



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# KAFTRIO (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) en association à l'ivacaftor

Mucoviscidose chez les patients âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes et porteurs d'une mutation du gène à fonction minimale

Validé par la CEESP le 9 février 2021

---

# Sommaire

---

<b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>	<b>4</b>
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	6
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.1.4. Conclusion de la commission	8
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
<b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>	<b>11</b>
<b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>	<b>13</b>
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	26
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	30
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	34
<b>4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience</b>	<b>36</b>
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	36
4.1.1. Modélisation	36
4.1.2. Mesure et valorisation des coûts	44
4.2. Exploration de l'incertitude	48
<b>5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire</b>	<b>55</b>
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	55
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	55
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire – analyse de référence	55
5.2.2. Analyses de sensibilité et en scénario de l'analyse d'impact budgétaire	60
<b>Table des annexes</b>	<b>64</b>
<b>Table des illustrations et des tableaux</b>	<b>73</b>
<b>Références bibliographiques</b>	<b>76</b>
<b>Abréviations et acronymes</b>	<b>78</b>

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) 

Haute Autorité de santé – Service communication information  
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00  
© Haute Autorité de santé – février 2021 – ISBN :

# 1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

## 1.1. Avis de la CEESP

### 1.1.1. Sur le contexte

#### 1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Vertex, soutient une demande d'inscription de KAFTRIO (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) en association à l'ivacaftor sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 21/08/2020 en procédure centralisée. Des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives ont été octroyées à plus de [REDACTED] patients depuis décembre 2019.

L'industriel estime la population cible à 3 032 patients prévalents en 2020, avec 1 088 patients hétérozygotes et 1 944 patients homozygotes. Ces estimations sont issues des données du registre français de la mucoviscidose. L'industriel estime que la prévalence augmente tous les ans de 2%.

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (AMSR) II ;
- un prix de [REDACTED] € TTC par boîte de 56 comprimés, soit 4 semaines de traitement, auquel il convient d'ajouter le prix d'ivacaftor ;
- pour les patients hétérozygotes (F508del/minimale), un RDCR de 652 265 € par QALY gagné versus les meilleurs soins de support (MSS) sur un horizon temporel de 40 ans – **invalidé par la CEESP** ;
- pour les patients homozygotes (F508del/F508del), un RDCR de 656 533 € par QALY gagné versus MSS – **invalidé par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur 3 ans :
  - [REDACTED] d'euros pour la population hétérozygote F508del/minimale ;
  - [REDACTED] d'euros pour la population homozygote F508del/F508del ;
- un impact sur les conditions de prises en charge des malades.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de KAFTRIO (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) en association à l'ivacaftor pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à environ [REDACTED] € TTC sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine de commercialisation.

#### 1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel mentionne plusieurs études en cours qui sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant :

- Les patients hétérozygotes porteurs d'une mutation F508del et d'une mutation « gating » ou d'une mutation à fonction résiduelle de la protéine CFTR (étude 104 dont les résultats seront disponibles pour Q4 2020).
- Les patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale (étude 108 dont les résultats seront disponibles pour Q4 2020).

#### 1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française Vaincre la mucoviscidose a été transmise à la HAS. Vaincre la mucoviscidose est une association de patients agréée au niveau national. Elle a pour objectif social principal d'aider les malades atteints de mucoviscidose et de parvenir à la guérison de cette maladie. Son financement se base principalement sur des dons et legs de particuliers (52%), des recettes de manifestations (18%), des dons et partenariats des Entreprises et associations (22% dont 2.3% provenant de laboratoires pharmaceutiques) et d'autres financements. Cette contribution met en avant le besoin de thérapies nouvelles pour soulager le fardeau de la maladie des patients en souffrance : *« Kaftrio est donc fortement attendu par tous les patients concernés car ce traitement, à défaut de guérison, représente un gain de chance, avec une amélioration (voire même une disparition) des symptômes pulmonaires et, pour certains patients, le seul espoir d'éviter une transplantation pulmonaire. »*

Concernant l'expérience du traitement par Kaftrio, un appel à témoignages a été lancé (juillet-août 2020) auprès de patients et de parents de patients par l'intermédiaire des soignants des Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose (CRCM) et auprès des administrateurs d'un groupe privé Facebook « Mon expérience Kaftrio (Trikafta) ». Des questionnaires ad hoc ont été élaborés pour recueillir les témoignages et adressés par mail, par l'intermédiaire des soignants des CRCM et des administrateurs du groupe Facebook, aux patients et proches qui se sont manifestés à la suite de l'appel à témoignages. Deux types de questionnaires ont été élaborés afin de recueillir les témoignages :

- un questionnaire destiné aux patients ayant pris part à l'essai clinique d'évaluation de Kaftrio chez les patients hétérozygotes ;
- un questionnaire destiné aux patients traités par Kaftrio via une ATU nominative.

Au total, 112 témoignages ont été collectés, dont ceux de 109 patients et de 3 parents :

- Chez les 11 répondants ayant participé à l'essai, les conséquences positives pour l'ensemble des patients sont mises en lumière, qui perdurent au-delà de la durée de l'essai. Les patients indiquent que Kaftrio a changé leur vie, qu'ils mènent maintenant une vie quasi normale car ils sont en mesure de faire tout ce qu'ils souhaitent faire, ce qui n'était pas le cas avant le traitement. Un allègement très significatif des soins leur permet de faire d'autres choses et notamment d'être plus disponibles pour leur entourage. La transformation de l'aspect physique contribue à une meilleure condition physique et à des relations sociales plus favorables.
- Chez les 101 répondants ayant bénéficié d'une ATU nominative, un ressenti positif est mis en avant pour la grande majorité des patients et sur de nombreux aspects, l'impact de la maladie et des contraintes de soins ont considérablement diminué. Les patients abordent l'avenir avec plus de sérénité et peuvent se projeter avec des réflexions autour de projets personnels et professionnels qu'ils se sentent maintenant capables de mener à bien. Quatre patientes mentionnent un projet de grossesse.

## 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est de documenter l'efficience de Kaftrio chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.

### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de Kaftrio dans la population de l'indication soulève 1 réserve majeure portant sur l'estimation non conforme de l'utilité en analyse de référence, différente entre les bras de traitement et utilisant une méthode hybride pour les patients traités par Kaftrio pour lesquels un incrément d'utilité, calculé via un questionnaire spécifique de qualité de vie, le CFQ-R-8D, est pris en compte. Cette hypothèse n'est pas recevable en analyse de référence, d'autant plus qu'il était possible de n'utiliser que les données EQ-5D, comme le montre le résultat d'une analyse en scénario.

