients éligibles en améliorant, non seulement les marqueurs biologiques et cliniques mais aussi la perception par les patients mêmes de leur état de santé et leur qualité de vie. Ces derniers aspects sont difficilement rapportés par les essais cliniques. Seulement les études « en vrai vie » pourront les valoriser.

Dans un contexte où les patients et les proches ont accès à une information globalisée, qui véhicule énormément d'espoirs avec la perspective de nouveaux médicaments innovants (une trithérapie est actuellement en cours d'évaluation par l'EMA), l'arrivée de SYMKEVI/KALYDECO est attendue aussi avec une impatience tout à fait compréhensible, car elle représente un gain de chances et pour certains la seule chance d'éviter une transplantation pulmonaire. »

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de cette analyse est d'évaluer l'efficience de SYMKEVI dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T*.

Ce laboratoire commercialise également deux produits dans le traitement de la mucoviscidose :

- KALYDECO (ivacaftor) indiqué dans le « traitement de la mucoviscidose chez les patients âgés de 2 ans et plus et pesant moins de 25 kg, porteurs des mutations de défaut de régulation (classe III) du gène CFTR suivantes : *G551D, G1244E, G1349D, G178R, G551S, S1251N, S1255P, S549N ou S549R*.
A la demande de l'ANSM, une RTU (Recommandation temporaire d'utilisation) est en cours d'élaboration pour les patients adultes et enfants de plus de 6 ans atteints de mucoviscidose porteurs de l'une des mutations du gène CFTR suivantes : *R117H, A1067, A455E, D110E, D110H, D1152H, D1270N, D579G, E193K, E56K, F1052V, F1074L, G1069R, K1060T, L206W, P67L, R1070Q, R1070W, R117C, R347H, R532Q, R74W, S945L, S977F, 2789+5G→A, 3272-26A→G, 3849+10kbC→T, 711+3A→G et E831X*. Cette demande se base sur l'utilisation de KALYDECO en monothérapie aux Etats-Unis
- ORKAMBI (ivacaftor/lumacaftor) indiqué chez les patients âgés de 6 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* du gène CFTR.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-utilité de SYMKEVI dans la population de patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* est acceptable, bien qu'elle soulève 6 réserves importantes, qui augmentent très fortement l'incertitude attachée aux résultats présentés :

- la méthode de détermination du **coefficient de dégradation du VEMS** vs BSC fondée sur une population de patients homozygotes ;
- l'estimation de l'effet traitement de SYMKEVI sur les **exacerbations pulmonaires**, critère de jugement secondaire et non significatif dans l'essai ;
- l'impact du taux d'observance sur les coûts sans impacter l'effet du traitement;
- **le choix d'une durée de simulation vie entière en l'absence de données de morbi-mortalité** liées à l'effet du traitement à long terme conduisant à des hypothèses d'extrapolation fortes ;
- l'estimation des **données d'utilité** fondée sur une méthode non validée ;
- l'estimation du **coût de prise en charge de la maladie** de façon agrégée et la méthode de stratification des coûts sans discussion sur la transposabilité de ces résultats

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel en analyse de référence avec un taux d'actualisation à 4 % sur tout l'horizon temporel, SYMKEVI versus BSC est associé à un RDCR de 945 278 €/QALY dans la population hétérozygote de l'indication de SYMKEVI.

Pour rappel, l'analyse de l'efficience porte sur la population hétérozygote, pour laquelle le laboratoire revendique une ASMR de niveau 3. La population hétérozygote représente 17,4% de la population couverte par l'indication de la demande de remboursement.

La CEESP souligne que les résultats présentés reposent sur un critère biologique intermédiaire (le VEMS) et sur le taux annuel des exacerbations pulmonaires avec une incertitude forte quant à leurs extrapolations à long terme (au-delà de 96 semaines). Les seules données à long terme présentées soutenant le maintien de l'effet du traitement sur ces paramètres sont ceux de la spécialité KALY-DECO correspondant à l'Ivacaftor seul. Même si KALYDECO est un modulateur du CFTR présent en association dans le produit SYMKEVI, les études menées à long terme ont été effectuées sur une population différente de la population d'analyse de ce dossier, ce qui ne permet pas de garantir une évolution similaire de l'effet traitement dans ces différentes populations. Les hypothèses de maintien de l'effet traitement introduisent une forte incertitude dans le modèle et impacte le résultat.

L'estimation du RDCR de SYMKEVI vs BSC repose sur des choix favorables au produit maintenus tout au long de la simulation :

- une durée de simulation très longue au regard du manque de données à long terme et de l'incertitude associée à l'extrapolation de l'effet thérapeutique un coefficient de réduction de dégradation du VEMS estimé sur une population homozygote
- un taux annuel d'exacerbations pulmonaires plus faible dans le bras SYMKEVI bien que non significatif dans les essais EXPAND et EXTEND
- un taux d'observance impactant uniquement les coûts sans impacter l'effet traitement
- l'application d'une courbe d'interpolation des utilités non validée

Compte tenu des choix non conservateurs retenus par l'industriel en analyse de référence, le RDCR est probablement sous-estimé. Considérant l'exploration de l'incertitude sur le maintien de choix favorables au produit, le RDCR de SYMKEVI versus BSC est vraisemblablement supérieur à 1 million d'euros/QALY. L'évaluation ne permet pas d'estimer le niveau maximal que le RDCR pourrait atteindre.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'impact budgétaire et d'estimer les conséquences financières associées à l'arrivée de SYMKEVI dans l'ensemble de ses indications à savoir le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation *F508del* et hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L*, *R117C*, *L206W*, *R352Q*, *A455E*, *D579G*, *711+3A→G*, *S945L*, *S977F*, *R1070W*, *D1152H*, *2789+5G→A*, *3272 26A→G* et *3849+10kbC→T*.

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de SYMKEVI est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante portant sur une présentation des résultats des estimations de coûts annuels de la maladie insuffisamment détaillées pour permettre de distinguer les coûts par poste de dépenses.

L'impact budgétaire cumulé sur 3 ans de l'introduction de SYMKEVI dans le panier de soins est estimé à ■■■■■ € pour l'intégralité de l'indication de demande de remboursement.

Pour les patients hétérozygotes à la mutation *F508del*, l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans est estimé à ■■■■■ € pour une population cible d'environ 400 patients et un taux de pénétration de SYMKEVI de ■■■ % en année 1 et ■■■ % en année 2 et 3.

Pour les patients homozygotes à la mutation *F508del*, l'impact budgétaire cumulé sur 3 ans est estimé à ■■■■■ € pour une population cible d'environ 1950 patients et un taux de pénétration de SYMKEVI de ■■■ % en année 1, ■■■ % en année 2 et ■■■ % en année 3.

1.4 Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission de l'évaluation économique et de santé publique (CEESP) est d'avis que :

- La population homozygote représente une part importante de l'indication de SYMKEVI (54% de l'impact budgétaire et 82,6% de la population cible), il est rappelé que cette population ne fait pas l'objet de l'évaluation de l'efficience présentée;
- Il est important de recueillir dans les essais cliniques des données de qualité de vie exploitables dans une analyse de l'efficience ;
- L'incertitude générée par les choix méthodologiques retenus dans la modélisation entraîne une sous-estimation du RDCR de SYMKEVI qui est vraisemblablement supérieur à 1 million d'euros /QALY ;
- La valeur du RDCR est principalement liée au prix revendiqué de SYMKEVI, avec un coût de traitement représentant plus de ■■■ % du coût total de prise en charge de la maladie ;
- L'incertitude liée aux données sur lesquelles repose l'évaluation est importante en l'absence de données d'effet traitement à long terme ;
- Les conditions de l'efficience de SYMKEVI en association aux thérapies standards chez les patients âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs d'une mutation spécifique du gène CFTR ne sont pas réunies au prix revendiqué par l'industriel, et ne pourront être atteintes que par une baisse du prix très significative.

1.5 Données complémentaires attendues

Des données sont attendues pour corroborer :

- Le maintien de l'effet du traitement sur le VEMS à long terme ;

- Des données à long terme sur le taux annuel des exacerbations pulmonaires.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau. Synthèse des réserves analyse de l'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Taux d'actualisation : application d'un taux de 4 % sur tout l'horizon temporel (> 30 ans), non conforme aux recommandations de la HAS	-		
Modélisation			
Population simulée : incertitude sur la représentativité des caractéristiques et sur la transposabilité des résultats entre les patients simulés dans le modèle et les patients français issus du registre de la mucoviscidose.	-		
Durée de simulation : trop longue au regard de l'incertitude générée par l'extrapolation et par les hypothèses concernant le maintien de l'effet traitement et la mortalité.		+	
Evolution du VEMS : le calcul du coefficient de diminution de dégradation du VEMS est réalisée sur une population homozygote.		+	
Extrapolation des données de survie : la médiane de survie est déterminée sur une population partiellement différente de la population d'analyse. L'impact de cette hypothèse n'est pas exploré.	-		
Exacerbations pulmonaires : l'hypothèse d'une réduction du taux d'exacerbations pulmonaires avec RR=0,45 sur tout l'horizon temporel n'est pas acceptable au regard des données de l'essai clinique EXPAND et de l'étude de suivi EXTEND dans lesquelles ce paramètre est non significatif. L'impact de cette hypothèse n'est que partiellement exploré.		+	
Poids : le z-score du poids pour l'âge n'étant pas un critère de jugement de l'essai clinique EXPAND, l'hypothèse d'un gain de 0,05 des patients traités par SYMKEVI sur tout l'horizon temporel n'est pas justifiée. L'impact de cette hypothèse n'a pas été testé en analyse de sensibilité.	-		
Observance : le taux d'observance impacte les coûts sans impacter l'efficacité du traitement. Ce choix est favorable au produit.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Détermination d'une utilité en fonction du VEMS basée sur une publication présentant des limites importantes notamment sur la sélection des patients de l'étude, la représentativité des patients par rapport à la population d'analyse et la répartition des patients dans les différentes classes de VEMS.	-		
Application d'une équation d'interpolation sur les valeurs d'utilités validée par un expert. Ce choix est non conservateur		+	
Mesure et valorisation des coûts			

<ul style="list-style-type: none"> - Estimation des coûts sur une population adulte alors que la population modélisée se compose également de patients plus jeunes. - Présentation des résultats des estimations de coûts annuels de la maladie insuffisamment détaillée pour permettre de distinguer les coûts par poste de dépenses. - Stratification des coûts selon le VEMS reposant sur une étude étrangère sans discussion permettant d'assurer la transposabilité de ces résultats 		+	
<ul style="list-style-type: none"> - Hétérogénéité des méthodes de détermination des coûts des exacerbations pulmonaires et du coût de la maladie 	-		

Tableau. Synthèse des réserves analyse de l'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Utilisation d'une perspective collective non conforme au guide méthodologique.	-		
Présentation des résultats des estimations de coûts annuels de la maladie insuffisamment détaillée pour permettre de distinguer les coûts par poste de dépenses.		+	

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Contexte administratif

Objet	Description (source industrielle)
Traitement	SYMKEVI (tezacaftor / ivacaftor)
Laboratoire	Vertex Pharmaceuticals
Domaine thérapeutique	Pneumologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Listes des médicaments remboursés aux assurés sociaux et des spécialités agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.
AMM	31/10/2018 Patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : <i>P67L</i> , <i>R117C</i> , <i>L206W</i> , <i>R352Q</i> , <i>A455E</i> , <i>D579G</i> , <i>711+3A→G</i> , <i>S945L</i> , <i>S977F</i> , <i>R1070W</i> , <i>D1152H</i> , <i>2789+5G→A</i> , <i>3272 26A→G</i> et <i>3849+10kbC→T</i> .
Indication revendiquée au remboursement	Identique à l'AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	- de niveau III pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : <i>P67L</i> , <i>R117C</i> , <i>L206W</i> , <i>R352Q</i> , <i>A455E</i> , <i>D579G</i> , <i>711+3A→G</i> , <i>S945L</i> , <i>S977F</i> , <i>R1070W</i> , <i>D1152H</i> , <i>2789+5G→A</i> , <i>3272 26A→G</i> et <i>3849+10kbC→T</i> . - de niveau IV pour le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> .
Statut particulier	Médicament orphelin
Prix revendiqué	██████████ € PPTTC par an pour la stratégie ██████████ € PPTTC par boîte
Estimations populations et montants concernés (industriel)	<u>Population cible</u> : 402 patients dans la population de patients hétérozygotes et 1914 patients dans la population de patients homozygotes <u>Dépense moyenne</u> : La dépense annuelle par patient est ██████████ € <u>Chiffre d'affaire</u> : estimé à ██████████ d'euros TTC en année 2 de commercialisation (cf. bordereau de dépôt)
Prise en charge à l'étranger	Oui, en Allemagne, en Espagne et au Royaume-Uni

ASMR : amélioration du service médical rendu ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; TTC : toutes taxes comprises. SMR : service médical rendu.

3.2 Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	L'association de tezacaftor et d'ivacaftor cible la protéine CFTR anormale en augmentant la quantité de protéines CFTR et leur fonction à la surface cellulaire.
Pathologie concernée	La mucoviscidose est une maladie génétique multi-systémique, rare et grave. Elle existe déjà <i>in utero</i> , est présente à la naissance et progresse tout au long de la vie du patient entraînant une dégradation de la fonction respiratoire et l'atteinte de nombreux autres organes. Elle est due à une absence ou une anomalie de la protéine CFTR (<i>Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator</i>) qui entraîne une augmentation de la viscosité des sécrétions notamment au niveau des voies respiratoires, du pancréas, de la sphère ORL, du tractus digestif, du système hépatobiliaire, des glandes sudoripares et du tractus génital mâle.
Prise en charge thérapeutique	Il n'existe pas de médicament ou d'autre technologie de santé agissant directement sur le mécanisme physiopathologique de la mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus, porteurs d'une mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> et d'une mutation associée à une activité résiduelle. La prise en charge respiratoire repose également sur une kinésithérapie respiratoire quotidienne. La transplantation pulmonaire, cardiopulmonaire, voire hépatique, peut être proposée en recours ultime dans les formes sévères.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	SYMKEVI représente un traitement de fond qui doit être prescrit d'emblée aux patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène <i>CFTR</i> . En complément, les traitements symptomatiques sont maintenus ou adaptés en fonction du contexte.
Essais en cours	L'industriel mentionne qu'un dossier de demande d'AMM pour les patients âgés de 6 à 11 ans a été déposé auprès de l'EMA

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficience

Demande de primo-inscription pour SYMKEVI (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) indiqué « en association avec ivacaftor 150 mg comprimés, dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, *homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G et 3849+10kbC→T* » (AMM obtenue le 31 octobre 2018). Désignation de médicament orphelin octroyée le 27 février 2017.

L'industriel revendique un SMR important et une ASMR :

- De niveau III dans la prise en charge thérapeutique de la maladie chez les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G et 3849+10kbC→T*.
- De niveau IV dans la prise en charge thérapeutique de la maladie chez les patients homozygotes pour la mutation *F508del*.