La méthode soulève également 7 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant notamment sur les éléments suivants :

- L'absence de présentation et de discussion des résultats de la comparaison indirecte ;
- L'hypothèse d'une évolution similaire de la maladie entre les populations homozygotes et hétérozygotes qui ne peut être vérifiée en l'absence de donnée spécifique à la population hétérozygote dans la littérature ;
- L'effet relatif des traitements modulateurs du CFTR versus les MSS constant dans le temps, malgré le court recul disponible de seulement 24 semaines ;
- L'application d'un risque relatif d'une diminution des exacerbations constant sur tout l'horizon temporel pour les modulateurs du CFTR ;
- L'observance sur le long terme qui n'a d'effet que sur les coûts mais pas sur l'efficacité ;
- La méthode de valorisation des coûts de suivi ne permet pas de s'assurer de leur bonne représentativité des dépenses en France pour les patients concernés par la demande ;
- La validation externe du modèle n'est pas suffisante.

### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Compte tenu de la réserve majeure portant sur l'estimation de l'utilité, les RDCRs présentés en analyse de référence ne sont pas retenus. En revanche, l'industriel a présenté une analyse de sensibilité permettant de s'affranchir de la réserve majeure, en appliquant uniquement les données EQ-5D sans prise en compte de l'incrément issu du questionnaire spécifique. Les résultats de cette analyse sont conformes et peuvent être interprétés, tous les autres paramètres du modèle restant inchangés. Toutefois, ces résultats ne font pas l'objet d'une exploration complète de l'incertitude.

D'après cette analyse de sensibilité conforme, au prix revendiqué et sous les hypothèses et choix méthodologiques de l'industriel, les RDCRs à 40 ans retenus par la CEESP sont estimés à :

- 845 902 €/QALY versus MSS pour les patients hétérozygotes,
- 853 705 €/QALY versus MSS pour les patients homozygotes, Orkambi et Symkevi sortent de la frontière d'efficience selon le principe de la dominance étendue.

Bien que l'industriel ait réduit l'horizon temporel à 40 ans, il est important de souligner que ces résultats sont fondés sur des hypothèses optimistes quant à la durée de l'effet protecteur de Kaftrio sur la vitesse de dégradation du volume expiratoire maximal par seconde (VEMS) et sur la diminution des exacerbations, puisque l'efficacité relative versus les MSS est supposée constante sur tout l'horizon temporel.

Le recul très limité dans les essais de Kaftrio, et les quelques données disponibles au long terme pour les comparateurs (5 ans de suivi pour Orkambi) ne permettent pas de venir conforter cette hypothèse sur un horizon temporel de 40 ans. Dans le cas où l'efficacité relative de Kaftrio diminuerait dans le temps (dégradation du VEMS plus rapide, diminution du risque relatif sur les exacerbations), les RDCR augmenteraient. L'étendue de la variation des résultats est inconnue en l'absence d'analyse de sensibilité sur ces paramètres. De plus, l'hypothèse sur le taux d'observance post-essai clinique n'est pas suffisamment justifiée et génère une baisse du coût d'acquisition sans que l'efficacité ne soit impactée.

Toutes ces hypothèses sont très largement en faveur de Kaftrio et reflètent un scénario optimiste, renforçant l'idée que les RDCR présentés sont sous-estimés.

A ces éléments s'ajoutent une incertitude non quantifiable générée par l'estimation des coûts de suivi de la maladie, obtenue via une étude publiée qui ne décrit pas de façon détaillée les résultats pour chaque poste de coûts. À noter qu'il ne s'agit pas du premier produit que Vertex détient dans la mucoviscidose, et qu'à ce jour aucune étude sur les bases de données françaises n'a été conduite, permettant de décrire convenablement la prise en charge des patients en France.

### 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est de documenter l'impact budgétaire de l'arrivée de Kaftrio sur les dépenses de l'assurance maladie dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.

#### 1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de Kaftrio est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes portant sur :

- Le manque de détail des calculs des coûts annuels par patient et par poste, seuls les résultats bruts issus du modèle d'efficacité sont présentés sans que les calculs ne soient clairement explicités ;
- La méthode de valorisation des coûts, utilisant la publication de Chevreul et de multiples pondérations ajoutant une incertitude importante quant à la représentativité des coûts obtenus ;
- L'absence d'analyse de sensibilité déterministes.

#### 1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Selon les choix et hypothèses de l'industriel, l'impact budgétaire de l'arrivée de Kaftrio sur le marché dans la totalité de la population concernée par la demande s'élève à environ [REDACTED] d'euros sur 3 ans, pour le traitement de [REDACTED] patients.

Le coût d'acquisition de Kaftrio cumulé sur 3 ans est estimé à environ [REDACTED] d'euros, ce qui représente 81% de la dépense totale pour la population concernée, estimée à [REDACTED] d'euros. L'arrivée de Kaftrio **multiplierait par 2 le budget de l'assurance maladie** par rapport à la prise en charge actuelle. L'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition représente 104% de l'impact budgétaire total, et est estimé à [REDACTED] d'euros sur 3 ans.

Le coût total d'acquisition des traitements modulateurs du CFTR (Orkambi, Symkevi et Kaftrio) appartenant tous au laboratoire Vertex, est estimé par l'industriel à plus de [REDACTED] d'euros sur 3 ans cumulés, soit 87% de la dépense totale associée à la prise en charge des patients concernés par l'indication.

L'impact de la variation du prix de Kaftrio sur le niveau d'impact budgétaire n'est pas connu en l'absence de présentation d'analyse de sensibilité sur ce paramètre.

#### 1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission d'évaluation économique et de santé publique conclut que :

- Les résultats de l'analyse de référence ne peuvent être retenus. En revanche, les résultats de l'analyse de sensibilité qui s'affranchit de la réserve majeure peuvent être présentés et interprétés.
- Selon cette analyse conforme qui s'affranchit de la réserve majeure, Kaftrio est associé à un RDCR sur un horizon temporel de 40 ans de :
  - 845 902 € par QALY gagné versus MSS pour les patients hétérozygotes ;
  - 853 705 € par QALY gagné versus MSS pour les patients homozygotes, Orkambi et Symkevi sortant de la frontière d'efficience.
- Ce niveau de RDCR est extrêmement élevé, et ces résultats sont conditionnés à des hypothèses optimistes sur le maintien d'un effet protecteur de Kaftrio par rapport au MSS constant pendant 40 ans, sur la dégradation de la maladie et le risque d'exacerbation. Si l'efficacité relative de Kaftrio versus les MSS venait à s'estomper dans le temps, alors les RDCR décrits seraient sous-estimés, mais l'incertitude générée par ces choix n'est pas quantifiable.
- Pour la population homozygote, la CEESP regrette l'absence d'analyse faisant varier les prix des comparateurs qui aurait permis de se rapprocher de la situation réelle (hypothèse de prix remisés), dans un contexte où tous les traitements appartiennent à Vertex. De plus, la seule utilisation des prix publics dans ce dossier participe à l'exclusion des comparateurs de la frontière d'efficience ; cette exclusion conduit à une comparaison versus MSS peu pertinente et peu informative pour la négociation du prix de Kaftrio.
- Ces résultats reflètent la nécessité d'une baisse de prix significative de Kaftrio mais aussi de ses comparateurs Orkambi et Symkevi.
- L'impact budgétaire est estimé à [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients par Kaftrio sur 3 ans.
- L'impact budgétaire sur les coûts d'acquisition représente 104% de l'impact budgétaire total, et est estimé à près [REDACTED] sur 3 ans ([REDACTED] d'euros).
- D'après les études en cours dans de futures indications, et comme mentionné dans le dernier rapport du registre français de la mucoviscidose, il est attendu que Kaftrio soit utilisé à court terme chez près de 80% des patients atteints de mucoviscidose soit environ 6 000 patients d'après les données épidémiologiques du registre. L'indication de la présente évaluation ne concerne que 50% de cette population. Le montant de la dépense associée à l'utilisation de Kaftrio pour le traitement de la mucoviscidose pourrait donc être doublé à court terme au regard des essais en cours.
- L'estimation de l'impact financier de l'utilisation de Kaftrio interroge sur la soutenabilité de la dépense au niveau de prix revendiqué.

#### 1.1.5. Données complémentaires

Compte tenu des incertitudes sur le maintien de l'efficacité au long terme, un suivi au long court des patients traités en vie réelle par Kaftrio est attendu. Ce recueil de données intègrera notamment l'éva-



luation de l'évolution du niveau de VEMS, la survenue d'exacerbations, la durée de traitement, l'observance, la mesure de la qualité de vie et le recueil des coûts associés à la prise en charge de la maladie.

Ce recueil pourra s'inscrire dans le registre déjà existant sur le suivi des patients atteints mucoviscidose. Si les registres ou études existants ne permettent pas de renseigner les critères énoncés ci-dessus, notamment pour la mesure de la qualité de vie au travers de scores d'utilité ou pour le recueil des coûts associés à la prise en charge de la maladie, la CEESP recommande que des études spécifiques soient mises en place.

Ces études pourraient faire partie des engagements du laboratoire fixés dans la convention avec le CEPS.

## 1.2. 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 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Modélisation</b>			
Population simulée : justification insuffisante de la non-utilisation des caractéristiques patients de l'étude 103 pour ne pas présenter, a minima, une analyse de sensibilité avec ces patients. Au regard des données présentées, l'impact sur le résultat est supposé minime.	-		
Comparaison indirecte : absence de discussion des limites de l'analyse et d'interprétation des résultats de la comparaison indirecte.		+	
Hypothèse d'une évolution de la maladie similaire entre les populations homozygotes et hétérozygotes qui ne peut être vérifiée en l'absence de donnée spécifique à la population hétérozygote dans la littérature, sur les critères suivants : dégradation du VEMS (histoire naturelle de la maladie), effet de Kaftrio sur la réduction de la dégradation du VEMS. Les impacts sur le résultat sont inconnus.		+	
Effet relatif sur la réduction de la dégradation du VEMS vs MSS constant sur tout l'HT, en l'absence de donnée au long terme. Absence d'analyse faisant varier dans le temps cette réduction du risque et absence de données au long terme permettant de justifier cette hypothèse		+	
Application d'un risque relatif d'une diminution des exacerbations constant sur tout l'horizon temporel pour les modulateurs du CFTR. Absence d'analyse faisant varier dans le temps ce risque relatif et absence de données au long terme permettant de justifier cette hypothèse.		+	
Augmentation du z-score stable sur tout l'horizon temporel par rapport au MSS : aucune donnée disponible sur le long terme pour justifier ce choix, aucune analyse de sensibilité disponible faisant varier cette hypothèse dans le temps.	-		
Faible représentativité du profil de tolérance modélisé : peu d'effets indésirables modélisés en comparaison avec la totalité des effets indésirables observée dans les essais.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Observance : l'application d'un taux de 91% après la période RCT n'est pas suffisamment justifié, d'autant plus que les résultats d'efficacité appliqués correspondent à une meilleure observance. L'impact de cette hypothèse est important.		+	
<b>Validation</b>			
Validation externe des résultats du modèle insuffisante. Aucune comparaison des sorties du modèle pour le bras MSS aux données de la littérature n'est discutée ni présentée.		+	
<b>Mesure et valorisation des états de santé</b>			
Absence de données d'utilité françaises	-		
Méthode d'estimation de l'utilité non conforme : définition d'un incrément d'utilité issu d'un questionnaire de qualité de vie spécifique, appliqué en sus des scores EQ-5D. L'incrément n'est appliqué qu'aux patients recevant Kaftrio. En plus de ne pas être acceptable en analyse de référence, cette hypothèse est largement en faveur du traitement évalué (RDCR +30% lorsque l'incrément n'est pas appliqué).			++
Absence de justification quant à la non prise en compte de désutilité associé aux EIs	-		
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
Utilisation de coûts agrégés issus de la littérature, et nombreuses repondérations de ces coûts au regard d'une étude étrangère : la représentativité des coûts obtenus par niveau de VEMS n'est pas connue. Incertitude importante sur ces valorisations.		+	

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Modélisation</b>			
Absence de présentation du détail des calculs des coûts annuels par patient.		+	
<b>Mesure et valorisation des coûts</b>			
Utilisation de coût agrégés issus de la littérature, et repondération de ces coûts au regard d'une étude étrangère : la bonne représentativité des coûts obtenus par niveau de VEMS n'est pas connue. Incertitude importante sur ces valorisations (coûts des hospitalisations hors exacerbation).		+	
<b>Analyse de sensibilité</b>			
Absence d'analyse de sensibilité déterministe faisant varier les hypothèses de prix de Kaftrio et la taille de la population cible		+	

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	Kaftrio 75 mg / 50 mg / 100 mg, comprimé pelliculé. La dose recommandée est de deux comprimés de Kaftrio pris le matin et d'un comprimé d'ivacaftor (Kalydeco) 150 mg pris le soir, en respectant un intervalle d'environ 12 heures.
Laboratoire	Vertex Pharmaceuticals
Domaine thérapeutique	Pneumologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux (CSS L.162-17) Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisé en date du 21/08/2020 Kaftrio est indiqué en association avec l'ivacaftor 150 mg comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.
Indication demandée au remboursement	Kaftrio est indiqué en association avec l'ivacaftor 150 mg comprimés dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.
SMR revendiqué	SMR important
ASMR revendiquée	ASMR II
Statut particulier	Médicament orphelin, statut obtenu le 25/02/2019
ATU ou RTU	ATU nominative depuis le 01/12/2019 (plus de ██████ patients traités). Indication : « Mucoviscidose grave engageant le pronostic vital à court ou moyen terme chez les patients âgés de 12 ans et plus ».
Indemnité maximale d'ATU	Dispensée à titre gracieux
Population cible	Population cible : 3 032 patients prévalent, avec augmentation de la population de 2% par an.
Dépense moyenne/patient CA annuel	Dépense moyenne par patient : ██████ € par an CA : ██████ d'euros par an à 3 ans
Prise en charge à l'étranger	Allemagne : 224 066 € par patient/an Royaume-Uni : 200 050 £ par patient/an