L'analyse d'efficience porte sur la population de demande de remboursement pour laquelle l'industriel revendique une ASMR III, soit les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del*.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves de la CEESP
Objectif		
L'analyse médico-économique a pour objectif d'évaluer l'efficience de tezacaftor/ivacaftor par rapport aux stratégies thérapeutiques disponibles sur le marché, dans la prise en charge des patients de 12 ans ou plus atteints de mucoviscidose et hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et qui ont une des mutations suivantes <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, et 3849+10kbC→T</i> sur le gène CFTR.	L'objectif est cohérent avec le libellé de demande de remboursement pour lequel l'industriel revendique une ASMR III et la population incluse dans l'essai clinique EXPAND. L'objectif est restreint par rapport au libellé d'AMM.	
Choix structurant		
Type d'analyse : Analyse coût-utilité (coût par QALY), complétée par une analyse coût-efficacité (coût par années de vie gagnées)	Conforme	

<p>Perspective : collective (assurance maladie obligatoire et tout autre payeur prenant en compte les complémentaires et le reste à charge patient)</p>	<p>Conforme</p>	
<p>Horizon temporel : vie entière <u>Analyses en scénario</u> : 10 ans, 20 ans et 30 ans Arguments :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dépistage néonatal systématique depuis 2002 ; - Nature chronique de la pathologie et espérance de vie > 40 ans (âge moyen de décès de 35 ans d'après le registre français de la mucoviscidose 2017) - Effet du traitement par modulateur du CFTR sur la mortalité : utilisation de l'équation prédictive de <i>Liou et al. 2001</i>, étude post-AMM de KALYDECO et d'ORKAMBI chez les patients homozygotes - Génotype CFTR à faible risque avec une médiane de survie de 50 ans (selon le registre américain) - Recommandations de la HAS (HT suffisamment long pour intégrer des différentiels de coûts et de résultats attendus) 	<p>L'horizon temporel est adapté à la chronicité de la maladie et à l'espérance de vie des patients Considérant l'hypothèse que l'effet traitement se maintient sur tout l'horizon temporel, alors qu'il s'agit d'une maladie évolutive et qu'aucune donnée au long terme n'a été présentée pour valider ce choix, une réduction de la durée de simulation serait plus cohérente.</p>	
<p>Actualisation : 4 % <u>Analyses en scénario</u> : 1,5 % pour les effets de santé et 4 % pour les coûts, selon le Green Book <u>Analyse de sensibilité</u> : 0 % et 2,5 %</p>	<p>Un taux d'actualisation de 4 % sur tout l'horizon temporel n'est pas conforme aux recommandations de la HAS. Ce choix est défavorable au produit.</p>	<p>Mineure</p>
<p>Population d'analyse Patients atteints de mucoviscidose, âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteur d'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G, et 3849+10kbC→T</i> Sous-population : aucune <u>Analyses en scénario</u> : aucune</p>	<p>La population d'analyse est cohérente avec la population de l'indication de remboursement et pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau III.</p>	

<p>Interventions comparées :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Stratégie évaluée : SYMKEVI (tezacaftor 100 mg/ivacaftor 150 mg) + ivacaftor + traitements du support (best supportive care, BSC) - Stratégie comparée : traitements de support (BSC) prenant en compte une prise en charge respiratoire (composée de dornase alpha, corticoïdes et bronchodilatateurs, antibiothérapies, solutés salés hypertoniques, kinésithérapie respiratoire) et une prise en charge nutritionnelle. <p>La prise en charge standard est symptomatique. Il n'existe pas de traitement améliorant la fonction protéine CFTR dans la population de demande de remboursement.</p> <p>L'ivacaftor (KALYDECO) en monothérapie est indiqué dans cette population aux Etats-Unis mais ne dispose pas d'AMM en France.</p> <p><u>Analyses en scénario</u> : aucune</p>	<p>Acceptable</p>	
<p>Modélisation</p>		
<p>Population simulée :</p> <p>Analyse de référence : Cohorte de 2000 patients dont les caractéristiques sont issues de l'essai clinique EXPAND et du registre français de la mucoviscidose.</p> <p>Sources :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Etude clinique de phase III EXPAND (étude 108) (étude pivot pour l'octroi de l'AMM) : multicentrique, randomisée, en double aveugle, croisée, évaluant l'efficacité et la sécurité de l'association tezacaftor/ivacaftor et de d'ivacaftor en monothérapie par rapport au placebo - Registre français de la mucoviscidose (données 2016) : mis en place par le conseil médical de l'association Vaincre La Mucoviscidose et exhaustif à 90 % 	<p>Les caractéristiques de la population simulée présentent certaines différences avec la population du registre français :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Les patients de l'essai présentent un VEMS médian plus faible que la population du registre. La transposabilité des résultats dans une population présentant une meilleure fonction pulmonaire n'est pas garantie. - Les patients simulés présentent en proportion une meilleure fonction pancréatique que les patients du registre français. - Le poids en z-score pour l'âge du registre est plus élevé que celui retrouvé dans l'essai. <p>La différence de VEMS entre les deux populations a été testé par le laboratoire et les analyses en sous-groupe ne montrent pas de différence significative de l'effet traitement suivant la classe de VEMS du patient.</p>	<p>Mineure</p>

Caractéristiques	EXPAND (n=244)	Registre français	Population simulée par le modèle	Néanmoins, l'hétérogénéité entre les populations de l'essai et du registre a été exploré en scénario et a un impact sur le RDCR de l'analyse de référence pouvant aller jusqu'à +10 %.
Age (années) – moy	34,8	33,8	35,6	
Sexe (femme)	54,9 %	52,9 %	55,4	
Poids en z-score pour l'âge – moy	0,37	1,2	0,4	
VEMS – moy	62,3	78,8	61,9	
Insuffisance pancréatique	20,5 %	33,8 %	19,5	

- Les prévalences, stratifiées par tranche d'âge, de diabète, d'infection à *S. aureus* et *B. cepacia* utilisées dans le modèle ont été estimées à partir du registre français de la mucoviscidose.

Tranche d'âge (années)	Diabète	<i>S. aureus</i> *	<i>B. cepacia</i>
12-14	0 %	64 %	0 %
15-19	2,3%	74,4 %	0 %
20-24	0 %	73,2 %	2,4 %
25-29	0 %	52,6 %	0 %
30-34	0 %	54,8 %	0 %
35-39	0 %	53,3 %	0 %
40-100	9,4%	48,1 %	2,8 %
Total	3,5 %	58 %	1,3 %

Analyse en scénario : à compléter

- profils bornés par les valeurs minimales et maximales issues du registre français de la mucoviscidose

<ul style="list-style-type: none"> - profils bornés par le valeur du premier et du troisième quartile issues du registre français - profil unique selon caractéristique moyenne du registre français 		
<p>Type de modèle : le modèle est une micro-simulation à temps discret sur données individuelles. Une cohorte de 2 000 patients est générée pour chaque traitement, par tirage au sort avec remise au sein de la population issue de l'essai EXPAND.</p> <p>Structure du modèle : Le modèle calcule la probabilité de décès en fonction de l'âge du patient à chaque cycle sur la base des données du registre français de la mucoviscidose et d'une médiane de survie déterminé dans une population américaine de patients ayant la mucoviscidose. La probabilité de survie est ensuite ajustée via des rapports de risque instantanée. Ainsi, une équation de risque estime la survie des patients en fonction de leurs caractéristiques.</p> <p>A chaque cycle, la micro-simulation calcule pour les patients en vie le risque de survenue des événements suivants du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> - la variation du VEMS ; - les exacerbations pulmonaires ; - la variation du poids ; - le développement d'un diabète ; - l'arrêt des traitements ; - les événements indésirables ; - les transplantations pulmonaires et décès associés. 	<p>Le choix de la structure du modèle est acceptable au regard du parcours des patients et de l'évolution de la maladie. Le modèle développé semble capturer les principaux aspects de la pathologie, à savoir l'évolution du VEMS, le risque de mortalité sur la base des facteurs principaux, la survenue d'EP, du diabète, les infections, les événements indésirables, et les transplantations pulmonaires.</p> <p>Le modèle de survie semble bien implémenté et suit une méthodologie qui peut être considérée comme acceptable compte tenu de l'absence de données de morbi-mortalité issues de l'essai clinique. Cependant, il peut être noté que la médiane de survie est déterminée à partir d'une population partiellement différente de celle analysée.</p> <p>Durée de simulation : La durée de simulation est cohérente avec le choix d'une modélisation vie entière mais elle introduit de l'incertitude : maintien de l'effet traitement se fonde sur un recul de 96 semaines et un maximum de 3 ans pour d'autres thérapeutiques similaires (modulateur du CFTR). Les données sur la survie sur 5 ans pour la spécialité KALYDECO (ivacaftor) montre des résultats non significatifs sur les données du registre UK CF Trust (462 patients) et significatif sur les données du registre US CFF, traduisant la fragilité des données à long terme de ces thérapeutiques. De plus, les données de KALYDECO à long terme portent sur une population différente de notre population d'analyse. Ces données ne permettent pas</p>	<p>Mineure</p> <p>Importante</p>

<p>Durée des cycles : les 2 premières années, cycle de 4 semaines, puis à partir de la 3ème année, cycle de 1 an</p> <p>Durée de la simulation : Vie entière (jusqu'à 100 ans)</p> <p>Analyses en scénario : 10 ans, 20 ans et 30 ans</p>	<p>de soutenir un maintien de l'effet de SYMKEVI sur une durée de simulation vie entière.</p>							
<p>Événements de la micro-simulation</p> <p>1) VEMS La progression du VEMS dans le modèle est simulée en 2 étapes avant et après la période de l'essai clinique et selon le traitement du patient :</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Période</th> <th>BSC seul</th> <th>SYMKEVI+BSC vs BSC seul</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>RCT (semaines 1-8)</td> <td>Constant au cours du temps</td> <td>Moyenne à 4 et 8 semaines du VEMS : +6,80 vs BSC (EXPAND – Rowe <i>et al.</i> 2017¹)</td> </tr> </tbody> </table>	Période	BSC seul	SYMKEVI+BSC vs BSC seul	RCT (semaines 1-8)	Constant au cours du temps	Moyenne à 4 et 8 semaines du VEMS : +6,80 vs BSC (EXPAND – Rowe <i>et al.</i> 2017 ¹)	<p>1) VEMS La détermination du coefficient de réduction de dégradation du VEMS des patients traités par SYMKEVI soulève plusieurs limites :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le VEMS moyen des patients de l'étude de Sawicki <i>et al.</i> 2017 est plus faible que celui de la population du registre français traduisant une fonction pulmonaire des patients de l'étude en moins bon état 	<p>Importante</p>
Période	BSC seul	SYMKEVI+BSC vs BSC seul						
RCT (semaines 1-8)	Constant au cours du temps	Moyenne à 4 et 8 semaines du VEMS : +6,80 vs BSC (EXPAND – Rowe <i>et al.</i> 2017 ¹)						

¹ Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC *et al.* Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017;377(21):2024-2035

Post-RCT (semaines 8+)	Dégradation annuelle en fonction de l'âge chez des patients à activité résiduelle (hétérozygote) (Sawicki et al. 2017 ²)		VEMS SYMKEVI = -61,5% vs dégradation du BSC (Analyse post-hoc EXTEND ³) Patients homozygotes suivi pendant 96 semaines sont appariés à des patients contrôle du registre américain US CFFPR.	<ul style="list-style-type: none"> - L'âge des patients est beaucoup plus faible dans l'étude Sawicki et al. 2017 que dans le registre français, (Sawicki et al. 2017). Cette étude inclus des patients à partir de l'âge de 6 ans, alors que le registre contient une extraction de la population partir de 12 ans - le calcul du coefficient de dégradation est réalisé sur la population homozygote de l'étude EXTEND. L'évolution du VEMS des patients homozygotes peut différer de celle des patients hétérozygotes aboutissant un coefficient de dégradation du VEMS potentiellement différent. La mesure de ce coefficient reste fragile et difficilement validée par des données dans la littérature. Par exemple, dans l'étude Sawicki et al 2015¹², ce coefficient de diminution était estimé à -53% Ainsi la transposabilité du coefficient de dégradation du VEMS dans la population d'analyse est discutable. L'immaturation des données des essais clinique impose le laboratoire à émettre des hypothèses fortes sur l'évolution du VEMS dans le bras SYMKEVI.
	Age	Déclin annuel moyen du VEMS (%)		
	9-12 ans	-0,80		
	13-17 ans	-0,57		
	18-24 ans	-1,85		
25-100 ans	-1,06			

Analyses en scénario :

- Sur la source mesurant le déclin annuel moyen du VEMS : Wagener et al. 2018⁴, Konstan et al. 2002,2007^{5, 6}, De Boeck et al. 2017⁷

² Sawicki GS, Konstan MW, McKone EF et al. Rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis (CF) having a residual function gene mutation (poster). Paper presented at: American Thoracic Society International Conference 2017; Washington, DC.

³ Flume P, Fisher-Biner R, Downey DG et al. An Open-Label Extension Study of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients Aged ≥12 Years With Cystic Fibrosis Homozygous for F508del-CFTR or Heterozygous for F508del-CFTR and a Residual Function Mutation. NACF 2019 – Poster 853

⁴ Wagener JS, Millar SJ, Mayer-Hamblett N et al. Lung function decline is delayed but not decreased in patients with cystic fibrosis and the R117H gene mutation. J Cyst Fibros. 2018 Jul;17(4):503-510.

⁵ Konstan MW, Butler SM, Pasta DJ et al. ; Scientific Advisory Group and the Investigators and Coordinators of the Epidemiologic Study of Cystic Fibrosis. Risk factors for rate of decline in forced expiratory volume in one second in children and adolescents with cystic fibrosis. J Pediatr. 2007 Aug;151(2):134-9, 139.e1.

⁶ Konstan MW, Wagener JS, Vandevanter DR et al. Risk factors for rate of decline in FEV1 in adults with cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2012 Sep;11(5):405-11.

⁷ De Boeck K, Zolin A, Year to year change in FEV1 in patients with cystic fibrosis and different mutation classes. J Cyst Fibros. 2017 Mar;16(2):239-245.

¹² Sawicki G. S., McKone E. F., Pasta D. J., Millar S. J., Wagener J. S., Johnson C. A., et al. Sustained Benefit from Ivacaftor Demonstrated by Combining Clinical Trial and Cystic Fibrosis Patient Registry Data. Am J Respir Crit Care Med. 2015;192(7):836-42.

- Sur le coefficient de réduction de dégradation du VEMS : un scénario utilisant la borne inférieure et supérieure de l'intervalle de confiance de l'étude EXTEND et un scénario basé sur la publication de Sawicki et al. 2015⁸

2) Exacerbations pulmonaires

Pour les patients BSC :

La fréquence des EP est calculée en fonction de l'âge du patient et de son VEMS, selon l'équation de Whiting et al.⁹. L'étude n'ayant étudié que les EP requérant une hospitalisation ou un traitement antibiotique IV, seuls ces deux types d'EP sont modélisés :

- Taux annuel d'EP ≥ 18 ans = $3.7885e^{-0.026 \times \text{VEMS}}$
- Taux annuel d'EP < 18 ans = $8.5938e^{-0.035 \times \text{VEMS}}$

Pour les patients traités par SYMKEVI :

La même méthodologie est utilisée avec l'ajout d'un risque relatif reflétant l'avantage de l'utilisation du traitement sur le nombre EP. Ce risque relatif correspond au rapport des fréquences annuelles d'EP du bras SYMKEVI par rapport au bras BSC

Période	BSC seul	tezacaftor/ivacaftor+BSC vs BSC seul
Vie entière	Prédictions selon l'âge et le VEMS (équation de Whiting) (Whiting et al. ⁵)	Risque relatif 0,607 par rapport au BSC seul à 8 semaines (EXPAND ¹⁰ ; ratio calibré)

Analyses en scénario : borne basse de l'intervalle de confiance (RR=0,29), borne haute de l'intervalle de confiance (RR=1,27)

2) Exacerbations pulmonaires

Les exacerbations pulmonaires établies par l'équation de Whiting⁵ reposent sur des données de la population américaine recueillies chez l'ensemble de la population de patients atteints de mucoviscidose et pas seulement chez les patients hétérozygotes à la mutation *F508del*. De plus cette étude ne permet pas d'étudier l'ensemble des exacerbations pulmonaires, ce qui représente un biais de l'évaluation médico-économique qui ne repose que sur les exacerbations pulmonaires ayant nécessité une hospitalisation ou une antibiothérapie par intraveineuse.

D'autre part, le nombre d'exacerbations pulmonaires n'était pas significativement différent entre les deux bras au cours de l'essai EXPAND et lors du suivi des patients dans l'étude EXTEND. Il ne semble donc pas acceptable avec les données disponibles de supposer une diminution du nombre des EP avec un RR=0,45 dans le bras SYMKEVI sur tout l'horizon temporel.

Importante

⁸ Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015;192(7):836-842

⁹ Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M. et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2014 Mar;18(18):1-106.

¹⁰ Rowe SM, Daines C, Ringshausen FC et al. Tezacaftor-Ivacaftor in Residual-Function Heterozygotes with Cystic Fibrosis. *N Engl J Med* 2017;377(21):2024-2035

5) Observance :

Période de 1 à 8 semaines (pendant RCT) : Les taux annuels d'interruption du traitement SYMKEVI, observé dans l'essai EXPAND sont appliqués durant cette période.

Période >8 semaines : la détermination des interruptions de traitement est estimée via une étude de pharmaco épidémiologie utilisant des données de délivrance en pharmacie de patients homozygotes à la mutation *F508del*, traités par un modulateur du CFTR. Cette analyse rétrospective estime à 12 mois le taux d'observance du traitement.

Les interruptions de traitements ont des conséquences sur les coûts liés au traitement mais ils ne présentent pas de diminution d'efficacité du traitement chez les patients ayant interrompus leur traitement.

Période	BSC seul	tezacaftor/ivacaftor+BSC
Semaines 1-8	Non applicable	99,82 %
Semaines 8+	Non applicable	91%

6) Evènements indésirables :

Les effets indésirables (EI) modélisés sont les EIs survenus chez au moins 5% des patients dans le groupe SYMKEVI et pour lesquelles est observée une augmentation d'au moins 1% par rapport au groupe BSC (à l'exception des exacerbations pulmonaires).

Effet indésirables	BSC seul	tezacaftor/ivacaftor+BSC
Diarrhée	0,414	0,544
Rhinopharyngite	0,204	0,544
Mal de tête	0,544	0,811
Augmentation des expectorations	0,457	0,587

Dans la pratique, le taux d'observance peut être plus faible que dans les essais mais ce taux devrait alors impacter à la fois les coûts et les effets du traitement. Il y a donc une incohérence concernant le taux d'observance retenu dans le modèle qui impacte uniquement les coûts alors que l'effet traitement est calculé en fonction du taux d'observance de 99,82% retenu dans les essais cliniques.

Mesure et valorisation des états de santé

Utilité en lien avec le VEMS :

Important

A partir d'une revue systématique de la littérature, les auteurs ont identifié plusieurs sources décrivant la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose. L'utilité en lien avec le VEMS retenue pour l'analyse de référence est celle issue de l'étude Acaster et al. 2015¹³. Cette étude rapporte des valeurs d'utilité EQ5D stratifiées par niveau de VEMS de patients anglais de plus de 18 ans atteints de mucoviscidose. La sélection des patients de cette étude a été réalisée via une publicité sur le site internet de l'association CF trust, proposant un auto-remplissage d'un questionnaire par le patient.

Utilité	Léger (VEMS ≥70%)	Modéré (VEMS : 41–70%)	Sévère (VEMS ≤ 41%)	Echantillon total
EQ-5D Moyenne (SD)	0,74 (0,27)	0,70 (0,26)	0,54 (0,29)	0,67 (0,28)

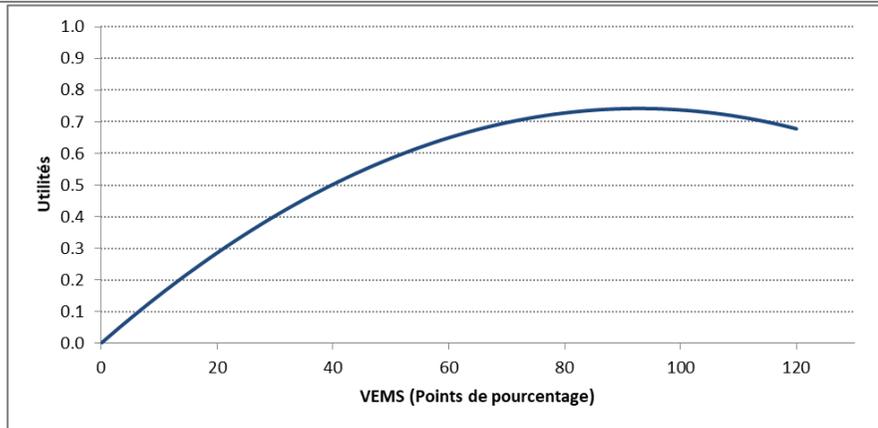
L'implémentation des données d'utilités dans le modèle est réalisée par l'interpolation d'une courbe sur les valeurs d'Acaster et al. 2015. : $U = \beta_0 + \beta_1 \times VEMS + \beta_2 \times VEMS^2$. Cette courbe permet de définir des valeurs d'utilité pour un VEMS donnée et non pour un intervalle comme le propose l'étude Acaster et al.

Utilité en lien avec le VEMS :

La détermination et l'implémentation dans le modèle de l'utilité en lien avec le VEMS présente plusieurs limites :

- La méthode de sélection des patients pose un problème de biais de sélection des patients répondant au questionnaire qui n'est pas discuté par le laboratoire.
- La gravité de la maladie aboutissant à la stratification des questionnaires selon le VEMS du patient est déclarative. Ainsi, une mucoviscidose déclarée comme légère par le patient a été classée comme ayant un VEMS ≥70% par les auteurs (la même logique a été adoptée pour les autres classes de VEMS).
- La matrice de valorisation des états de santé utilisée est une matrice anglaise. Cette méthodologie ne répond pas aux recommandations de la HAS qui préconise de valoriser les états de santé par un algorithme de dérivation des valeurs d'utilité française.
- Les scores d'utilité concernent l'ensemble des patients atteints de mucoviscidose limitant la transposabilité des résultats à la population d'analyse de ce dossier (patients de plus de 12 ans hétérozygotes à la mutation *F508del*)
- La méthode d'interpolation des valeurs d'utilité est peu claire et elle présente des valeurs non-réalistes pour des valeurs de VEMS supérieur à 92,7%. L'implémentation des valeurs d'utilité via la courbe d'interpolation est favorable au produit en comparaison à une implémentation des

¹³ Acaster S, Pinder B, Mukuria et al. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. Health Qual Life Outcomes. 2015 Mar 12;13:33.



Analyses en scénario : Utilisation des utilités de Acaster et al.¹⁴ stratifiées par niveau de VEMS, Utilités d'après Whiting et al.¹⁵, application d'un incrément d'utilité de +0,1 pour le bras SYMKEVI.

Utilité en lien avec les exacerbations pulmonaires :

La désutilité associée à l'occurrence d'une EP retenue pour l'analyse de référence est celle issue de l'étude de Solem et al¹⁶. Dans cette étude, les données utilisées sont issues des questionnaire EQ5D des essais de phase III TRAFFIC et TRANSPORT évaluant l'efficacité et la sécurité du lumacaftor/ivacaftor vs BSC chez des patients de plus de 12 ans homozygotes à la mutation *F508del*. Dans l'étude Solem, une exacerbation pulmonaire est définie comme un changement ou l'ajout d'un nouvel antibiotique chez un patient présentant au moins 4 signes pulmonaires. Ces patients ont été par la suite catégorisés selon qu'il est nécessité une hospitalisation ou non. Un modèle mixte à mesures

valeurs d'utilité stratifié selon le VEMS de l'étude Acaster et al.

Utilité en lien avec les exacerbations pulmonaires :

Dans l'étude de Solem et al, la définition d'une exacerbation pulmonaire ne répond pas exactement aux hypothèses formulées par le laboratoire puisque tous les patients nécessitant une hospitalisation pour une EP n'ont pas été comptabilisé selon la méthodologie de cette étude. Néanmoins, ce paramètre est considéré comme conservateur puisque l'impact d'une hospitalisation sur la qualité de vie est attendu plus important.

Les données d'utilité recueillis sont issues de patients homozygotes à la mutation *F508del*, et la valorisation de l'utilité retenue dans l'analyse est basée sur une matrice de pondération anglaise. Ces deux paramètres limitent la transposabilité des résultats à notre population d'analyse, qui ne sont pas discutés par le laboratoire.

Utilité en lien avec les évènements indésirables :

¹⁴ Acaster S, Pinder B, Mukuria et al. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. Health Qual Life Outcomes. 2015 Mar 12;13:33.

¹⁵ Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M. at al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. Health Technol Assess. 2014 Mar;18(18):1-106.

¹⁶ Solem C, Vera-Llonch M, Tai M-H et al. Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, and EQ-5D Measures in Adolescents and Adults With Cystic Fibrosis Homozygous for the *F508del*-CFTR Mutation- ISPOR 21st Annual International Meeting, Washington, DC, May 21-25, 2016

<p>répétées a été utilisé pour définir l'association entre l'utilité, le niveau de VEMS et la présence d'exacerbation pulmonaire aboutissant à l'équation suivante :</p> $U(VEMS, PE) = \beta_0 + \beta_1 \times VEMS + \beta_2 \times (VEMS)^2 + \beta_3 \times (\text{Expérimenter une PE})$ <p>La désutilité moyenne obtenue est de -0,043</p> <p>Utilité en lien avec les évènements indésirables : Il est considéré que l'impact des effets indésirables sur la qualité de vie est pris en compte par les utilités associées à l'atteinte de la fonction respiratoire du patient. Cela est appuyé par le fait que les effets indésirables modélisés sont pour une part des effets indésirables respiratoires.</p>	<p>Au vu des données d'utilité disponibles et du caractère peu spécifiques des évènements décrits, il est acceptable de ne pas avoir intégré des données d'utilité sur les évènements indésirables.</p>													
<p>Mesure et valorisation des coûts</p>														
<p>Coûts pris en compte : Coûts d'acquisition des traitements :</p> <table border="1" data-bbox="203 850 1077 1182"> <thead> <tr> <th>Analyse</th> <th>Coût unitaire par boîte (PPTC)</th> <th>Coût annuel</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>SYMKEVI+KALYDECO</td> <td></td> <td>██████ €</td> </tr> <tr> <td>Tezacaftor/Ivacaftor (pris le matin)</td> <td>██████</td> <td>██████ €</td> </tr> <tr> <td>Ivacaftor (pris le soir)</td> <td>██████</td> <td>██████ €</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Analyses en scénario</u> : Prix de l'association : -20 %, -10 %, +10 %, +20 % et scénario reprenant des hypothèses de réduction des prix de modulateurs du CFTR à partir de la perte de brevet.</p> <p>Coût de mise en place et suivi du traitement SYMKEVI :</p>	Analyse	Coût unitaire par boîte (PPTC)	Coût annuel	SYMKEVI+KALYDECO		██████ €	Tezacaftor/Ivacaftor (pris le matin)	██████	██████ €	Ivacaftor (pris le soir)	██████	██████ €	<p>Coût de prise en charge de la maladie : L'étude de Chevreul et al. (2015) présente des résultats agrégés de coûts ne permettant pas de préciser le détail des ressources consommées par poste de soins (fréquence/volume, coûts unitaires). L'utilisation de cette étude plutôt que la réalisation d'une étude de micro-costing rend l'évaluation des coûts peu transparente. De plus, la stratification des coûts via l'étude Colombo et al. présente certaines limites et biais potentiels de transposabilité entre le système de santé italien et français (caractéristiques de la population italienne, prise en charge de la maladie...). Cette méthodologie génère de l'incertitude insuffisamment discutée par le laboratoire dont l'impact est difficilement quantifiable sur le résultat.</p> <p>L'hétérogénéité des méthodes de détermination des coûts des exacerbations pulmonaires et du coût de la</p>	<p>Importante</p> <p>Mineure</p>
Analyse	Coût unitaire par boîte (PPTC)	Coût annuel												
SYMKEVI+KALYDECO		██████ €												
Tezacaftor/Ivacaftor (pris le matin)	██████	██████ €												
Ivacaftor (pris le soir)	██████	██████ €												

Consommation de soin	Unité	Année 1		Années suivantes	
Examen ophtalmologique	42,70 €	x1	42,70 €	x0	0,00 €
Bilan sanguin hépatique	21,60 €	x4	86,40 €	x1	21,60 €
Coût annuel de mise en place et suivi du traitement par modulateur du CFTR			129,10€		21,60 €

maladie ne permettent pas de fournir un résultat fiable en soustrayant ces coûts l'un à l'autre pour déterminer un coût de la maladie sans les exacerbations pulmonaires. Cette méthodologie n'est pas acceptable.

Le calcul des autres coûts n'appelle pas de remarques particulières.

Coût de prise en charge de la maladie :

Les coûts de prise en charge des patients sont issus de l'étude française de Chevreul et al. Les coûts associés aux ressources consommées l'ont été selon une perspective sociétale avec les coûts pour l'année 2012 comme référence actualisé selon l'indice des prix à la consommation. Chaque ressource déclarée consommée au cours des six derniers mois par les patients a été associée à son coût. Le coût moyen par patient a ensuite été annualisé. Les coûts retenus pour la modélisation sont ceux obtenus chez les adultes :

Poste	Coûts moyens pondérés annuels par patient (€ 2012)	Coûts annuels par patient (€ 2019)
Coûts médicaux directs totaux	23 968,00	24 806,99
Médicaments	8 277,00	8 566,73
Consultations et analyses (ville)	3 098,00	3 206,44
Hospitalisations	11 445,00	11 845,63
Dispositifs médicaux	1 127,00	1 166,45

Transport	21,00	21,74
Assistance par un aidant professionnel	0,00	0,00

Ces coûts ont été stratifiés en fonction de l'atteinte de la fonction pulmonaire (VEMS) selon l'étude italienne de Colombo et al. Ces coûts sont finalement compilés en trois postes de coût : hospitalisations, médicaments et soins ambulatoires (consultations et analyses (ville) + Transport + dispositifs médicaux).

VEMS	Hospitalisations (€ 2019)	Médicaments (€ 2019)	Ambulatoire			Total (€ 2019)
			Consultations et analyses (ville) (€ 2019)	Dispositifs médicaux (€ 2019)	Transports (€ 2019)	
≥ 70%	5 818 €	6 844 €	2 811 €	1 095 €	16 €	16 584 €
40 – 70%	15 122 €	9 953 €	3 686 €	938 €	26 €	29 725 €
< 40%	34 218 €	13 956 €	4 085 €	2 033 €	40 €	54 332 €

Coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires :

Les EP modélisées sont celles qui requièrent une hospitalisation ou une antibiothérapie par intraveineuse (IV). Le coût associé à l'occurrence des EP dans le modèle est donc fonction de la fréquence des EP avec hospitalisation et de celle des EP prises en charge à domicile avec antibiothérapie IV. Ces taux sont issus du registre français de la

mucoviscidose de 2016 qui permet d'estimer que 21,1% des EP sont traitées à l'hôpital et 78,9%le sont à domicile.

- Coût de la prise en charge à l'hôpital :

Le coût de la prise en charge hospitalière des exacerbations pulmonaires est une moyenne pondérée des coûts rapportés dans l'ENC 2016 des GHS des GHM « Infections et inflammations respiratoires » pour les patients de plus de 17 ans (GHM V11 04M071, 04M072, 04M073, 04M074), La moyenne des coûts, pondérée par le niveau de sévérité et actualisée à 2019 a été estimée à **6 682 €**.

- Coût de la prise en charge à domicile :

Les EP prises en charge à domicile requièrent la mise en place d'une chambre implantable. Le coût total de la chambre implantable par événement d'exacerbation pulmonaire a été estimé à 20,41 €. Sur l'avis de l'expert consulté, les traitements antibiotiques retenus pour le traitement des EP à domicile sont la ceftazidime et la tobramycine dont les coûts pour une durée de 15 jours sont estimés à 1 426,32€, en prenant en compte les coûts d'administration des antibiotiques s'élevant à 360,22 €, le coût total d'une prise en charge d'une EP à domicile est de 1 806,88 €.

- Coût annuel des EP stratifié par VEMS :

La part des EP traité à l'hôpital et à domicile selon le VEMS est issu du registre français de la mucoviscidose. En pondérant le coût moyen d'une EP à l'hôpital et à domicile par sa fréquence associé on obtient le coût des EP par paient par an :

Paramètres	VEMS ≥70%	VEMS 40-70%	VEMS <40%	Total
Part des exacerbations pulmonaires avec	17,0%	17,6%	29,8%	21,1%

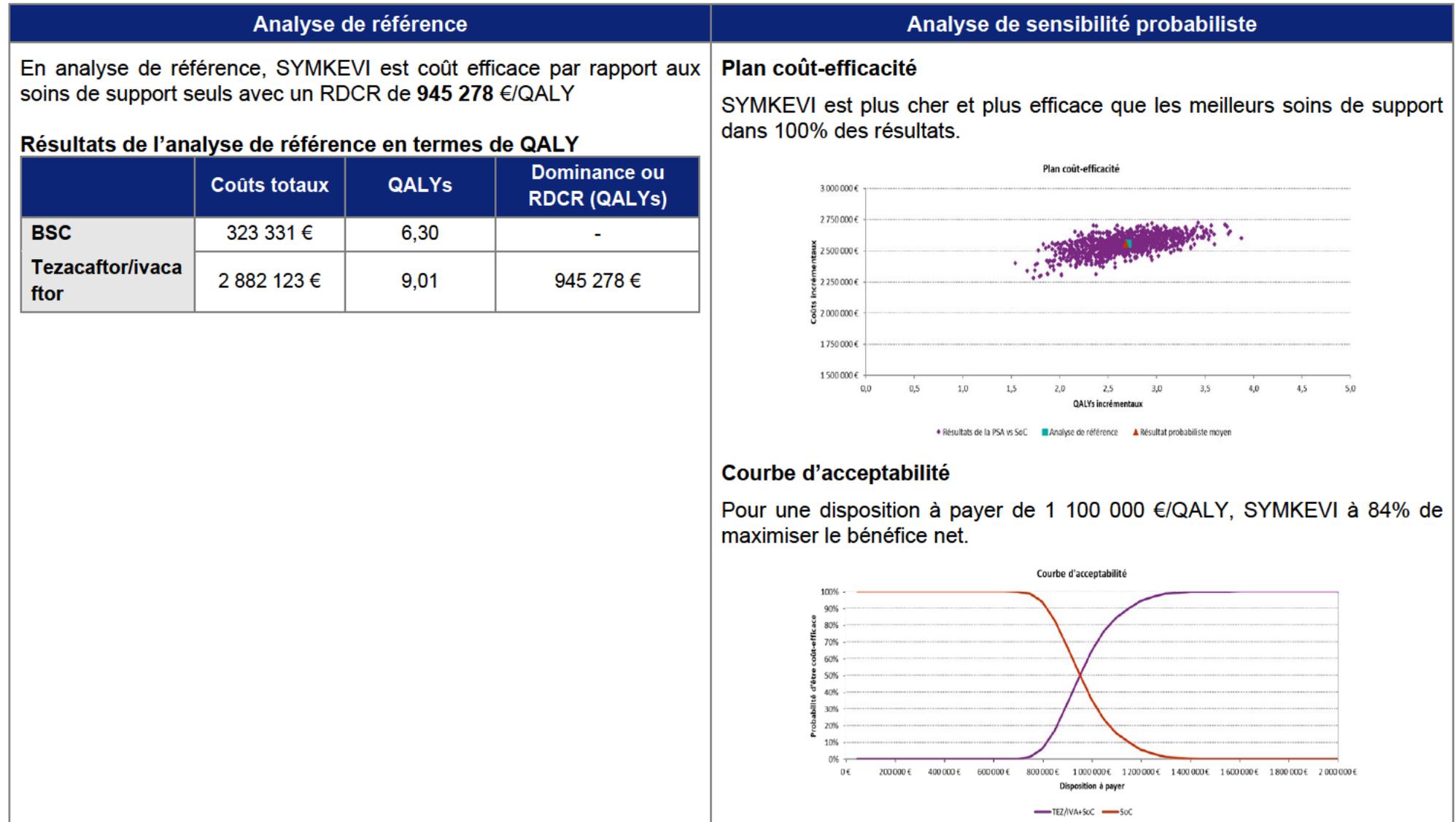
hospitalisation Part des exacerbations pulmonaires traitées à domicile avec antibiothérapie IV Coût des exacerbations pulmonaires par patient par an						
	83,0%	82,4%	70,2%	78,9%		
	1 707,51€	1 726,49€	2 112,93€	1 837€		
<p>Afin d'éviter un double comptage des EP, les coûts annuels de prise en charge de maladie ont été ajustés en soustrayant le coût moyen annuel d'une EP :</p>						
Niveau de VEMS	Coûts annuels de prise en charge	Coûts annuels de prise en charge des exacerbations pulmonaires	Coûts annuels de prise en charge hors exacerbation pulmonaire			
VEMS ≥ 70%	16 584 €	1 708 €	14 877 €			
VEMS 40-70%	29 725 €	1 726 €	27 999 €			
VEMS < 40%	54 331 €	2 113 €	52 218 €			
<p>Coûts des effets indésirables :</p> <p>Les événements indésirables sont pris en charge de manière ponctuelle via une consultation auprès du médecin au tarif de 28€.</p>						
Validation du modèle						