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaire d'utilisation ; CA : chiffre d'affaire ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Kaftrio est une trithérapie composée de 3 principes actifs : ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor. Cette trithérapie associe deux correcteurs du CFTR (elexacaftor, un correcteur de nouvelle génération, et tezacaftor) ayant des mécanismes d'action complémentaires à un potentiateur du CFTR (ivacaftor) afin de restaurer de façon plus complète qu'observée avec les thérapies existantes la fonction du canal CFTR-F508del.
Pathologie concernée	Mucoviscidose
Prise en charge thérapeutique	<p>Chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale âgés de 12 ans et plus, aucune alternative thérapeutique n'est disponible, le besoin médical est actuellement non couvert.</p> <p>Chez les patients homozygotes pour la mutation F508del âgés de 12 ans et plus, le besoin est actuellement très partiellement couvert par Orkambi (lumacaftor/ivacaftor) et Symkevi (tezacaftor/ivacaftor) en association avec Kalydeco (ivacaftor). Un certain nombre de patients éligibles à un traitement ne peuvent le recevoir, du fait de contre-indications ou d'intolérance. Il subsiste dans cette population un besoin important de disposer d'alternatives efficaces et bien tolérées, susceptibles d'améliorer de façon plus importante la fonction respiratoire et la fonction du canal CFTR-F508del, de limiter les complications et d'améliorer la qualité de vie des patients.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de fond de première intention qui doit être prescrit d'emblée aux patients à partir de 12 ans.
Essais en cours	<p>Dans le dossier déposé auprès de la commission de la transparence, l'industriel déclare 4 études cliniques en cours dans la même aire thérapeutique. Un nouveau dosage est prévu dans le cadre de l'extension d'indication chez les patients âgés de 6 à 11 ans. Deux études en cours sont susceptibles de donner lieu à une demande d'extension d'indication :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude 104 : Phase III chez les patients hétérozygotes de 12 ans et plus porteurs d'une mutation F508del et d'une mutation « gating » ou d'une mutation à fonction résiduelle de la protéine CFTR.</li> <li>- Etude 108 : Phase III chez les patients âgés de 6 à 11 ans homozygotes pour la mutation F508del ou hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale.</li> </ul>

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

### 3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
<p>L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité de Kaftrio par rapport aux autres stratégies cliniquement pertinentes dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR ou</li> <li>– Hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale.</li> </ul>	<p>L'objectif est cohérent avec l'AMM obtenue et la demande de remboursement pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau II.</p> <p>Deux analyses distinctes sont présentées en fonction du type de mutation afin de répondre à cet objectif.</p>	Aucune
<b>Choix structurant</b>		
<b>Type d'analyse</b> : Analyse coût-utilité (coût par QALY), complétée par une analyse coût-efficacité (coût par années de vie gagnées)	Conforme	Aucune
<b>Perspective</b> : Collective (assurance maladie obligatoire et tout autre payeur prenant en compte les complémentaires et le reste à charge patient)	Conforme	Aucune
<p><b>Horizon temporel</b> : limité à 40 ans.</p> <p><i>Analyses en scénario : 10 ans ; 20 ans ; 30 ans et vie entière.</i></p>	<p>Bien qu'un horizon temporel vie entière soit cohérent avec l'évolution de la maladie, le choix de l'avoir limité à une durée de 40 ans en analyse de référence est acceptable, au regard du court temps de suivi dans les essais (limité à 24 semaines) et de l'incertitude importante liée aux extrapolations des résultats clinique et de la mortalité.</p> <p>Les nombreux scénarios présentés avec différents horizons temporels permettent d'appréhender convenablement l'incertitude générée par ce choix.</p>	Aucune
<p><b>Actualisation</b> : 2,5% jusqu'à 30 ans puis abaissement progressif jusqu'à 1,5%</p> <p><i>Analyses en scénario : 4,5% ; 0% ; Application d'un taux distincts pour les coûts (2,5%) et les résultats (1,5%).</i></p>	Conforme	Aucune
<b>Population d'analyse</b> : L'industriel présente deux populations distinctes, correspondant aux patients de l'AMM. Il s'agit des patients atteints de mucoviscidose âgés de 12 ans et plus :	La population d'analyse est cohérente avec la population de l'AMM et celle de la demande de remboursement.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>– Hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, appelés F508del/minimale dans la suite du dossier ;</li> <li>– Homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR, appelés F508del/508del dans la suite du dossier.</li> </ul>		
<p><b>Options comparées</b></p> <p>Intervention évaluée : Kaftrio + meilleurs soins de support (MSS)</p> <p>Comparateurs différents en fonction de la population d'analyse :</p> <p><b>F508del/minimale</b> : MSS seul</p> <p><b>F508del/508del</b> : MSS seul ; Orkambi + MSS ; Symkevi + MSS</p>	Acceptable	Aucune
<b>Modélisation</b>		
<p><b>Populations simulées</b> : cohorte de 2 000 patients spécifiques à chaque génotype (F508del/minimale et F508del/F508del). Les caractéristiques des patients sont tirées au sort parmi celles des patients des sources de données suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Population F508del/minimale</b> : les caractéristiques des patients correspondent aux données individuelles des 403 patients de l'essai clinique 102 ayant évalué l'efficacité de Kaftrio chez ces patients.</li> <li>– <b>Population F508del/F508del</b> : les caractéristiques des patients correspondent aux 1 611 patients de 12 ans et plus ayant participé à au moins une des études de phase III ayant évalué Orkambi (TRAFFIC et TRANSPORT) et Symkevi (EVOLVE).</li> </ul> <p><b>Analyse de la représentativité</b></p> <p>Les caractéristiques des patients des 2 sous-populations d'analyse à l'entrée du modèle ont été comparées aux données du registre français de la mucoviscidose. La sous-population homozygote a également été comparée aux données de l'étude 103, et de l'étude de Burgel et al (2020) portant sur 845 patients ayant initié un traitement par Orkambi en France. Aucune donnée d'ATU pour les 2 sous-populations n'était disponible au moment de la demande.</p> <p>Les caractéristiques sont présentées et comparées dans les tableaux présentés dans le complément C pour chaque sous-population (Tableau 5 et Tableau 6).</p> <p>Au regard de ces données, l'industriel estime que les populations simulées sont comparables aux patients français. On observe une différence d'âge entre les patients des essais et ceux du registre, plus jeunes, avec un VEMS supérieur, indiquant une</p>	<p>L'industriel n'a pas utilisé les caractéristiques des patients de l'étude 103 pour la population homozygote, en raison du pré-traitement par Symkevi pour tous les patients inclus, en amont du démarrage de l'étude. Les caractéristiques de ces patients sont tout de même présentées, et semblent proches de celles des études finalement sélectionnées (TRAFFIC, TRANSPORT et EVOLVE). En ce sens, il aurait été pertinent de présenter un scénario utilisant les caractéristiques des patients de l'étude 103, bien qu'il ne s'agisse pas de patients naïfs de traitement. En effet, ce profil de patient pourrait être observé en pratique courante.</p> <p>Les caractéristiques des 2 sous-populations simulées présentent certaines différences avec la population du registre français et celle de l'étude de Burgel, notamment en termes d'âge moyen (population des essais plus âgés), et de niveau de VEMS moyen, plus dégradé dans les essais que dans le registre ou l'étude de Burgel.</p> <p>Ces différences peuvent s'expliquer par certains biais présentés par l'industriel, et ne semble pas affecter les résultats en termes d'efficacité relative au regard des analyses en sous-groupe présentées.</p> <p>Les différents scénarios présentés par l'industriel pour la population simulée suggèrent un faible impact sur le résultat de la variation des caractéristiques des patients.</p>	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>fonction respiratoire mieux préservée. La différence sur le VEMS s'explique d'une part, par le fait que seule la meilleure valeur sur l'année est enregistrée (dans le cadre du registre français), et d'autre part au regard du biais d'inclusion dans les études, les investigateurs auraient tendance à inclure en priorité les patients les plus sévères dans les études.</p> <p><i>Analyses en scénario : Différentes cohortes ont été générées considérant les données bornées aux quartiles des caractéristiques des patients du registre français ; Profil unique de patient avec les valeurs moyennes du registre français pour l'âge, le VEMS, le z-score ; Caractéristiques des patients français F508del/F508del à partir d'un algorithme attribuant une pondération à chaque patient (macroCALMAR, INSEE) ; Cohorte composée uniquement d'enfants de 12 ans.</i></p>		
<p><b>Modèle</b> : modèle de micro-simulation associé à un modèle de survie. La structure est présentée dans le complément C Figure 1. Une cohorte de 2 000 patients est générée pour chaque traitement, et pour chacune des 2 sous populations.</p> <p><b>Structure du modèle</b></p> <p>Le processus de micro-simulation alimente le modèle de survie qui détermine la probabilité annuelle de décès. Les patients survivants réintègrent ensuite la micro-simulation pour un nouveau cycle.</p> <p>Au cours de chaque cycle du modèle, les paramètres suivants sont actualisés, en fonction du traitement reçu et/ou de l'évolution de la maladie :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– l'âge des patients ;</li> <li>– le VEMS</li> <li>– le z-score du poids pour l'âge</li> <li>– la survenue d'une exacerbation pulmonaire (oui/non)</li> <li>– l'éligibilité à une transplantation pulmonaire et sa réalisation (oui/non)</li> <li>– le développement d'un diabète (oui/non)</li> <li>– la survenue d'événements indésirables (oui/non)</li> <li>– l'arrêt du traitement (oui/non).</li> </ul> <p>Les données de qualité de vie liées à la santé et les coûts associées à chaque cycle, en fonction de l'état de santé du patient simulé sont calculés.</p> <p>Les prévisions de survie individuelle sont issues de la combinaison d'une courbe de survie de Kaplan-Meier de la population atteinte de la mucoviscidose en France et d'un modèle de Cox à risque proportionnels (CPH) développé par Liou et al. 2001 permettant de faire le lien entre la survie et les 9 facteurs de risque cités ci-avant. Les différences de mortalité entre les cohortes de patients sont donc liées aux différences</p>	<p>Le choix de la structure du modèle est acceptable au regard du parcours des patients et de l'évolution de la maladie.</p> <p>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'exacerbations pulmonaires, du diabète, les infections, les événements indésirables, et les transplantations pulmonaires.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve									
<p>mesurées pour le VEMS, le nombre annuel d'exacerbations pulmonaires et le z-score du poids pour l'âge, sur lesquels les traitements par modulateur du CFTR ont un impact.</p> <p>Le diagramme du modèle est présenté dans le complément C en Figure 2.</p> <p><b>Durée des cycles :</b> Cycle de 4 semaines les 2 premières années, puis cycle de 1 an à partir de la 3<sup>e</sup> année.</p> <p><b>Durée de la simulation :</b> 40 ans.</p>											
<p><b>Evénements de la micro-simulation</b></p> <p><b>1/ VEMS</b></p> <p>Dans le modèle, l'effet traitement sur le VEMS est considéré sur 2 périodes distinctes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- La période des RCTs : de 8 à 24 semaines, l'effet est constant au cours du temps, obtenu via les résultats d'une comparaison indirecte.</li> <li>- La période post-RCT : le niveau de VEMS de tous les patients se dégrade en lien avec l'évolution naturelle de la maladie et le traitement reçu : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Patients sous MSS</i> : les estimations de la dégradation de la fonction respiratoire sont obtenues à partir d'une étude de registre US de 2006 à 2014 chez les patients homozygotes pour la mutation F508del (n=11 916 patients). Une borne basse limite a été fixée à un VEMS de 15% pour éviter les valeurs aberrantes.</li> <li>- <i>Patients sous traitement modulateur du CFTR</i> : la dégradation est réduite par rapport aux patients recevant les MSS sur la base des résultats observés dans les études d'extension en ouvert sur une période de 2 ans. Aucune données de Kaftrio n'étant disponibles sur ce critère, la réduction de la dégradation du VEMS appliquée est estimée égale à celle observée pour Symkevi.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Données d'entrée de l'efficacité des modulateurs du CFTR sur le VEMS par rapport au MSS : période RCT sur 24 semaines</b></p> <table border="1" data-bbox="165 1228 1057 1385"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>Incrément de VEMS vs placebo</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3"><b>F508del/minimale</b></td> </tr> <tr> <td>Kaftrio</td> <td>+14,3</td> <td>Essais 102</td> </tr> </tbody> </table>	Traitement	Incrément de VEMS vs placebo	Source	<b>F508del/minimale</b>			Kaftrio	+14,3	Essais 102	<p><b>1/ VEMS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Période des RCT</li> </ul> <p>Pour la population homozygote, les résultats de la comparaison indirecte sont utilisés pour estimer la variation du VEMS à 24 semaines. Ces résultats ne sont pas discutés au regard des limites de la comparaison indirecte. La méthode utilisée par l'industriel est à peine citée dans le rapport technique. Le rapport annexé décrit 2 méthodes de comparaison indirecte en fonction des traitements : une méta-analyse pour la comparaison entre Kaftrio et Symkevi utilisant toutes les données individuelles patients, et la méthode de Bucher est appliquée pour obtenir les comparaisons entre Kaftrio vs placebo, et Kaftrio vs Orkambi.</p> <p>La méthode de Bucher soulève de nombreuses limites, notamment puisqu'il s'agit d'une méthode sans ajustement, qui fait l'hypothèse d'une stricte comparabilité des essais (en termes de design) et des caractéristiques des patients inclus. Ce point n'est pas discuté dans le rapport.</p> <p>De plus, les résultats de la comparaison de Kaftrio vs Orkambi sur les exacerbations ne sont pas statistiquement significatifs. Ceci peut s'expliquer par la nature du réseau construit et de l'application de la méthode de Bucher, qui ne permettait pas d'obtenir une puissance suffisante. Globalement, en l'absence de discussion des limites de l'analyse et d'interprétation des résultats de la comparaison indirecte, ces données manquent de robustesse et fragilisent les conclusions de l'analyse.</p> <p>La comparaison indirecte est développée dans le complément C.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Période post-RCT</li> </ul> <p>L'utilisation des données du registre américain pour la dégradation annuelle du VEMS est acceptable, au regard des profils des patients qui apparaissent com-</p>	<p>Réserve importante</p>
Traitement	Incrément de VEMS vs placebo	Source									
<b>F508del/minimale</b>											
Kaftrio	+14,3	Essais 102									



Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEESP		Réserve
<b>F508del/F508del</b>				<p>parables à ceux du registre français. Les différents scénarios présentés montrent toutefois que la sélection d'une source alternative fait augmenter le RDCR de 5% à 7%.</p> <p>Un même taux de diminution de la dégradation du VEMS est appliqué aux populations homozygotes et hétérozygotes, sans qu'aucune donnée ne soit disponible pour justifier cette hypothèse. On ne connaît pas à ce jour l'évolution de ce critère chez les patients hétérozygotes. La comparaison des caractéristiques des 2 populations n'est pas suffisante pour garantir la transposabilité de l'évolution de ce critère chez les patients homozygotes aux patients hétérozygotes. L'impact de cette hypothèse sur le résultat de la population hétérozygote n'est pas quantifiable.</p> <p>L'effet relatif des traitements modulateurs du CFTR par rapport aux MSS sur la diminution de la dégradation du VEMS est constant sur tout l'horizon temporel. Cette hypothèse se fonde sur des données observées à 2 ans, son extrapolation sur toute la durée de simulation favorise les traitements modulateurs du CFTR sans qu'aucune donnée ne puissent venir conforter cette durée d'effet. L'impact de cette hypothèse d'un effet protecteur constant des modulateurs du CFTR par rapport au MSS sur le résultat n'est pas connu. Des analyses de sensibilité faisant diminuer la réduction de la dégradation par rapport au MSS aurait permis de mieux appréhender l'impact ce choix sur le résultat.</p>		Réserve importante
<b>Orkambi</b>	+2,8	Comparaison Indirecte				
<b>Symkevi</b>	+3,9	Comparaison Indirecte				
<b>Kaftrio</b>	+14,6	Comparaison Indirecte				
Données d'entrée de l'efficacité des modulateurs du CFTR sur le VEMS par rapport au MSS : période post-RCT						
Age (année)	Dégradation annuelle du VEMS (Sawicki 2017)	Réduction de la dégradation du VEMS				Réserve importante
		MSS	Kaftrio	Symkeki	Orkambi	
9-12	-1,32	0%	61,5% (Flume et al. 2019)	42,0% (Konstan et al 2017)		
13-17	-2,37					
18-24	-2,52					
25+	-1.86					
<p><i>Analyse en scénario : borne basse limite fixée à un VEMS de 20% ; Dégradation du VEMS dans le groupe MSS en fonction de l'âge issue de la publication de Wagener et al. 2017; Dégradation du VEMS dans le groupe MSS en fonction de l'âge provient des publications de Konstan et al. 2007-2011; Dégradation du VEMS dans le groupe MSS en fonction de l'âge est issue d'une étude récente de 2020 de Caley et al ; Application du taux observé avec Orkambi dans l'analyse de Konstan et al. 2017 au groupe traité par Kaftrio+MSS.</i></p> <p><b>2/ Évolution de la fréquence des exacerbations pulmonaires</b></p> <p>Le modèle prend en compte les exacerbations pulmonaires requérant une hospitalisation ou un traitement antibiotique par voie intraveineuse (IV).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chez les patients sous MSS :</li> </ul> <p>La fréquence des exacerbations pulmonaires est calculée en fonction de l'âge du patient (&lt;18 ans et ≥18 ans) et de son VEMS, selon l'équation de Whiting et al. 2014, sur la base des données 2004 du registre US CFF publiées par Goss et al. 2007. Les données ont ensuite été ajustées à une fonction exponentielle afin d'obtenir une relation continue entre la fréquence des exacerbations pulmonaires et le VEMS :</p>				<p><b>2/ Évolution des exacerbations pulmonaires</b></p> <p>L'industriel ne justifie pas la non prise en compte de l'intégralité des exacerbations, et l'impact des autres exacerbations qui ne mènent pas à une hospitalisation ou un traitement par antibiothérapie IV n'est pas explicité.</p> <p>L'application d'un RR constant sur tout l'horizon temporel ajoute une incertitude non quantifiable en l'absence d'analyse de sensibilité faisant varier ce paramètre au court du temps.</p> <p><b>3/ Z-score du poids pour l'âge</b></p> <p>L'hypothèse d'un maintien de l'augmentation du poids sur tout l'horizon temporel n'est pas suffisamment documentée, en l'absence de données à long terme disponibles pour ce paramètre. Une analyse de sensibilité faisant varier cette hypothèse dans le temps aurait été pertinente.</p>		Réserve importante
						Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																												
<p>- Taux annuel des exacerbations pulmonaires &lt; 18 ans = <math>8,5938 \times e^{-0,035 \times VEMS}</math></p> <p>- Taux annuel des exacerbations pulmonaires <math>\geq</math> 18 ans = <math>3,789 \times e^{-0,026 \times VEMS}</math></p> <p>– Chez les patients recevant un traitement modulateur du CFTR</p> <p>D'après McColley et al. 2018, le traitement par modulateur du CFTR réduit les exacerbations pulmonaires indépendamment de la variation initiale du VEMS. Un risque relatif (RR) de survenue d'exacerbations pulmonaire est donc appliqué à l'équation. Ces RR sont issus des études cliniques de chaque modulateur CFTR. Une approche par calibration est utilisée pour prendre en compte un éventuel double-comptage des effets de traitement sur le VEMS et la fréquence d'exacerbations pulmonaires.</p> <p>Données d'entrée de l'efficacité des modulateurs du CFTR sur les exacerbations pulmonaires</p> <table border="1" data-bbox="165 564 1057 981"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>RR non calibrés</th> <th>Source</th> <th>RR calibrés</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4"><b>F508del/minimale</b></td> </tr> <tr> <td>Kaftrio+MSS</td> <td>0,22</td> <td>Etude 102</td> <td>0,31</td> </tr> <tr> <td colspan="4"><b>F508del /F508del</b></td> </tr> <tr> <td>Orkambi+MSS</td> <td>0,44</td> <td>TRAFFIC/TRANSPORT</td> <td>0,46</td> </tr> <tr> <td>Symkevi+MSS</td> <td>0,53</td> <td>EVOLVE</td> <td>0,58</td> </tr> <tr> <td>Kaftrio+MSS</td> <td>0,13</td> <td>ITC</td> <td>0,18</td> </tr> </tbody> </table>	Traitement	RR non calibrés	Source	RR calibrés	<b>F508del/minimale</b>				Kaftrio+MSS	0,22	Etude 102	0,31	<b>F508del /F508del</b>				Orkambi+MSS	0,44	TRAFFIC/TRANSPORT	0,46	Symkevi+MSS	0,53	EVOLVE	0,58	Kaftrio+MSS	0,13	ITC	0,18	<p><b>4/ Prévalence et incidence du diabète</b></p> <p>Acceptable.</p> <p><b>5 / Arrêts de traitement</b></p> <p>Acceptable</p> <p><b>6/ Observance</b></p> <p>La transposabilité du taux d'observance appliqué post-RCT de 91% n'est pas suffisamment discutée, d'autant plus que l'extrapolation des données d'efficacité se fonde sur un taux d'observance plus élevé, et que la diminution de l'observance est susceptible de diminuer l'efficacité observée.</p> <p>L'impact du taux d'observance sur le résultat est important.</p> <p><b>7/ Transplantation pulmonaire</b></p> <p>Acceptable.</p> <p><b>8/ Effets indésirables</b></p> <p>Les données de tolérance de l'étude 103 n'ont pas été utilisées au regard de la très courte durée de l'essai (4 semaines) ne permettant pas d'observer tous les EIs. L'utilisation des données de l'étude 102 pour les deux populations avec un suivi plus long est acceptable.</p> <p>Au total, seulement 15% des EI observés dans le groupe MSS et 30% des EI observés dans le groupe tezacaftor/ivacaftor ont été modélisés, ne garantissant pas la bonne représentativité du profil de tolérance modélisé.</p> <p><b>9/ Mortalité</b></p> <p>Acceptable.</p>	<p>Réserve importante</p> <p>Réserve mineure</p>
Traitement	RR non calibrés	Source	RR calibrés																											
<b>F508del/minimale</b>																														
Kaftrio+MSS	0,22	Etude 102	0,31																											
<b>F508del /F508del</b>																														
Orkambi+MSS	0,44	TRAFFIC/TRANSPORT	0,46																											
Symkevi+MSS	0,53	EVOLVE	0,58																											
Kaftrio+MSS	0,13	ITC	0,18																											
<p><b>3/ Z-score du poids pour l'âge</b></p> <p>Pour les patients traités par modulateur du CFTR, une variation reflétant les résultats des études cliniques et ajustée sur le placebo est appliquée sur la période RCT. Aucune évolution supplémentaire n'est appliquée durant la période post-RCT. Le z-score du poids pour l'âge est supposé inchangé tout au long de la simulation chez les patients traités par MSS. Les variations appliquées en fonction du traitement sont présentées dans le complément C (Tableau 9).</p> <p><b>4/ Prévalence et incidence du diabète</b></p>																														