<p>Validation interne : pas de description d'une validation interne du modèle dans le dossier</p> <p>Validation croisée ou externe : Aucune confrontation avec des résultats économiques n'a été possible par le laboratoire</p>	<p>Selon les recommandations de la HAS : tout modèle fait l'objet d'une vérification technique et d'une procédure de validation.</p> <p>Le manque de données externes ont limité la validation externe des sorties du modèle.</p>	
Exploration de l'incertitude		
<p>Analyses en scénario</p> <ul style="list-style-type: none"> - HT : 10 ans, 20 ans et 30 ans - Actualisation : 0%, 2,5%, 4% pour les coûts et 1,5% pour les résultats - Caractéristiques de la population simulée à l'entrée du modèle : registre et valeurs extrêmes - Dégradation du VEMS : utilisation d'autres valeurs de la littérature - Taux d'observance 100% post RCT, 83,7% post RCT, taux annuel d'interruption de 1,9%, 100% RCT et post RCT - Utilisation des valeurs d'utilités de la littérature - Prix +/-20%, +/- 10% et scénario reprenant des hypothèses de réduction des prix des modulateurs du CFTR à partir de la perte de brevet - Exacerbations pulmonaires : borne IC95% - Coût de la maladie : pondération adultes/enfants <p>Analyses de sensibilité paramétriques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paramètre β_1 de l'équation d'utilité - Effet du traitement sur le VEMS durant la période post-RCT – SYMKEVI - Paramètre β_2 de l'équation d'utilité - Ratio d'EPS durant la période post-RCT – SYMKEVI - Taux d'observance durant la période post-RCT - SYMKEVI 	<p>Absence de certaines analyses en scénario et de sensibilité demandées lors de l'échange technique pourtant pertinentes à l'évaluation de ce dossier :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Taux de dégradation du VEMS de 61,5% pendant 96 semaines puis une cinétique de dégradation du VEMS équivalente des deux bras - Exacerbation pulmonaire : absence de différence entre les deux bras post RCT - Z-score du poids pour l'âge identique entre les deux bras en post RCT <p>Ces paramètres étant des éléments clés du modèle auxquels des incertitudes sont associés, une exploration partielle de l'incertitude a été menée par l'industriel.</p>	

<ul style="list-style-type: none">- Dégradation annuelle du VEMS en fonction de l'âge, après 8 semaines pour les patients traités par BSC- Taux d'observance durant la période post-RCT – SYMKEVI- Evolution du VEMS durant la période du RCT – SYMKEVI- Paramètre β_0 de l'équation d'utilité- Paramètre α de l'équation du taux d'EPs pour les patients ≥ 18 ans		
---	--	--

5. Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 2.



Analyse de sensibilité en scénario/complémentaire

Les principaux choix, hypothèses et sources choisis par l'industriel influençant le plus le RDCR concernent l'horizon temporel, l'actualisation, et les valeurs d'utilité.

Scénario (Choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources)			Résultats
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)
HT	Vie entière	20 ans	1 402 820 €
		30 ans	1 162 118 €
Actualisation	4%	2,5%	827 527 €
Utilité	Equation sur les valeurs d'Acaster	Valeur d'utilité d'Acaster	1 021 255 €
		Valeurs d'utilité de Whiting	997 567 €

Relation entre le RDCR de SYMKEVI par rapport à meilleurs soins de support et son prix

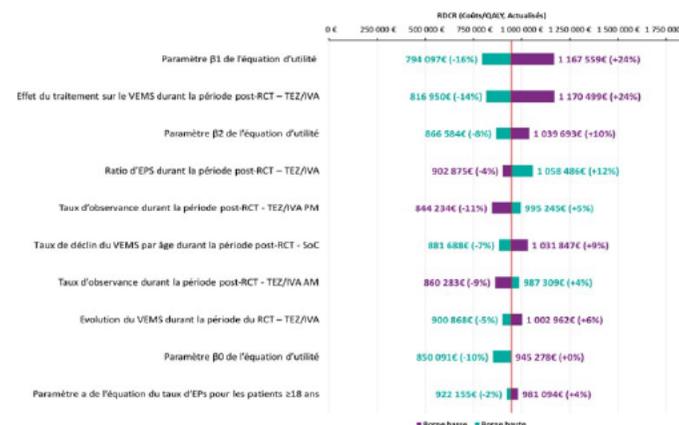


Variation HT du prix de tezacaftor et ivacaftor

Analyse de sensibilité déterministe

Les 3 variables qui ont le plus d'impact sur les résultats sont : les paramètres (β_1 et β_2) de l'équation d'utilité, l'effet traitement sur le VEMS en post RCT et le ratio d'EPS post RCT.

Diagramme de Tornado



Analyses sur le prix de SYMKEVI

Prix de SYMKEVI (tezacaftor/ivacaftor)	RDCR vs meilleurs soins de support (€/QALY)
+20 %	1 131 757 €
+10 %	1 038 517 €
Analyse de référence : [redacted] € PPTTC	945 278 €
-10 %	852 039 €
[redacted] %	758 799 €
Arrivée des génériques sur le marché	745 813 €

6. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Les données sources d'efficacité et de tolérance ainsi que les ressources prises en compte (valorisation différente car changement de perspective) sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité. Les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

L'analyse d'impact budgétaire porte sur l'intégralité de la population de demande de remboursement, soit les patients homozygotes et les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del*.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve CEESP
Objectif		
Evaluer l'impact budgétaire à 3 ans de l'introduction de SYMKEVI dans le cadre de la totalité de l'indication de la primo-inscription : traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272 26A→G</i> et <i>3849+10kbC→T</i>	Conforme	
Perspective et horizon temporel		
Perspective : collective et assurance maladie Horizon temporel : 3 ans Aucune actualisation des résultats n'est réalisée.	La HAS recommande d'adopter la perspective de l'assurance maladie obligatoire. Le choix de la méthode de valorisation des coûts de la maladie présente des résultats selon une perspective collective. Dans le cadre de la prise en charge de la mucoviscidose, les patients sont sous un régime ALD et leur reste à charge reste faible. Ainsi, la perspective assurance maladie se rapproche de la perspective collective.	

Population d'analyse et population cible		
<p>La population d'analyse correspond à l'indication de primo-inscription de SYMKEVI, prenant en compte les patients homozygotes et les patients hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i>.</p> <p>La population cible se base sur les données du Registre français et de l'incidence de la maladie.</p> <p><u>Population homozygote :</u> En 2017, 7 114 patients atteints de mucoviscidose dont 2 872 patients homozygotes pour la mutation <i>F508del</i> dont 1 655 âgés de 12 ans et plus, non transplantés. <i>Considérant une exhaustivité de 90% du registre et d'une incidence de 2% par an, la population cible est estimée à 1 914 patients en 2019, 1952 patients en 2020 et 1 991 patients en 2021.</i></p> <p><u>Population hétérozygote :</u> En 2017, 7 114 patients atteints de mucoviscidose dont 2 859 hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> dont 347 âgés de 12 ans et plus, non transplantés et porteurs mutations suivantes du gène <i>CFTR</i> : <i>P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G</i> et <i>3849+10kbC→T</i>. <i>Considérant une exhaustivité de 90% du registre et d'une incidence de 2% par an, la population cible est estimée à 402 patients en année 1, 410 en année 2 et 418 en année 3.</i></p>	<p>Conforme</p>	
Comparateurs		
<p>Comparateurs et abréviations :</p> <ul style="list-style-type: none"> - BSC : Best Supportive Care - SYM : SYMKEVI (Tezacaftor/Ivacaftor) + KALYDECO (Ivacaftor) - ORK : ORKAMBI (Lumacaftor/Ivacaftor) 	<p>L'ensemble des comparateurs pertinents ont été pris en compte.</p>	

Scenario comparés			
<p><u>Population homozygote</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un scénario 1 « sans SYMKEVI » dans lequel ORKAMBI + BSC et BSC seront pris en compte. - Un scénario 2 « avec SYMKEVI » dans lequel SYMKEVI+ BSC, ORKAMBI + BSC et BSC seront pris en compte. <p><u>Population hétérozygote</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Un scénario 1 « sans SYMKEVI » dans lequel seul BSC est pris en compte. - Un scénario 2 « avec SYMKEVI » dans lequel SYMKEVI+ BSC et BSC seront pris en compte. 		Conforme	
Parts de marché			
Les parts de marché sont issues d'estimations internes.			
<u>Population homozygote :</u>			
Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario SANS SYMKEVI+BSC			
ORKAMBI+ BSC	■	■	■
BSC	■	■	■
Scénario AVEC SYMKEVI+BSC			
SYMKEVI+BSC	■	■	■
ORKAMBI + BSC	■	■	■
BSC	■	■	■

Population hétérozygote :			
Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario SANS SYMKEVI+BSC			
BSC	■	■	■
Scénario AVEC SYMKEVI+BSC			
SYMKEVI+BSC	■	■	■
BSC	■	■	■
Mesure et valorisation des coûts			
<p>Les coût pris en compte sont :</p> <p>Coût total des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> - Acquisition - Suivi <p>Coût total de la prise en charge de la maladie</p> <ul style="list-style-type: none"> - Coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires stratifié selon la sévérité de l'atteinte pulmonaire et la population, - Coût des évènements indésirables - Coût des transplantations, uniquement pour la population homozygote <p>Pour tous les postes de coûts à l'exception des coûts d'acquisition des traitements, des hypothèses d'équivalence entre les 2 populations et entre le bras ORKAMBI et le bras SYMKEVI sont faites :</p>		<p>La valorisation des coûts se base principalement sur les résultats de l'analyse d'efficience dans la population hétérozygote, beaucoup d'hypothèses d'équivalence ont été faites pour transposer ces résultats à la population homozygote. Les hypothèses d'équivalences ont été argumentées et justifiées.</p> <p>La méthode semble acceptable au vu des données disponibles pour la valorisation des coûts</p> <p>L'étude de Chevreul et al. (2015) présente des résultats agrégés de coûts ne permettant pas de préciser le détail des ressources consommées par poste de soins (fréquence/volume, coûts unitaires). L'utilisation de cette étude plutôt que la réalisation d'une étude de micro-costing rend l'évaluation des coûts de la maladie peu transparente.</p>	

<ol style="list-style-type: none"> 1. Les coûts annuels pour le bras BSC des patients homozygotes est supposé être égal à celui du bras BSC des patients hétérozygotes pour les 3 premières années. 2. Les coûts annuels pour le bras SYMKEVI+BSC des patients homozygotes est supposé être égal à celui du bras SYMKEVI+BSC des patients hétérozygotes pour les 3 premières années. 3. Les coûts annuels pour le bras ORKAMBI+BSC des patients homozygotes est supposé être égal à celui du bras SYMKEVI+BSC des patients homozygotes pour les 3 premières années. 																																										
<p>Analyse de sensibilité et en scénario</p>																																										
<p>Aucune analyse de sensibilité n'a été menée</p> <p><u>Analyse en scénario</u> Pour les 2 populations : variation des parts de marché avec une cinétique de pénétration de SYMKEVI moins rapide que celles des analyses de référence.</p> <p><u>Population homozygote :</u></p> <table border="1" data-bbox="203 898 1115 1281"> <thead> <tr> <th>Parts de marché</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Scénario SANS SYMKEVI+BSC</td> </tr> <tr> <td>ORKAMBI+BSC</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Scénario AVEC SYMKEVI+BSC</td> </tr> <tr> <td>SYMKEVI+BSC</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>ORKAMBI+BSC</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> <tr> <td>BSC</td> <td>■</td> <td>■</td> <td>■</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Population hétérozygote :</u></p> <table border="1" data-bbox="203 1326 1115 1422"> <thead> <tr> <th>Parts de marché</th> <th>Année 1</th> <th>Année 2</th> <th>Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4">Scénario SANS SYMKEVI+BSC</td> </tr> </tbody> </table>	Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3	Scénario SANS SYMKEVI+BSC				ORKAMBI+BSC	■	■	■	BSC	■	■	■	Scénario AVEC SYMKEVI+BSC				SYMKEVI+BSC	■	■	■	ORKAMBI+BSC	■	■	■	BSC	■	■	■	Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3	Scénario SANS SYMKEVI+BSC				<p>Le laboratoire n'a pas effectué d'analyse de sensibilité déterministe, uniquement des analyses en scénario sur les parts de marché.</p>	
Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3																																							
Scénario SANS SYMKEVI+BSC																																										
ORKAMBI+BSC	■	■	■																																							
BSC	■	■	■																																							
Scénario AVEC SYMKEVI+BSC																																										
SYMKEVI+BSC	■	■	■																																							
ORKAMBI+BSC	■	■	■																																							
BSC	■	■	■																																							
Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3																																							
Scénario SANS SYMKEVI+BSC																																										

BSC	■	■	■		
Scénario AVEC SYMKEVI+BSC					
SYMKEVI+BSC	■	■	■		
BSC	■	■	■		

7. Annexe 5 – Présentation des résultats de l'analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire cumulé sur 3 ans est de ████████ € pour traiter environ 400 patients hétérozygotes et 1950 patients homozygotes.

Tableau 1. Populations projetées pour chaque scénario

Population homozygote

Population homozygote	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario SANS SYMKEVI+BSC			
ORKAMBI+BSC	██████	██████	██████
BSC	███	███	███
Total	1914	1952	1991
Scénario AVEC SYMKEVI+BSC			
SYMKEVI+BSC	██████	██████	██████
ORKAMBI+BSC	██████	██████	██████
BSC	███	███	███
Total	1914	1952	1991

Population hétérozygote

Population hétérozygote	Année 1	Année 2	Année 3
Scénario SANS SYMKEVI+BSC			
BSC	402	410	418
Total	402	410	418
Scénario AVEC SYMKEVI+BSC			
SYMKEVI+BSC	██████	██████	██████
BSC	███	███	███
Total	402	410	418

Tableau 2. Coûts moyens par patient par an par stratégie de prise en charge

Poste de coûts	SYMKEVI+BSC	ORKAMBI+BSC	BSC
Acquisition des traitements	██████	██████	███
Prise en charge de la maladie (hors exacerbation pulmonaire)	██████	██████	██████
Exacerbations pulmonaires	██████	██████	██████
Effets indésirables	██████	██████	██████
Suivi du traitement actif	██████	██████	██████
Transplantations	███	███	███

Tableau 3. Impacts budgétaires relatif à l'introduction de SYMKEVI et BSC

Population totale

Poste de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie* (hors exacerbations pulmonaires)	██████████	██████████	██████████	██████████
Exacerbations pulmonaires	██████████	██████████	██████████	██████████
Transplantations	██	██	██	██
Effets indésirables	██████	██████	██████	██████
Suivi du traitement actif	██████	██████	██████	██████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████

Population hétérozygote

Poste de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie* (hors exacerbations pulmonaires)	██████████	██████████	██████████	██████████
Exacerbations pulmonaires	██████████	██████████	██████████	██████████
Effets indésirables	██████	██████	██████	██████
Suivi du traitement par modulateur du CFTR	██████	██████	██████	██████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████

Population homozygote

Poste de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie* (hors exacerbations pulmonaires)	██	██	██	██
Exacerbations pulmonaires	██	██	██	██
Transplantations	██	██	██	██
Effets indésirables	██	██	██	██
Suivi du traitement actif	██	██	██	██
Total	██████████	██████████	██████████	██████████

Analyses en scénario

Diminution des parts de marché de SYMKEVI

- En diminuant les parts de marchés de SYMKEVI (1^{ère} année ██████████) l'impact budgétaire à 3 ans serait de ████████ € (diminution de 12%) dans la population hétérozygote.
- En diminuant les parts de marchés de SYMKEVI (1^{ère} année : ██████████), l'impact budgétaire à 3 ans serait de ████████ € (diminution de 37%) dans la population homozygote.
- Au total, pour les 2 populations, les scénarios de diminution des parts de marché de SYMKEVI réduiraient l'impact budgétaire de 26%, soit un impact budgétaire de ████████ €.