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Le statut diabétique des patients à l'inclusion est défini en fonction de la prévalence du diabète issue d'une analyse complémentaire sur le registre français de la mucoviscidose : 613 patients présentaient un diabète sur un total de 2 399 patients en 2017, soit plus de 25%. Les patients ne présentant pas de diabète à l'inclusion peuvent développer la maladie au cours de la simulation. L'incidence n'étant pas disponible dans le registre français de la mucoviscidose, les données du registre du Royaume-Uni ont été utilisées. Les données sont présentées dans le complément C (Tableau 10 et Tableau 11).</p> <p><b>5/ Arrêts de traitement</b></p> <p>Les taux annuels d'interruption des traitements par modulateur du CFTR observés dans les études cliniques sont appliqués sur la période RCT. La période post-RCT est scindée en 2 pour les arrêts de traitement (cf Tableau 12 du complément C) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– une période définie par les durées des études en ouvert pendant laquelle des taux annuels d'interruption de traitement y ont été observés (jusqu'à 96 semaines) ;</li> <li>– la période survenant après la fin des études en ouvert, pendant laquelle aucune interruption des traitements modulateurs du CFTR n'est supposée.</li> </ul> <p>Les patients arrêtant le traitement par modulateur du CFTR se voient attribuer l'efficacité des MSS.</p> <p><i>Analyse en scénario : pas d'interruption de traitement ; taux d'arrêt non nul après la fin des études en ouvert.</i></p> <p><b>6/ Observance</b></p> <p>Le modèle considère que l'observance des MSS n'est pas modifiée avec le temps. La non-observance au traitement est intégrée au modèle sous la forme d'un coefficient associé aux coûts d'acquisition.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Période des RCT : taux d'observance fondée sur les résultats des études cliniques (cf Tableau 13 complément C).</li> <li>– Période post RCT : taux d'observance de 91%, issu d'une étude rétrospective d'utilisation d'Orkambi dans 5 centre français.</li> </ul> <p><i>Analyses en scénario : Taux d'observance des modulateurs du CFTR au long terme identique à celui observé pendant les études cliniques ; Taux d'observance de 100% sur l'horizon temporel ; Taux d'observance de 80% issue d'une étude américaine ayant évalué l'ivacaftor.</i></p> <p><b>7/ Transplantation pulmonaire</b></p>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Les patients présentant un VEMS inférieur à 30% sont éligibles à la transplantation pulmonaire, seuil défini par les recommandations françaises. D'après l'étude complémentaire du registre français, 51 des 80 patients présentant un VEMS inférieur à 30% en 2017 avaient reçu une transplantation pulmonaire en 2017. Un taux de transplantation de 63,8% est donc appliqué dans le modèle parmi les patients éligibles.</p> <p><i>Analyse en scénario : Borne basse de 19,8% testée (nombre de patients greffés rapporté au nombre de patients ayant un VEMS &lt; 40%)</i></p> <p><b>8/ Effets indésirables</b></p> <p>Les essais TRAFFIC, TRANSPORT, EVOLVE et l'étude 102 ont été sélectionnés pour définir les taux annuels d'incidence des EI par traitement, calculés à partir des probabilités observées sur les périodes des études cliniques.</p> <p>Seuls les effets indésirables dont l'occurrence chez au moins 5% des patients dans le groupe Kaftrio de l'étude 102 à augmentation d'au moins 1% par rapport au groupe contrôle (à l'exception des exacerbations pulmonaires) sont pris en compte dans le modèle. Les EI sont présentés dans le Tableau 14 du complément C.</p> <p><b>9/ Mortalité</b></p> <p>Les prédictions de survie de chaque patient reposent sur la combinaison :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– D'une courbe de survie 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).</li> <li>– D'un modèle de Cox à risque proportionnel, publié par Liou et al. 2001, qui relie la survie des patients atteints de la mucoviscidose à neuf facteurs de risque.</li> <li>– La survie modélisée est limitée de sorte à ne pas dépasser le taux de survie observée dans la population générale.</li> </ul>		
<p><b>Méthodes d'estimation des courbes de survie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Mortalité à l'inclusion</li> </ul> <p>Le taux de mortalité de chaque patient à l'inclusion est estimé à partir de la courbe KM de survie des 3 cohortes de naissance de patients atteints de mucoviscidose du registre français présentant un suivi supérieur à 10 ans : 1992-1996 ; 1997-2001 ; 2002-2006. D'après les dernières données publiées en 2017, le suivi maximum était de 26 ans, 21 ans et 16 ans pour les 3 cohortes respectivement. Le taux de survie</p>	<p>La méthode d'extrapolation est acceptable. L'industriel a privilégié l'utilisation des données du registre français. L'ajustement de la courbe de KM par l'application d'un point médian à 50 ans est acceptable au regard des données publiées sur la mortalité des patients atteints de mucoviscidose.</p> <p>L'analyse de scénario utilisant les données de la cohorte du registre UK est pertinente.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>pour chacune de ces cohortes était de 87%, 95% et 98% respectivement. La courbe KM issue du registre est présentée en Figure 4 du complément C.</p> <p>La médiane de survie n'étant pas atteinte sur la période d'observation, un point médian a été fixé à 50 ans pour faciliter l'extrapolation de ces données sur l'horizon temporel. Ce point médian a été fixé au regard d'une étude sur les données du registre qui avait estimé par l'intermédiaire de 2 méthodes la survie des patients français atteints de mucoviscidose. Il en résultait une médiane de survie comprise entre 57,6 ans et 49,3 ans en fonction de la méthode. La revue de Scottet et al (2020) vient également appuyer cette hypothèse, avec une médiane de survie estimée entre 44 et 52 ans aux Etats Unis, Angleterre, Irlande et Canada en 2018.</p> <p>La courbe de KM complétée par le point médian à 50 ans est extrapolée via l'application d'une fonction paramétrique, sélectionnée en fonction des critères AIC et BIC ainsi que de la plausibilité clinique des courbes obtenues.</p> <p>La fonction Gompertz est sélectionnée pour l'analyse de référence, simulant une extinction de la cohorte autour de 70 ans. La courbe obtenue est présentée dans le complément C Figure 5.</p> <p><i>Analyse de scénario : extrapolation de la courbe de survie des patients du registre UK de la mucoviscidose.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Impact des caractéristiques individuelles sur la survie</li> </ul> <p>La probabilité de décès à chaque temps est ensuite ajustée pour chaque patient via un RR calculé selon l'équation de Liou et al (2011), qui prend en compte l'évolution des caractéristiques individuelles mises à jour au cours du processus de micro-simulation en termes d'âge, de VEMS, de sexe, z-score du poids pour l'âge, d'insuffisance pancréatique, de diabète, d'infection à S. aureus, d'infection à B. cepacia et de nombre d'exacerbations pulmonaires.</p>		