8. Annexe 6 – Documents complémentaires à l'analyse de l'efficacité

Analyse de référence :

Synthèse des études 108 et 110 :

Tableau 3. Design des études 108 et 100

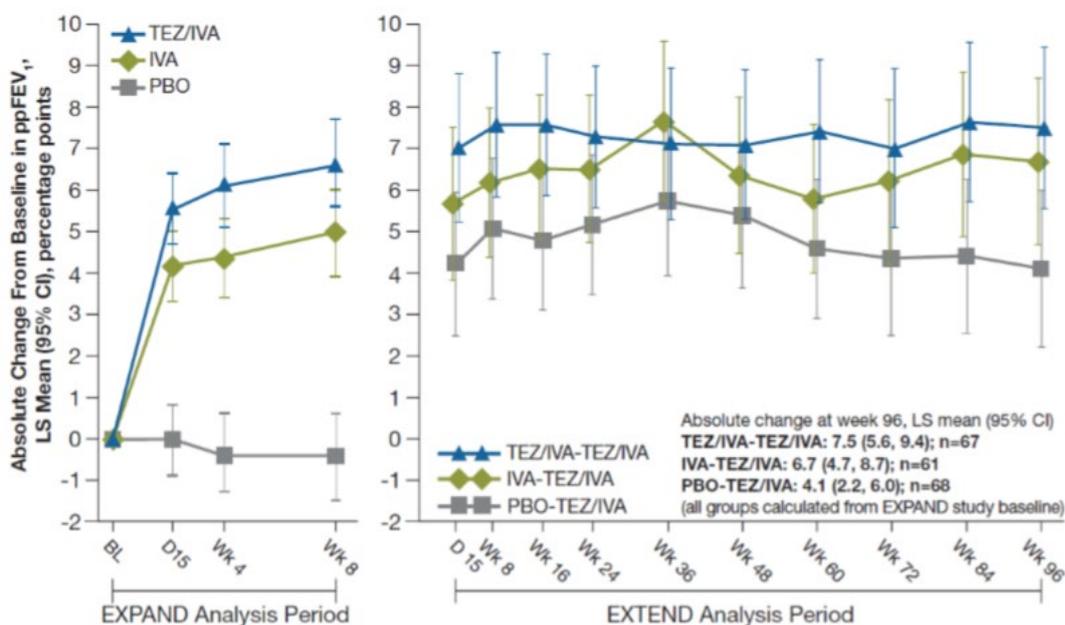
Etude 108 EXPAND (étude croisée)			Eude 110 EXTEND (phase extension)	
Séquence 1 8 semaines	Sevrage 8 semaines	Séquence 2 8 semaines	Temps de suivi : 96 semaines	
Symkevi	→	Kalydeco	→	Symkevi
Kalydeco	→	Symkevi	→	Symkevi
Symkevi	→	Placebo	→	Symkevi
Placebo	→	Symkevi	→	Symkevi
Kalydeco	→	Placebo	→	Symkevi
Placebo	→	Kalydeco	→	Symkevi

Tableau 4. Méthodologie et résultats des étude 108 et 110

	EXPAND (n=248)	EXTEND (n=227 issus de EXPAND)
Schéma	Etude de phase III, multicentrique, en double aveugle, étude croisée, comparant 3 traitements (l'association tezacaftor/ivacaftor, l'ivacaftor en monothérapie et le placebo)	Etude multicentrique de phase III non comparative, d'extension, en ouvert, chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR, ayant participé aux études ayant étudié l'association tezacaftor/ivacaftor
Objectif	Evaluer l'efficacité et la sécurité de l'association tezacaftor/ivacaftor chez des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus, hétérozygotes pour la mutation <i>F508del</i> du gène CFTR et porteurs d'une autre mutation du gène CFTR associée à une activité résiduelle.	Evaluer la sécurité à plus long terme et l'efficacité de l'association tezacaftor/ivacaftor
Suivi	8 semaines	96 semaines

<p>Synthèses des résultats utilisés dans le modèle</p>	<p>Variation absolue du VEMS : + 6,8 points [5,7 ; 7,8] par rapport au placebo (p<0,001)</p> <p>Exacerbations : RR : 0,54 (IC95% [0,26 ; 1,13]) NS</p> <p>Z-score du poids pour l'âge (ad-hoc) : + 0,05 point après 8 semaines par rapport au placebo (p=0,00161).</p>	<p>Variation absolue du VEMS : SYMKEVI → SYMKEVI : 7,5 IC95% [5,6 ; 9,4]. KALYDECO → SYMKEVI: 6,7 IC95% [4,7 ; 8,4] PLACEBO → SYMKEVI :4,1 IC95% [2,2 ; 6,0].</p> <p>Exacerbations : Le risque relatif était de 0,55, soit une réduction de 45%, à 8 semaines et de 0,22 à 104 semaines</p> <p>Z-score du poids pour l'âge : + 0,19 points à la semaine 8 de l'étude 108 + 0,23 points à la semaine de 96 de l'étude 110.</p>
---	---	--

Figure 1. Variation absolue du VEMS exprimé en % de la valeur théorique jusqu'à la semaine 96 de l'étude 110 (patients issus de l'étude 108) (source : rapport technique)



Les effets indésirables

Les effets indésirables sont inclus les EIs survenus chez au moins 5% des patients dans le groupe SYMKEVI+BSC de l'étude EXPAND et pour lesquels est observé une augmentation d'au moins 1% par rapport au groupe BSC (à l'exception des exacerbations pulmonaires). Ci-dessous, les taux d'incidence annuels pour tezacaftor/ivacaftor+BSC et BSC seul.

Tableau 5. Taux d'incidence annuels des effets indésirables (Source : EXPAND)

Effet indésirables	BSC seul	tezacaftor/ivacaftor+BSC
Diarrhée	0,414	0,544
Rhinopharyngite	0,204	0,544
Mal de tête	0,544	0,811
Augmentation des expectorations	0,457	0,587

Incidence du diabète

Les données d'incidence ont été calculés à partir d'une étude de patients issus du registre de la mucoviscidose du Royaume-Uni (*Adler et al. 2008*ⁱ). Cette étude longitudinale a suivi 8 029 patients âgés de 0 à 64 ans dans 50 cliniques.

Tableau 6. Incidence du diabète chez les patients atteints de la mucoviscidose par tranche d'âge

Tranche d'âge (années)	Homme	Femme
10–19	0,039	0,060
20–29	0,049	0,071
30–39	0,065	0,072
40+	0,051	0,029

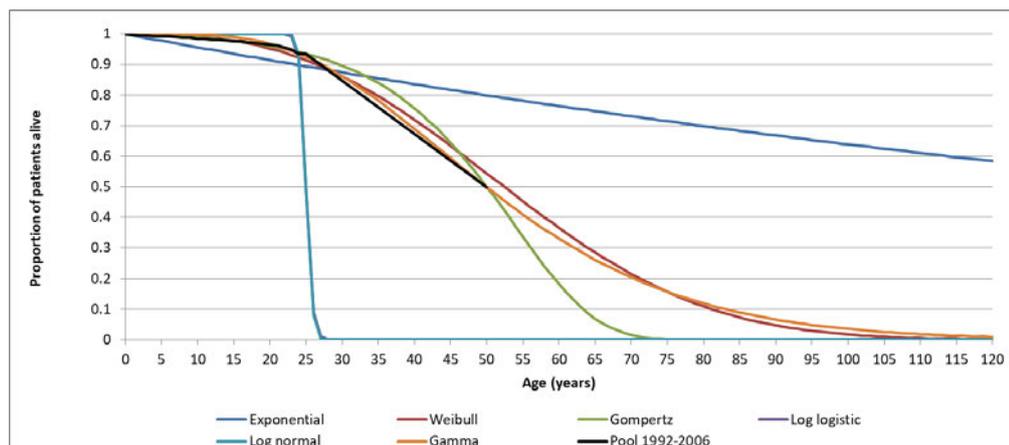
Estimation de la mortalité

Les étapes de prédiction de la survie :

1 – La courbe de survie

Une courbe de survie selon la méthode de Kaplan Meier de la population atteinte de la mucoviscidose en France à partir des données des 3 cohortes de naissance du registre français de la mucoviscidose présentant un suivi supérieur à 10 ans (1992-1996, 1997-2001, 2002-2006). Cette courbe est « complétée » par une valeur médiane issue d'une publication Mc Kone et al. 2006 (analyse rétrospective d'un registre américain US CFFPR). La courbe de survie est ensuite prolongée à l'aide d'une fonction de survie paramétrique (loi de Gompertz) afin d'obtenir des estimations sur la vie entière.

Représentations graphiques des différentes fonctions de survie ajustées sur les données observées dans le registre français de la mucoviscidose et la valeur médiane issue de *McKone et al. 2006*



2 Utilisation d'une équation de risques :

L'impact des caractéristiques individuelles du patient sur la survie d'un modèle de Cox à risque proportionnel, publié par *Liou et al. 2001*¹⁷, qui relie la survie des patients atteints de la mucoviscidose à neuf facteurs de risque. Cette méthode permet à la mortalité d'être influencée par les différences des caractéristiques individuelles des patients, prédisant ainsi la survie à mesure que ces caractéristiques évoluent.

Afin de modéliser l'impact des caractéristiques individuelles du patient et de leur évolution sur la survie, des rapports de risque instantané (hazard ratios, HR) sont appliqués à chaque cycle au risque moyen de décès par âge, obtenu par la fonction de survie (h_{x0}) :

$$h_{i0} = h_{x0} HR_i$$

Ces HRs sont calculés au moyen des caractéristiques moyennes de la cohorte suivie par le registre français de la mucoviscidose et de l'équation développée par *Liou et al. 2001*^{Erreur ! Signet non défini.} selon la formule suivante :

$$HR_i = e^{\beta_1(x_1 - \bar{x}_1) + \beta_2(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \beta_8(x_8 - \bar{x}_8)}$$

où les x_i sont les valeurs individuelles de chaque paramètre pris en compte dans l'équation de *Liou et al. 2001*, les \bar{x}_i sont les valeurs moyennes de chaque paramètre dans la population étudiée dans le registre français et les β_j sont les coefficients associés à chaque paramètre. Le HR de mortalité est ensuite mis à jour après chaque cycle pour tenir compte de l'évolution des caractéristiques du patient.

La probabilité annuelle de décès est ensuite calculée selon la formule :

$$p = 1 - e^{-h/t}$$

où h est le risque de décès tenant compte du HR précédemment calculé et t est la durée du cycle en années.

Les covariables incluses dans le modèle de *Liou et al. 2001* et les coefficients correspondants, ainsi que les valeurs de référence utilisées dans le modèle, sont présentés ci-dessous.

¹⁷ Liou TG, Adler FR, Fitzsimmons SC et al. Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. Am J Epidemiol. 2001 Feb 15;153(4):345-352.

Tableau 7. Paramètres associés aux caractéristiques individuelles prises en compte dans le modèle de *Liou et al. 2001*

Paramètre	Coefficient	Erreur Type	Valeur moyenne de référence (registre)
Âge (années)	0,011	0,0049	21,900
VEMS	-0,042	0,0025	78,900
Sexe (femme = 1)	0,15	0,074	0,524
z-score du poids pour l'âge	-0,28	0,041	-0,190
Fonction pancréatique exocrine suffisante (oui =1)	-0,14	0,23	0,189
Diabète (oui = 1)	0,44	0,098	0,191
<i>S. aureus</i> (oui = 1)	-0,25	0,09	0,609
<i>B. cepacia</i> (oui = 1)	1,41	0,19	0,017
Fréquence annuelle des EP (5 max)	0,35	0,024	0,700*
Exacerbations + <i>B. cepacia</i>	-0,28	0,06	0,012†

* estimée sur la base du nombre d'antibiothérapies IV initiées par an, dans le registre français de la mucoviscidose 2016. Chez 6 707 patients, 4 686 cures d'antibiothérapie ont été reportées. De fait, une valeur de 0,700 est appliquée dans le modèle.
† considérée égale à moyenne de *B. cepacia* x moyenne d'exacerbations pulmonaires.

3 L'estimation de la survie est bornée par la mortalité de la population générale. De plus, la survie modélisée au moyen de l'équation de survie et de l'équation de *Liou et al. 2001* est limitée de sorte à ne pas dépasser le taux de survie observée dans la population générale (IN-SEE 2016).

Identification, mesure et valorisation des utilités

Tableau 8. Résumé des données d'utilités considérées dans le modèle pour l'analyse de référence

		Valeur	Source
Utilité calculée en fonction du niveau de VEMS	β_0	0	Equation déterminée par interpolation sur valeurs d' <i>Acaster et al 2015</i> ¹⁸
	β_1	1,6	
	β_2	-0,863	
	β_3	0	
Exacerbation	Décroissement d'utilité	-0,043	<i>Solem et al. 2016</i> ¹⁹

¹⁸ Acaster S, Pinder B, Mukuria et al. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Mar 12;13:33.

¹⁹ Solem C, Vera-Llonch M, Tai M-H et al. Pulmonary Exacerbations, Lung Dysfunction, and EQ-5D Measures in Adolescents and Adults With Cystic Fibrosis Homozygous for the *F508del*-CFTR Mutation- ISPOR 21st Annual International Meeting, Washington, DC, May 21-25, 2016.

		Valeur	Source
pulmonaires	Durée	24,7 jours	EVOLVE ²⁰
	Autres effets indésirables	0	Hypothèse
Utilité post-greffe	Durée	0	
	0-6 mois post-greffe	0,810	<i>Anyanwu et al. 2001</i> ²¹ <i>Whiting et al. 2014</i> ²²
	7-18 mois post-greffe	0,810	
	19-36 mois post-greffe	0,810	
36 mois ou plus post-greffe	0,810		

Résultats

Tableau 9. Probabilité pour SYMKEVI d'être la stratégie la plus efficiente en fonction du seuil considéré

Seuil	Probabilité pour tezacaftor/ivacaftor d'être la stratégie la plus efficiente
≤ 600 000 €	0
700 000 €	0,001
800 000 €	0,059
900 000 €	0,324
1 000 000 €	0,64
1 100 000 €	0,844
1 200 000 €	0,943
1 300 000 €	0,987
1 400 000 €	0,997
1 500 000 €	0,999
≥ 1 600 000 €	1

²⁰ Vertex Pharmaceuticals – Rapport interne: VXR-HQ-88-00027. *Duration of Pulmonary Exacerbations in Study 661-106 (EVOLVE)* 2018.

²¹ Anyanwu AC, McGuire A, Rogers CA et al. Assessment of quality of life in lung transplantation using a simple generic tool. *Thorax*. 2001;56(3):218-22.

²² Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M. et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2014 Mar;18(18):1-106.

Tableau 10. Résultats de l'analyse de référence par tranche d'âge

Groupe d'âge	Résultats différentiels			RDCR	
	Coûts	Années de vie	QALYs	Coût / année de vie	Coût / QALY
12–14	4 063 495 €	3,08	3,75	1 319 278 €	1 083 524 €
15–19	3 602 144 €	3,76	3,90	958 275 €	922 857 €
20–24	3 746 309 €	3,53	3,65	1 060 503 €	1 027 502 €
25–29	3 298 123 €	4,00	3,50	824 513 €	943 503 €
30–34	2 717 742 €	3,10	2,72	875 926 €	1 000 531 €
35–39	2 477 302 €	3,65	2,83	678 872 €	875 370 €
40+	1 516 998 €	2,23	1,73	680 378 €	877 645 €
Total	2 558 793 €	3,03	2,71	844 198 €	945 278 €

Analyses de sensibilité :

Population simulée :

Dans le tableau ci-dessous, plusieurs analyses en scénario proposent de générer une cohorte se rapprochant des caractéristiques de la population suivie dans le registre français de la mucoviscidose en termes d'âge, de valeurs du VEMS et du poids en z-score pour l'âge.

Tableau 11. Profils de patients reproduisant ceux du registre français de la mucoviscidose

Restriction	Scénario 3.a	Scénario 3.b	Scénario 3.c
Age	12,1 ≤ - ≤ 69	21,3 ≤ - ≤ 45,2	33,8
VEMS	21,8 ≤ - ≤ 127	60,6 ≤ - ≤ 96,8	78,8
Poids en z-score	-2,5 ≤ - ≤ 15,9	-0,4 ≤ - ≤ 2,5	1,2

Evolution du VEMS en période post-RTC

Une analyse de sensibilité a été menée en utilisant des scénarios basés sur différentes sources bibliographiques documentant le déclin du VEMS dans le groupe BSC seul – période post-RCT :

Tableau 12. Scénarios sur le déclin annuel du VEMS dans le groupe BSC seul – période post-RCT

Catégorie d'âge	Analyse de référence : <i>Sawicki et al. 2017</i>	Scénario 4.a : <i>Wagener et al. 2018</i>	Scénario 4.b : <i>Konstan et al. 2002,2007</i>	Scénario 4.c <i>De Boeck et al. 2017</i>
9-12 ans	0,80	+0,73	-2,39	-0,485
13-17 ans	0,57	-1,55	-2,34	
18-24 ans	-1,85	-1,52	-1,92	
25 ans et plus	-1,06	-1,17	-1,45	

Tableau 13. Scénarios sur le déclin du VEMS dans le groupe traité comparativement au bras BSC – période post-RCT :

	Diminution du taux de déclin relativement au bras BSC	Taux d'interruption post-RCT
Analyse de référence : <i>Analyse post-hoc EXTEND²³</i>	-61,5%	0%

²³ Flume P, Fisher-Biner R, Downey DG et al. An Open-Label Extension Study of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients Aged ≥12 Years With Cystic Fibrosis Homozygous for *F508del-CFTR* or Heterozygous for *F508del-CFTR* and a Residual Function Mutation. NACF 2019 – Poster 853

	Diminution du taux de déclin relativement au bras BSC	Taux d'interruption post-RCT
Scénario 4.d : Sawicki et al. 2015²⁴	-47%	0%
Scénario 4.e : Borne inférieure de l'IC95% Analyse post-hoc EXTEND²⁵	-35,8%	0%
Scénario 4.f : Borne supérieure de l'IC95% Analyse post-hoc EXTEND²⁶	-86,1%	0%

Tableau 14. Analyse de scénario sur les utilités

Scénario	Sources	Légère (≥ 70%)	Modérée (41–70%)	Sévère (<41%)
6.a	Utilités d'après Acaster et al. ²⁷ stratifiées par niveau de VEMS	0,74	0,70	0,54
6.b	Utilités d'après Whiting et al. ²⁸ stratifiées par niveau de VEMS	0,803	0,749	0,688
6.c	Incrément d'utilité pour le bras tezacaftor/ivacaftor pour les domaines non respiratoires	+0,1 quel que soit le niveau de VEMS		

Tableau 15. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste

Paramètre	Valeur de référence	Analyses déterministes		Analyse probabiliste		Source/ justification
		Borne basse	Borne haute	Distribution	Paramètres	
Comorbidités						
Prévalence du diabète à initiation	Valeurs multiples	-20%	20%	NA	NA	Hypothèse
Incidence du diabète (hommes et femmes)	Valeurs multiples	-20%	20%	NA	NA	Hypothèse
Prévalence de <i>S. aureus</i> à initiation	Valeurs multiples	-20%	20%	NA	NA	Hypothèse

²⁴ Sawicki GS, McKone EF, Pasta DJ, et al. Sustained Benefit from ivacaftor demonstrated by combining clinical trial and cystic fibrosis patient registry data. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(7):836-842

²⁵ Flume P, Fisher-Biner R, Downey DG et al. An Open-Label Extension Study of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients Aged ≥12 Years With Cystic Fibrosis Homozygous for *F508del-CFTR* or Heterozygous for *F508del-CFTR* and a Residual Function Mutation. NACF 2019 – Poster 853

²⁶ Flume P, Fisher-Biner R, Downey DG et al. An Open-Label Extension Study of Tezacaftor/Ivacaftor in Patients Aged ≥12 Years With Cystic Fibrosis Homozygous for *F508del-CFTR* or Heterozygous for *F508del-CFTR* and a Residual Function Mutation. NACF 2019 – Poster 853

²⁷ Acaster S, Pinder B, Mukuria et al. Mapping the EQ-5D index from the cystic fibrosis questionnaire-revised using multiple modelling approaches. *Health Qual Life Outcomes*. 2015 Mar 12;13:33.

²⁸ Whiting P, Al M, Burgers L, Westwood M. et al. Ivacaftor for the treatment of patients with cystic fibrosis and the G551D mutation: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess*. 2014 Mar;18(18):1-106

Paramètre	Valeur de référence	Analyses déterministes		Analyse probabiliste		Source/ justification
		Borne basse	Borne haute	Distribution	Paramètres	
Prévalence de <i>B. cepacia</i> à initiation	Valeurs multiples	-20%	20%	NA	NA	Hypothèse
Efficacité et tolérance des traitements						
Variation du VEMS au cours des 8 premières semaines - TEZ/IVA+BSC	6,8	5,7	7,8	Normale	Moyenne = 6,8 ES = 0,536	IC _{95%}
Variation du VEMS après 8 semaines de traitement - TEZ/IVA+BSC	0,615	0,358	0,861	Beta	Moyenne = 0,615 ES = 0,13	IC _{95%}
Dégradation annuelle du VEMS en fonction de l'âge, après 8 semaines pour les patients traités par BSC - Groupe 6-12 ans	-0,80	-20%	20%	Normale	Moyenne = -0,80 ES = 0,16	Variation de 20% autour de la moyenne
Dégradation annuelle du VEMS en fonction de l'âge, après 8 semaines pour les patients traités par BSC - Groupe 13-17 ans	-0,57	-20%	20%	Normale	Moyenne = -0,57 ES = 0,114	Variation de 20% autour de la moyenne
Dégradation annuelle du VEMS en fonction de l'âge, après 8 semaines pour les patients traités par BSC - Groupe 18-24 ans	-1,85	-20%	20%	Normale	Moyenne = -1,85 ES = 0,37	Variation de 20% autour de la moyenne
Dégradation annuelle du VEMS en fonction de l'âge, après 8 semaines pour les patients traités par BSC - Groupe ≥25 ans	-1,06	-20%	20%	Normale	Moyenne = -1,06 ES = 0,212	Variation de 20% autour de la moyenne
Paramètre α de l'équation prédisant la fréquence des exacerbations pulmonaires chez les patients < 18 ans	8,594	6,875	10,313	Normale	Moyenne = 8,594 ES = 1,719 (hypothèse : ES = 20% de la moyenne)	Variation de 20% autour de la moyenne
Paramètre α de l'équation prédisant la fréquence des exacerbations	3,789	3,031	4,546	Normale	Moyenne = 3,789 ES = 0,758 (hypothèse : ES	Variation de 20% autour de la moyenne

Paramètre	Valeur de référence	Analyses déterministes		Analyse probabiliste		Source/ justification
		Borne basse	Borne haute	Distribution	Paramètres	
pulmonaires chez les patients \geq 18 ans					= 20% de la moyenne)	
Risque relatif d'exacerbation pulmonaire au cours des 8 premières semaines - TEZ/IVA+BSC	0,607	0,29	1,27	Log-normale	Moyenne = 0,607 ES = 0,121 (hypothèse : ES = 20% de la moyenne)	IC _{95%}
Risque relatif d'exacerbation pulmonaire après 8 semaines - TEZ/IVA+BSC	0,607	0,29	1,27	Log-normale	Moyenne = 0,607 ES = 0,121 (hypothèse : ES = 20% de la moyenne)	IC _{95%}
Variation du poids en z-score pour l'âge au cours des 8 premières semaines - TEZ/IVA+BSC	0,05	0,01	0,07	Normale	Moyenne = 0,05 ES = 0,015	IC _{95%}
Greffe de poumons						
VEMS seuil pour l'éligibilité à la transplantation pulmonaire (%)	30%	20%	40%	NA	NA	Variation de +/- 10% autour de la moyenne
Part des patients éligibles recevant effectivement une transplantation pulmonaire	0%	0%	10%	NA	NA	Hypothèse
Mortalité après transplantation - Année 1	17,8%	14,24%	21,36%	NA	NA	Variation de 20% autour de la moyenne
Mortalité après transplantation - Années suivantes	6,4%	5,1%	7,7%	NA	NA	Variation de 20% autour de la moyenne
Utilités						
Paramètre β_0 de l'équation d'utilité (constante)	0	0	0,1	Normale	Moyenne = 0 ES = 0,1	Hypothèse
Coefficient β_1 de l'équation d'utilité	1,6	1,44	1,76	Normale	Moyenne = 1,6 ES = 0,32	Hypothèse, variation de

Paramètre	Valeur de référence	Analyses déterministes		Analyse probabiliste		Source/ justification
		Borne basse	Borne haute	Distribution	Paramètres	
(VEMS)						10% autour de la valeur de référence
Coefficient β_2 de l'équation d'utilité (VEM ²)	-0,863	-0,949	-0,776	Normale	Moyenne = -0,863 ES = 0,1726 (hypothèse : ES = 20% de la moyenne)	Hypothèse, variation de 10% autour de la valeur de référence
Désutilité liée à une exacerbation pulmonaire	-0,043	-0,053	-0,0323	Normale	Moyenne = -0,043 ES = 0,005	Intervalle de confiance à 95%
Durée moyenne d'exacerbation pulmonaire	24,70	19,76	29,64	NA	NA	Hypothèse, variation de 20% autour de la valeur de référence
Utilité suivant une transplantation pulmonaire	Valeurs multiples	-20%	+20%	NA	NA	Hypothèse, variation de 20% autour de la valeur de référence
Arrêt de traitement et observance						
Taux annuel d'arrêt du traitement TEZ/IVA	Valeurs multiples	-20%	+20%	NA	NA	Hypothèse, variation de 20% autour de la valeur de référence
Observance - Période RCT - TEZ/IVA	99,82%	80%	100%	NA	NA	Hypothèse
Observance - Après post-RCT - TEZ/IVA	91%	73%	100%	NA	NA	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Coûts de prise en charge						
Coûts médicaux directs - VEMS < 40	52 218 €	-20%	+20%	Gamma	Moyenne = 52 218 ES = 10 444 (hypothèse : ES=20% de la moyenne)	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Coûts médicaux directs - VEMS 40-69	27 998 €	-20%	+20%	Gamma	Moyenne = 27 998 ES = 5 600	Variation de 20% autour de la valeur

Paramètre	Valeur de référence	Analyses déterministes		Analyse probabiliste		Source/ justification
		Borne basse	Borne haute	Distribution	Paramètres	
					(hypothèse : ES=20%de la moyenne)	de référence
Coûts médicaux directs - VEMS 70+	14 876 €	-20%	+20%	Gamma	Moyenne = 876 ES = 2975 (hypothèse : ES=20%de la moyenne)	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Coût par exacerbation - VEMS <40	2 113 €	-20%	+20%	Gamma	Moyenne = 2 113 ES = 423(hypothèse : ES=20%de la moyenne)	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Coût par exacerbation - VEMS 40-69	1 727€	-20%	+20%	Gamma	Moyenne = 1 727 345(hypothèse : ES=20%de la moyenne)	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Coût par exacerbation - VEMS 70+	1708€	-20%	+20%	Gamma	Moyenne = 1708 ES = 342 (hypothèse : ES=20%de la moyenne)	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Autres coûts						
Greffe pulmonaire – procédure*	76 315 €	61 052 €	91 578 €	NA	NA	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Greffe pulmonaire - 1ère année de suivi*	25 989 €	20 792 €	31 187 €	NA	NA	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Greffe pulmonaire - 2nde année de suivi*	12 595 €	10 076 €	15 114 €	NA	NA	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Greffe pulmonaire - 3ème année de suivi*	12 166 €	9 733 €	14 599 €	NA	NA	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Greffe pulmonaire - 4 à 9ème année de suivi*	9 529 €	7 623 €	11 435 €	NA	NA	Variation de 20% autour

Paramètre	Valeur de référence	Analyses déterministes		Analyse probabiliste		Source/ justification
		Borne basse	Borne haute	Distribution	Paramètres	
						de la valeur de référence
Greffe pulmonaire - 10 année de suivi ou plus*	9 529 €	7 623 €	11 435 €	NA	NA	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Suivi du traitement modulateur du CFTR - première année	129 €	103 €	155 €	NA	NA	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Suivi du traitement modulateur du CFTR - années suivantes	22 €	17 €	26 €	NA	NA	Variation de 20% autour de la valeur de référence
Coûts des évènements indésirables	Valeurs multiples	-20%	+20%	NA	NA	Variation de 20% autour de la valeur de référence

*Les variations concernant la greffe pulmonaire ne sont pas appliquées dans l'analyse rapportée dans ce rapport étant donné qu'aucune greffe n'est prise en compte.

Tableau 16. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres intégrés dans le modèle (tezacaftor/ivacaftor+BSC vs BSC seul)

#	Paramètre	Valeur d'entrée			RDCR	
		Analyse de référence	Borne basse de la DSA	Borne haute de la DSA	Borne basse de la DSA	Borne haute de la DSA
1	Paramètre β_1 de l'équation d'utilité	1,60	1,44	1,76	1 167 559€ (+24%)	794 097€ (-16%)
2	Effet du traitement sur le VEMS durant la période post-RCT – TEZ/IVA	0,62	0,36	0,86	1 170 499€ (+24%)	816 950€ (-14%)
3	Paramètre β_2 de l'équation d'utilité	-0,863	-0,949	-0,776	1 039 693€ (+10%)	866 584€ (-8%)
4	Ratio d'EPS durant la période post-RCT – TEZ/IVA	0,607	0,29	1,27	902 875€ (-4%)	1 058 486€ (+12%)
5	Taux d'observance durant la période post-RCT - TEZ/IVA PM	91%	73%	100%	844 234€ (-11%)	995 245€ (+5%)
6	Dégradation annuelle du VEMS en fonction de l'âge, après 8	Valeurs multiples	-20%	+20%	1 031 847€ (+9%)	881 688€ (-7%)

#	Paramètre	Valeur d'entrée			RDCR	
		Analyse de référence	Borne basse de la DSA	Borne haute de la DSA	Borne basse de la DSA	Borne haute de la DSA
	semaines pour les patients traités par BSC					
7	Taux d'observance durant la période post-RCT - TEZ/IVA AM	91%	73%	100%	860 283€ (-9%)	987 309€ (+4%)
8	Evolution du VEMS durant la période du RCT – TEZ/IVA	6,8	5,7	7,8	1 002 962€ (+6%)	900 868€ (-5%)
9	Paramètre β_0 de l'équation d'utilité	0	0	0,1	945 278€ (+0%)	850 091€ (-10%)
10	Paramètre α de l'équation du taux d'EPs pour les patients ≥ 18 ans	3,789	3,031	4,546	981 094€ (+4%)	922 155€ (-2%)

Tableau 17. Résumé des résultats des analyses de sensibilité ou de scénario présentées

	RDCR de tezacaftor/ivacaftor+BSC vs BSC seul
Analyse de référence	945 278 €
Scénario 1.a : horizon temporel 10 ans	2 033 486 € (+115%)
Scénario 1.b : horizon temporel 20 ans	1 402 820 € (+48%)
Scénario 1.c : horizon temporel 30 ans	1 162 118 € (+23%)
Scénario 2.a : taux d'actualisation de 0%	648 877 € (-31%)
Scénario 2.b : taux d'actualisation de 2,5%	827 527 € (-12%)
Scénario 2.c : taux d'actualisation de 1,5% pour les résultats	500 122 € (-47%)
Scénario 3 : population bornée par les valeurs extrêmes du registre	936 415 € (-1%)
Scénario 3 : population bornée par Q1-Q3 du registre	1 023 856 € (+8%)
Scénario 3 : population identique au registre pour âge, VEMS et z-score du poids pour l'âge	1 038 466 € (+10%)
Scénario 4.a : dégradation post-RCT du VEMS dans le bras BSC selon <i>Wagener et al.</i>	923 073 € (-2%)
Scénario 4.b : dégradation post-RCT du VEMS dans le bras BSC selon <i>Konstan et al.</i>	845 936 € (-11%)
Scénario 4.c : dégradation post-RCT du VEMS dans le bras BSC selon <i>De Boeck et al.</i>	1 320 958 € (+40%)
Scénario 4.d : dégradation post-RCT du VEMS dans le bras TEZ/IVA selon <i>Sawicki et al.</i>	1 057 694 € (+12%)
Scénario 4.e : dégradation égale à la borne inférieure de EXPAND	1 170 499 € (+24%)
Scénario 4.f : dégradation égale à la borne supérieure de EXPAND	816 950 € (-14%)

	RDCR de tezacaftor/ivacaftor+BSC vs BSC seul
Scénario 5.a : 100% des patients persistants	949 123 € (+0%)
Scénario 5.b : taux annuel interruption de 1,9%	877 060 € (-7%)
Scénario 5.c : 100% d'observance	1 037 276 € (+10%)
Scénario 5.c : 83,7% d'observance	870 658 € (-8%)
Scénario 6 : utilités par strate de VEMS selon <i>Acaster</i>	1 021 255 € (+8%)
Scénario 6 : utilités par strate de VEMS selon <i>Whiting</i>	997 567 € (+6%)
Scénario 6 : incrément d'utilité de 0,1 pour TEZ/IVA	632 830 € (-33%)
Scénario 7.a : hypothèses de réduction du prix des traitements au cours du temps à partir de l'arrivée des génériques	745 813 € (-21%)
Scénario 7.b : diminution du prix de TEZ/IVA de 20%	758 799 € (-20%)
Scénario 7.c : diminution du prix de TEZ/IVA de 10%	852 039 € (-10%)
Scénario 7.d : augmentation du prix de TEZ/IVA de 10%	1 038 517 € (+10%)
Scénario 7.e : augmentation du prix de TEZ/IVA de 20%	1 131 757 € (+20%)
Scénario 8.a : Exacerbations pulmonaires : borne basse de l'IC95% du RR de l'analyse de référence	902 817 € (-4%)
Scénario 8.b : Exacerbations pulmonaires : borne haute de l'IC95% du RR de l'analyse de référence	1 061 348 € (+12%)
Scénario 9.a : Coûts de Chevreul après pondération adultes/enfants	947 656 € (+0%)

9. Annexe 7 – Documents complémentaires à l'analyse de l'impact budgétaire

Tableau 18. Coûts unitaires de SYMKEVI et ORKAMBI en analyse de référence

Analyse	Coût unitaire par boîte (PPTTC)	Coût unitaire incluant l'honoraire de dispensation (1,02 € / boîte)	Coût annuel
SYMKEVI (association)			██████ €
SYMKEVI (dose matinale)	██████	██████ €	██████ €
Ivacaftor (dose vespérale)	██████ €	██████ €	██████ €
ORKAMBI	██████ €	██████ €	██████ €

Tableau 19. Coûts de Chevreul et al. 2015 actualisés à 2019 et stratifiés par niveau de VEMS, selon l'étude de Colombo et al. 2013

VEMS	Hospitalisations	Médicaments	Ambulatoire			Total Ambulatoire	Total
			Consultations et analyses (ville)	Dispositifs médicaux	Transports		
≥ 70%	5 818 €	6 844 €	2 811 €	1 095 €	16 €	3 922 €	16 584 €
40 – 70%	15 122 €	9 953 €	3 686 €	938 €	26 €	4 650 €	29 725 €
< 40%	34 218 €	13 956 €	4 085 €	2 033 €	40 €	6 158 €	54 331 €

Tableau 20. Coûts de prise en charge de la maladie par niveau de VEMS

Niveau de VEMS	Coûts annuels de prise en charge total (€ 2019)	Coûts annuels de prise en charge hors exacerbation pulmonaire (€ 2019)*	Coûts annuels de prise en charge des exacerbations pulmonaires (€ 2019)
VEMS ≥ 70%	16 584 €	14 995 €	1 589 €
VEMS 40-70%	29 725 €	28 121 €	1 604 €
VEMS < 40%	54 331 €	52 426 €	1 905 €

Abréviations : VEMS = Volume expiratoire maximal par seconde

*Ne comprend pas le coût des exacerbations pulmonaires.

Tableau 21. Synthèse de la valorisation des coûts annuels moyens par patient par poste

Poste de coût	Traitement (€/patient/an)	Justifications
Coûts d'acquisition des traitements	SYM : ██████ BSC : 0€ ORK : ██████	PTTC revendiqué : Application d'un facteur différentiel ; coût théorique/ coût généré BDM_IT Posologie : essais cliniques ou RCP
Coûts de suivi des traitements	SYM : ██████ € ████████████████████ BSC : 0€ ORK = SYM (équivalence)	RCP (examen ophtalmologique) Code NABM, AMELI
Coût de prise en charge hors exacerbations pulmonaires	SYM : ██████ BSC : ██████ ORK = SYM (équivalence) <u>Coût/niveau VEMS :</u> VEMS>70% : 14 995€ VEMS [40-70] : 28 121€ VEMS<40% : 52 426€	L'étude de <i>Chevreul et al. 2015</i> (CCAM, NABM, LPP, ATIH) Coûts stratifiés selon l'étude <i>Colombo et al. 2013</i> pour avoir les coûts déclinés par niveau de VEMS Avis d'experts
Coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires (prise en charge hospitalière + à domicile)	SYM : ██████ BSC : ██████ ORK = SYM (équivalence) <u>Coût/niveau VEMS :</u> VEMS>70% : ██████ VEMS [40-70] : ██████ VEMS<40% : ██████	Registre français de la mucoviscidose CCAM Scan Santé <i>Viard et al. 2015</i> <i>Munck et al. 2004</i> Avis d'expert Essais cliniques
Transplantations	█████	Considéré comme nul pour les 2 populations
Événements indésirables	SYM : ██████ BSC : ██████ ORK = SYM (équivalence)	Consultation chez un médecin spécialiste (AMELI 2019) EI unitaire = 28€
Coûts de transport	NA	Inclus dans les coûts de prise en charge de l'étude <i>Chevreul et al. 2015</i>

Résultats par poste de coûts de la population homozygote

Tableau 22. Coût total par poste et par an pour les trois premières années (SANS SYMKEVI+BSC) – population homozygote

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
ORKAMBI+BSC				
Acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie* (hors exacerbations pulmonaires)	██████████	██████████	██████████	██████████
Exacerbations pulmonaires	██████████	██████████	██████████	██████████
Transplantations	██	██	██	██
Effets indésirables	██████████	██████████	██████████	██████████
Suivi du traitement actif	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
BSC				
Acquisition des traitements	██	██	██	██
Prise en charge de la maladie* (hors exacerbations pulmonaires)	██████████	██	██	██████████
Exacerbations pulmonaires	██████████	██	██	██████████
Transplantations	██	██	██	██
Effets indésirables	██████████	██	██	██████████
Suivi du traitement actif	██	██	██	██
Total	██████████	██	██	██████████

Tableau 23. Coût total par poste et par an pour les trois premières années (AVEC SYMKEVI+BSC) – population homozygote

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
SYMKEVI+BSC				
Acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie* (hors exacerbations pulmonaires)	██████████	██████████	██████████	██████████
Exacerbations pulmonaires	██████████	██████████	██████████	██████████
Transplantations	██	██	██	██
Effets indésirables	██████████	██████████	██████████	██████████
Suivi du traitement actif	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
ORKAMBI+BSC				
Acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie* (hors exacerbations pulmonaires)	██████████	██████████	██████████	██████████

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Exacerbations pulmonaires	██████████	██████████	██████████	██████████
Transplantations	██	██	██	██
Effets indésirables	██████████	██████████	██████████	██████████ €
Suivi du traitement actif	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
BSC				
Acquisition des traitements	██	██	██	██
Prise en charge de la maladie* (hors exacerbations pulmonaires)	██████████	██	██	██████████
Exacerbations pulmonaires	██████████	██	██	██████████
Transplantations	██	██	██	██
Effets indésirables	██████████	██	██	██████████
Suivi du traitement actif	██	██	██	██
Total	██████████	██	██	██████████

Résultats par poste de coûts de la population hétérozygote

Tableau 24. Coût total par poste et par an pour les trois premières années (SANS SYMKEVI+BSC) – population hétérozygote

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
BSC				
Acquisition des traitements	██	██	██	██
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	██████████	██████████	██████████	██████████
Exacerbations pulmonaires	██████████	██████████	██████████	██████████
Effets indésirables	██████████	██████████	██████████	██████████
Suivi du traitement actif	██	██	██	██
Total	██████████	██████████	██████████	██████████ €

Tableau 25. Coût total par poste et par an pour les trois premières années (AVEC SYMKEVI+BSC) – population hétérozygote

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
SYMKEVI+BSC				
Acquisition des traitements	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie* (hors exacerbations pulmonaires)	██████████	██████████	██████████	██████████
Exacerbations pulmonaires	██████████	██████████	██████████	██████████
Effets indésirables	██████████	██████████	██████████	██████████

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Suivi du traitement actif	■	■	■	■
Total	■	■	■	■
BSC				
Acquisition des traitements	■	■	■	■
Prise en charge de la maladie* (hors exacerbations pulmonaires)	■	■	■	■
Exacerbations pulmonaires	■	■	■	■
Effets indésirables	■	■	■	■
Suivi du traitement actif	■	■	■	■
Total	■	■	■	■

10. Annexe 8 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel le 12 mars 2020. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 2 avril 2020.

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour ainsi que le modèle d'impact budgétaire le cas échéant.

Le(s) rapport(s) technique(s) mis à jour suite à l'échange technique doive(nt) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel.

De façon générale, le recours à des avis d'experts doit préciser :

- L'identité des experts sollicités ;
- Les données documentées ;
- Les critères de sélection des experts ;
- Le nombre d'experts sollicités et nombre d'experts ayant répondu ;
- La méthode de recueil de leur avis ;
- Les questions posées et réponses apportées.

Analyse de l'efficience

Choix structurants

Taux d'actualisation

1. Conformément aux recommandations en vigueur, il est attendu qu'un taux d'actualisation à 4 % jusqu'à 30 ans puis à 2 % au-delà de 30 ans soit appliqué en analyse de référence.

Horizon temporel

2. Il est attendu que l'argumentaire pour soutenir l'horizon temporel à vie entière dans cette indication soit renforcé et fondé sur des données épidémiologiques, notamment dans la sous-population d'intérêt. A défaut, un horizon temporel plus court doit être envisagé.

Note : La modélisation à vie entière est cohérente avec la nature chronique de la pathologie. Néanmoins, vous disposez de données cliniques à court terme, une étude de phase III (étude 108, EXPAND) avec des données à 8 semaines et une étude d'extension, en ouvert, avec des résultats intermédiaires à 96 semaines (étude 110, EXTEND).

Population d'analyse

3. Pouvez-vous davantage décrire la population de l'indication pour laquelle vous revendiquez une ASMR de niveau III et développer les notions d'activité résiduelle et de classes qui apparaissent respectivement dans les critères d'inclusion et la méthode de randomisation de l'essai EXPAND, et qui ne sont pas reprises dans le libellé de l'indication.

Comparateurs

4. Pouvez-vous développer les arguments en faveur de l'exclusion de la spécialité KALY-DECO (ivacaftor) en monothérapie comme comparateur pertinent (utilisation en vie réelle) ?

Données cliniques

5. Pouvez-vous présenter le rationnel sur lequel repose le design de l'essai clinique EXPAND et discuter le choix des bras de traitement intégrant ivacaftor en monothérapie, la durée de 8 semaines pour chaque période et le critère de jugement principal VEMS, exprimé en pourcentage de sa valeur théorique et fondé sur la moyenne des valeurs observées à la semaine 4 et à la semaine 8.

Modélisation

Population simulée

6. **Pouvez-vous étayer la discussion sur la représentativité et sur la transposabilité des résultats de la population totale de l'essai EXPAND par rapport à la population française issue du registre français de la mucoviscidose ?** Il est attendu que les éléments suivants soient notamment discutés :
 - a. le VEMS moyen de 62,3 % pour l'étude EXPAND *versus* 78,8 % pour le registre français ;
 - b. la répartition des mutations (statut mutationnel) entre l'étude EXPAND et le registre (en %) et par tranche d'âge ;
 - c. le poids moyen en z-score ;
 - d. l'insuffisance pancréatique ;
 - e. la proportion des patients par tranche d'âge.

7. Pour renseigner certains paramètres du modèle, vous utilisez des données de patients atteints de la mucoviscidose homozygote pour la mutation *F508del*, ou des données agrégées de patients sans distinction du statut mutationnel ou de patients adultes. Pouvez-vous présenter, de manière approfondie, les similitudes et les divergences entre la population cible et les autres populations (caractéristiques patients, pronostic, niveau de VEMS, etc.), ainsi que l'impact attendu sur les résultats ?
8. En section 7.1.1, vous décrivez les caractéristiques des patients simulés par rapport aux patients du registre français et aux patients de l'essai EXPAND. Pouvez-vous discuter de l'impact attendu des différences mises en évidence sur les résultats du modèle (notamment par rapport à la transposabilité de la quantité d'effet qu'apporte SYMKEVI) ?
9. **Concernant le scénario 3.a :**
 - a. Pouvez-vous clarifier le scénario 3a. ? Il semblerait que vous utilisiez uniquement les valeurs extrêmes du registre français et non une approche fondée sur les valeurs moyennes de ce registre (rapport technique page 30 et page 93).
 - b. On remarque dans le tableau 66 que les caractéristiques des patients simulés dans le scénario 3.a varient très peu par rapport à celle des patients simulés en analyse de référence (étude EXPAND) et ne reflètent pas les caractéristiques moyennes des patients issus du registre français. Cela se traduit également par une modification du RDCR <1 %. Pouvez-vous discuter la pertinence de ce scénario ?
 - c. **Il est attendu un scénario simulant une population dont les caractéristiques moyennes sont représentatives de celles du registre français de la mucoviscidose.**
10. Il semble y avoir une incohérence entre la moyenne d'âge présentée dans le tableau 3 du rapport technique (page 29) et celle intégrée dans le fichier Excel (34,8 ans *versus* 35,31, respectivement). Pouvez-vous justifier ou corriger ce paramètre ?

Evolution du VEMS

11. Concernant le déclin annuel du VEMS pour le bras BSC, pouvez-vous :
 - a. présenter les caractéristiques des patients inclus dans le registre américain US CFFPR et discuter la transposabilité des résultats à la population française ?
 - b. discuter du déclin annuel du VEMS (tableau 8) : comment expliquez-vous que l'évolution du déclin diffère en fonction de l'âge ? Ce dernier est plus important entre 18 et 24 ans et apparaît constant à partir de 25 ans. Ces données sont-elles cohérentes avec d'autres données de la littérature ?
 - c. discuter de la pertinence des sources proposées en analyse de sensibilité, notamment la représentativité des populations.
Note : les sources en question sont Wagener et al. 2018, Konstant et al. 2002, 2007, De Boer et al. 2017.
 - d. Pouvez-vous discuter les données issues du registre américain (tableau 8 du rapport technique) avec les données présentées dans le dossier de transparence : « de 0,70 point de pourcentage par an chez les patients hétérozygotes porteurs d'une mutation *F508del* et d'une mutation associée à une activité résiduelle » (page 19) ?
12. Concernant la réduction du taux de dégradation du VEMS entre les patients traités par SYMKEVI + BSC et les patients traités par BSC :
 - a. Pourquoi avez-vous utilisé les données des patients homozygotes (n=407 patients) de l'étude EXTEND pour déterminer la réduction du taux de dégradation du VEMS

entre le traitement SYMKEVI + BSC et le BSC, alors que des patients hétérozygotes ont également été inclus dans cette étude d'extension (n=227 patients, rapport technique p.22) ? Sauf justification, il est attendu que les données des patients hétérozygotes soient prises en compte.

- b. Les données, issues de l'étude EXTEND, obtenues chez les patients homozygotes sont-elles transposables aux patients hétérozygotes ?

Note : cette question rejoint l'analyse approfondie attendue en question 7.

- c. Pouvez-vous discuter de la différence de taux de dégradation du VEMS annualisé estimé à -2,08 pour le bras BSC à partir de l'étude post-hoc de EXTEND et compris entre -0,80 et -1,85 d'après les données du registre américain US CFFPR ? Il est attendu que d'autres sources soient mobilisées pour valider ces données.
- d. Pouvez-vous détailler les analyses de sensibilité conduites lors de cette analyse post-hoc afin de pouvoir apprécier la variation du taux entre 59,7 % et 62,4 % (paramètres testés, etc.) ?

13. Comme souligné dans la discussion du rapport technique, l'effet du traitement au-delà des huit premières semaines est l'un des déterminants principaux du RDCR.

- a. **Comment pouvez-vous justifier l'hypothèse d'un pourcentage constant de réduction de la dégradation du VEMS entre SYMKEVI + BSC et BSC sur un horizon temporel vie entière alors que vous disposez de données de phase III à 8 semaines puis de données d'extension à 96 semaines ?**
- b. **Afin de pouvoir évaluer correctement l'incertitude autour des extrapolations de l'évolution du VEMS pour le traitement SYMKEVI + BSC pour la période post-RCT, pouvez-vous présenter et comparer les résultats des différents scénarios, si possible, stratifiés par groupes d'âge. A partir de la 8ème semaine :**
- i. **Analyse 1 – scénario optimiste** : il est fait l'hypothèse que le VEMS de SYMKEVI + BSC par rapport à BSC diminue à un taux constant annuel de 61,5 % jusqu'à la fin de l'horizon temporel (analyse de référence actuelle) ;
 - ii. **Analyse 2 – scénario intermédiaire** : il est fait l'hypothèse que le VEMS de SYMKEVI + BSC par rapport à BSC diminue à un taux constant de 61,5 % jusqu'à la semaine 96, puis la cinétique de diminution du VEMS des patients traités par SYMKEVI + BSC est équivalente à celle des patients traités par BSC ;
 - iii. **Analyse 3 – scénario pessimiste** : en l'absence de données cliniques robustes au-delà de 8 semaines, il est fait l'hypothèse d'une absence de différence d'effet entre SYMKEVI + BSC et de BSC, le VEMS de deux traitements diminue selon le même coefficient.

Il est attendu que le scénario intermédiaire soit retenu en analyse de référence.

14. Pouvez-vous fournir un scénario prenant en compte uniquement l'impact sur le VEMS de SYMKEVI + BSC versus BSC et sans appliquer de différence d'effet sur les autres paramètres pris en compte (notamment les exacerbations pulmonaires et le z-score du poids) ?

Exacerbations pulmonaires

Il est noté dans le rapport technique de l'analyse d'efficience (p.22) et dans le dossier de Transparence (p.61) que « *Compte-tenu de la durée des traitements et de la largeur des intervalles*

de confiance, ces résultats sont à interpréter avec prudence ».

- 15. Pouvez-vous davantage justifier l'approche de modélisation des exacerbations bronchiques et notamment le risque de double comptage de l'effet du traitement SYMKEVI + BSC ?**
- 16. Il est attendu que l'impact du choix de modélisation retenu soit exploré en scénario :**
- a. **Sauf justification, il est attendu que le risque relatif soit supprimé ou, *a minima*, que cette approche soit testée en analyse de sensibilité.**
 - b. **Dans le cas où vous maintiendriez le RR en analyse de référence, il est attendu que celui soit appliqué uniquement sur la durée de l'essai EXPAND, soit 8 semaines.**
17. Il est attendu que la pertinence d'utiliser l'équation de Whiting *et al.* 2014 pour modéliser la fréquence des exacerbations pulmonaires soit discutée.
18. Pourquoi ne pas avoir utilisé directement les fréquences observées dans l'étude EXPAND puis dans l'étude EXTEND pour renseigner les données relatives aux exacerbations pulmonaires ? Il est attendu que ces données soient utilisées, *a minima*, en analyse de sensibilité pour valider l'approche de modélisation retenue en analyse de référence.
19. Pouvez-vous détailler le calcul permettant d'obtenir un risque relatif de 0,615 pour SYMKEVI + BSC par rapport à BSC et discuter ce RR par rapport à celui obtenu dans l'essai EXPAND (RR de 0,55 (IC95% [0,26 ; 1,13] à 8 semaines) et celui obtenu dans l'essai EXTEND (RR de 0,22) ?
20. Il semble y avoir une incohérence entre le rapport technique (tableau 11, page 38) et le fichier Excel (onglet 'Efficacy and Safety') sur le RR SYMKEVI + BSC vs BSC pour calculer la fréquence des exacerbations pulmonaires (0,615 vs 0,607 respectivement). Pouvez-vous justifier ou corriger ce paramètre ?

Z-score

21. L'hypothèse d'un z-score du poids inchangé pour le bras BSC et en augmentation de 0,05 points pour l'intervention SYMKEVI + BSC n'est pas satisfaisante. Il est attendu une méthode homogène entre les deux bras, c'est-à-dire :
- a. Approche 1 : la prise en compte des données observées dans l'étude EXPAND, spécifique à chaque bras, et ce jusqu'à 8 semaines ;
 - b. Approche 2 : une hypothèse de z-score du poids inchangé pour les deux bras.

Il est attendu que les deux analyses soient réalisées, une en analyse de référence et l'autre en analyse de sensibilité.

Observance

22. Pouvez-vous discuter de la pertinence d'une étude américaine pour renseigner l'observance du traitement par SYMKEVI en France (SYMDECO aux US), et notamment discuter des points suivants :
- a. Les différences des systèmes de santé entre les US et la France peuvent-elles avoir un impact sur l'observance des patients (notamment le reste à charge pour les patients) ?

- b. Comment faites-vous la différence entre un arrêt de traitement et une non-observance ?
- c. Quelles sont les conséquences sur l'efficacité supposée du traitement ?

23. Il est attendu une approche globale cohérente sur l'observance :

- a. Si l'observance est prise en compte pour les coûts, alors il est attendu que l'efficacité de SYMKEVI + BSC soit également impactée. Il est attendu un scénario complémentaire ne prenant pas en compte l'observance, ni sur les coûts ni sur l'efficacité du SYMKEVI+BSC.
- b. Si les données disponibles ne permettent pas une approche globale cohérente, alors il est attendu que l'observance ne soit pas intégrée au modèle en analyse de référence.

Événements indésirables

24. Pouvez-vous présenter brièvement les études cliniques qui permettent de renseigner le profil de tolérance du produit SYMKEVI, notamment l'étude 106 et l'étude 107 ?
25. Quelle est la proportion d'événements indésirables modélisés par rapport aux événements indésirables observés dans l'analyse combinée de la sécurité de SYMKEVI ?
26. A titre informatif, quels sont les événements indésirables captés pour un seuil de sélection entre 1 % et 5 % ?
27. Pouvez-vous davantage décrire le profil de tolérance de SYMEKVI ? Il est notamment attendu que les exacerbations pulmonaires infectieuses et les hémoptysies soient discutées.

Note : les EI de grade 3 ou 4, les EI graves et les décès, et les EI ayant entraîné l'arrêt ou l'interruption du traitement de l'étude.

28. Pouvez-vous discuter le profil de tolérance de SYMKEVI à moyen terme (étude d'extension en ouvert) ?

Diabète

29. Pourquoi ne pas avoir utilisé les données du registre français de la mucoviscidose pour renseigner l'incidence du diabète ?

Mortalité

30. Pourquoi avoir eu recours au critère RMSE plutôt qu'aux critères AIC/BIC pour évaluer la qualité de l'ajustement par les fonctions de survie ?
31. Il semble y avoir une incohérence entre les caractéristiques des patients du registre français présentées dans le tableau 4 et celles présentées dans le tableau 17. Pouvez-vous expliquer ces différences, sinon corriger le tableau 17 ?
32. Concernant la publication de McKone et al. 2006 :
- a. Pouvez-vous discuter des mutations de l'indication de SYMKEVI par rapport à la stratification de l'étude Mc Kone ?
 - b. Il est attendu que l'argumentaire soit renforcé pour soutenir le proxy entre la population « à risque faible » de l'étude McKone et al. 2006 et la population d'indication de SYMKEVI à activité résiduelle.

33. Il est attendu une validation plus poussée de l'approche de modélisation de la mortalité. Pouvez-vous comparer et discuter les sorties du modèle avec les données épidémiologiques disponibles dans la littérature à 1, 2, 3, 5, 10, 15, etc. ans pour le comparateur BSC ?
34. Pouvez-vous détailler l'analyse complémentaire menée sur le registre français de la mucoviscidose concernant les données de survie (annexe 3), notamment la différence entre le nombre de patients total et le nombre de décès ?
35. Pouvez-vous étayer les éléments soutenant une médiane de survie à 50 ans (McKone *et al.* 2006), notamment au regard des données du registre français de la mucoviscidose et d'autres sources disponibles dans la littérature ?

Transplantation pulmonaire

36. Il est attendu que vous développiez l'argumentaire pour soutenir l'exclusion de la transplantation pulmonaire dans votre modèle, alors que celle-ci semble avoir été prise en compte dans les évaluations économiques soumises en Suède et en Ecosse (rapport technique p.24).
37. Pourquoi présentez-vous une survie post transplantation, des coûts et des utilités si vous n'appliquez aucun taux de transplantation dans le modèle ?
38. Les patients expérimentent un déclin de leur VEMS au cours du temps.
 - a. Pouvez-vous présenter le nombre de patients éligibles à la greffe (VEMS < 30 %) à différents temps t du modèle ? Ou fournir un graphe avec l'évolution du nombre de patients VEMS < 30 % au cours du temps ?
 - b. Pouvez-vous présenter les critères d'éligibilité à la greffe et discuter la pertinence ou non d'inclure la greffe pulmonaire dans le modèle ?

Mesure et valorisation des résultats de santé

Selon VEMS

39. Pouvez-vous présenter la méthode et les résultats de l'étude Acaster *et al.* en discutant les avantages et les limites de cette source ? Il est attendu que les données d'utilité issues de l'étude Acaster *et al.* soient discutées au regard des données disponibles dans la littérature.
Note : le recours à l'avis d'experts pour valider des données d'utilité n'est pas recevable.
40. Pouvez-vous détailler la méthode pour interpoler une courbe sur les valeurs d'Acaster *et al.* ? Faute d'arguments robustes pour construire cette courbe et la valider, il est attendu que les données par niveau de VEMS léger, modéré et sévère soient utilisées en analyse de référence – *a minima* en analyse de sensibilité.
41. Il est attendu qu'une source alternative, issue de la littérature, soit testée en analyse de sensibilité.

Exacerbations bronchiques

42. Pourquoi ne pas avoir utilisé les données de registre de 2016 pour estimer la durée des exacerbations bronchiques ?

Domaines non pulmonaires

Concernant le questionnaire CFQ-R, vous mentionnez dans la section 'Autres domaines du questionnaire CFQ-R' : « En l'absence de définition de la différence minimale cliniquement pertinente, ces résultats sont toutefois difficiles à interpréter » (dossier de transparence, p.61).

- 43. Faute d'une méthodologie robuste, il est attendu que l'incrément d'utilité de 0,1 appliqué aux patients recevant SYMKEVI+BSC, pour prendre en compte les bénéfiques du traitement sur les domaines non-respiratoires, ne soit pas retenu en analyse de référence.**

Mesure et valorisation des coûts

Coût de prise en charge de la maladie

44. Dans l'étude Chevreul *et al.* 2015

- Pouvez-vous discuter de l'impact de ne tenir compte que des coûts de la population adulte alors que l'indication de SYMKEVI intègre également une population plus jeune. Le cas échéant, il est attendu une pondération des coûts estimés pour la population adulte et enfant (cf. question 7.e).
- Pouvez-vous discuter de la représentativité de l'échantillon d'étude de Chevreul *et al.* 2015 avec la population simulée dans le modèle en termes d'âge et de sévérité de la maladie ?
- Pouvez-vous discuter de l'évolution potentielle de la prise en charge des patients atteints de la mucoviscidose entre 2012-2013 et 2020 et de l'impact des nouvelles recommandations ?
- Dans le tableau 30, aucun détail des coûts par catégorie n'est explicité. Merci de préciser, pour chaque catégorie, ce qui a été pris en compte pour aboutir à ces coûts totaux.

Note : par exemple, les GHS pris en compte pour l'hospitalisation.

45. Dans l'étude Colombo *et al.* 2013 :

- Il est attendu qu'une discussion poussée soit apportée sur la transposabilité des données italiennes, notamment les caractéristiques des populations, les recommandations de prise en charge en vigueur en France et en Italie, etc.
- Pouvez-vous expliciter précisément comment vous avez réalisé la stratification des coûts à partir de l'étude Colombo *et al.* et en discuter les limites ?

Coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires

46. Pouvez-vous clarifier la méthodologie de calcul du coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires ?

- A quoi correspond, dans le tableau 33, la catégorie « Nombre de cures antibiothérapie IV (hôpital + domicile) » ? Est-ce qu'il existe une prise en charge hospitalière et à domicile des patients pour un même événement d'exacerbations bronchiques ? Autrement dit, une prise en charge initialement hospitalière peut-elle devenir une prise en charge à domicile et inversement ?
- Est-ce qu'il y a une différence de profil des patients traités en ville ou à l'hôpital (par ex. les épisodes les plus graves à l'hôpital) ?

- c. Pouvez-vous expliquer une durée d'antibiothérapie identique entre la ville et l'hôpital ?
- d. Dans le registre français de la mucoviscidose, on retrouve 2 037 patients avec une cure d'antibiotique, et 815 patients avec une chambre implantable aboutissant à 40% de patients avec une chambre. Pouvez-vous discuter cette différence de résultats avec ceux présents dans le tableau 34 du rapport technique ?
- e. Pouvez-vous détailler le calcul permettant de passer du coût total d'une chambre implantable au coût de la chambre par exacerbation (tableau 34) ?
- f. Avez-vous d'autres éléments permettant de corroborer les propos d'un seul expert sur l'antibiothérapie préconisée lors des exacerbations ? Existe-t-il des recommandations endossées par des sociétés savantes sur la prise en charge des exacerbations ?
- g. Le coût de la prise en charge à l'hôpital est effectué via une moyenne pondérée de GHS pour les patients de plus de 17 ans. Quel est le coût de la prise en charge des exacerbations prise en charge à l'hôpital pour les patients de moins de 17 ans (tableau 37) ?
- h. « Ainsi sur les 6 707 patients vus en 2016, 4 686 cures antibiotiques ont été réalisées, ce qui revient à 0,7 cure par patient par an » (page 65). D'où sont tirés ces chiffres ? Il semblerait plus cohérent de raisonner sur la population d'analyse comme cela a été effectué sur l'ensemble du calcul des coûts des exacerbations, soit 314 patients en 2016.
- i. Dans le tableau 34, vous estimez la proportion de patients avec une chambre implantable à partir des données du registre français de la mucoviscidose tout âge confondu. Pouvez-vous prendre les données spécifiques aux patients âgés de 12 ans et plus ?
- j. Les coûts annuels de prise en charge par patient par niveau de VEMS (hors exacerbations et exacerbations pulmonaires) sont cohérents entre les tableaux 38 et 39 et le fichier Excel (onglet 'Drug and Management Costs') mais différents de ceux reportés dans le tableau 49 du rapport technique. Pouvez-vous vous assurer de la mise à jour de l'ensemble des sections du rapport ?

Résultats

47. Pouvez-vous présenter et discuter la relation entre le RDCR de SYMKEVI + BSC par rapport à BSC et son prix ?

Note : il est attendu que cette relation soit présentée sous forme d'un graphe et que l'équation associée soit fournie.

Analyse d'impact budgétaire

Objectif et population d'analyse

48. Afin d'évaluer les conséquences financières annuelles globales de la mise sur le marché du produit SYMKEVI, il est attendu une analyse d'impact budgétaire sur la population d'AMM du produit, à savoir les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus hétérozygotes pour la mutation *F508del* et porteurs de l'une des mutations suivantes du gène CFTR : *P67L, R117C, L206W, R352Q, A455E, D579G, 711+3A→G, S945L, S977F, R1070W, D1152H, 2789+5G→A, 3272-26A→G* et *3849+10kbC→T*, et les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del*.

Note : La sous-population de patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation *F508del* représente environ 80 % de la population d'AMM de SYMKEVI.

Perspective

La HAS recommande d'adopter la perspective de l'assurance maladie obligatoire.

49. Il est attendu qu'une approche assurance maladie soit prise en compte en analyse de référence. A défaut, pouvez-vous davantage discuter et quantifier l'impact d'une perspective collective, au lieu d'une perspective assurance maladie, sur les résultats de l'analyse d'impact budgétaire ?

Note : Il est attendu que les éléments suivants soient discutés : le rationnel de ce choix, les postes de coûts impactés, l'impact sur les résultats (en faveur ou en défaveur du produit évalué), et, à titre d'exemple, les différences de coûts moyens pour la prise en charge des exacerbations pulmonaires selon la perspective collective (ENC) par rapport à la perspective assurance maladie (tarif du GHS)

50. Pouvez-vous justifier le recours à la publication de Chevreul *et al.* 2015 pour renseigner les coûts dans votre dossier, à défaut d'autres alternatives qui auraient permis la prise en compte d'une approche assurance maladie ?

Population cible

51. Pour l'estimation de la population cible, à partir du registre français de la mucoviscidose, pourquoi avoir sélectionné les patients hétérozygotes pour la mutation *F508del* âgés de 12 ans et plus et non transplantés ? La notion de transplantation n'est pas mentionnée dans l'AMM.

Coûts

52. Pouvez-vous expliquer pourquoi le coût unitaire par boîte de l'association tezacaftor/ivacaftor est plus élevé que celui d'ivacaftor seul ([REDACTED] € respectivement) ?

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

ISBN N° 978-2-11-155651-5