## Validation

### Validation interne

- Vérifications des bonnes entrées des données et du bon fonctionnement du modèle
- Validation des choix structurants par un comité scientifique

### Validation externe

- Comparaison avec le modèle coût-efficacité de Symkevi
- Comparaison des données de mortalité à 5 ans prédites par le modèle aux données de mortalité à 5 ans observée dans l'étude de long-terme de ivacaftor

### Validation interne

Acceptable.

### Validation externe

L'industriel n'a pas présenté de validation externe suffisante. Seule la validation des données de mortalité a été convenablement discutée. Il est attendu, en plus de ces éléments, une discussion sur la faisabilité d'une comparaison des sorties du modèle aux données de la littérature, a minima pour le bras MSS

Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
% de décès à 5 ans	Modèle	Etude de long terme de ivacaftor	en termes d'évolution du VEMS et de nombre d'exacerbations pulmonaires par exemple.  Aucun élément n'est apporté pour venir conforter les sorties du modèle à court ou moyen terme.	
MSS	6,4 %	6,0 %		
Ivacaftor	3,5 %	3,1 %		

### Estimation de l'utilité

#### Sources de données

Aucune donnée EQ-5D n'a été collectée dans les essais de Kaftrio. Pour identifier toutes les sources de données de qualité de vie chez les patients atteints de mucoviscidose, une revue de littérature a été réalisée. Les experts du comité scientifique ont été consultés afin de sélectionner les valeurs qui paraissaient le plus plausibles cliniquement.

#### Valorisation des scores d'utilité

##### – Utilité liée aux bénéfiques respiratoires

Les résultats de l'étude d'Acaster et al (2015) présentant des scores d'utilité EQ-5D stratifiés par niveau de VEMS ont été appliqués en analyse de référence. Cette étude a été menée au Royaume-Uni, chez 401 patients âgés de 18 ans et plus et souffrant de mucoviscidose.

#### Scores d'utilité EQ-5D introduits dans le modèle – Acaster et al (2015)

Niveau de sévérité	Valeur d'utilité EQ-5D (écart type)
VEMS ≥ 70	0,74 (0,27)
VEMS 40-70	0,70 (0,26)
VEMS < 40	0,54 (0,29)

##### – Utilité non liée aux bénéfiques respiratoires

L'industriel estime l'EQ-5D n'est pas suffisamment sensible pour décrire la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose, au regard de la comparaison aux données de qualité de vie de la population générale qui apparaissent équivalentes voire inférieures. Ce constat a mené l'industriel à développer un questionnaire spécifique à la mucoviscidose, le CFQ-R-8D, incluant les dimensions suivantes du questionnaire

#### Source des données

Aucune des données EQ-5D présentées n'ont pu être valorisées selon la matrice de pondération française, limitant la transposabilité des données de qualité de vie aux patients français.

#### Valorisation des scores d'utilité

La comparaison des scores EQ-5D-3L de la population générale à ceux des patients atteints de mucoviscidose dans les études de l'ivacaftor et Orkambi apparaît incomplète. En effet, il aurait été pertinent de présenter les caractéristiques moyennes de la population de ces essais et celles de la population générale, et de discuter des résultats de qualité de vie regard de ces caractéristiques plutôt que de présenter uniquement les scores, sans interprétation.

De plus, le choix de l'industriel d'ajouter un incrément d'utilité aux patients traités par Kaftrio n'est pas recevable :

- La justification de l'application d'un incrément n'est pas suffisante. L'industriel explique que cet incrément correspond au gain en qualité de vie « non lié aux bénéfiques respiratoires », or le questionnaire EQ-5D prend déjà en compte ces bénéfiques. Bien que l'utilité appliquée dans le modèle soit dépendante du niveau de VEMS, ce même niveau est directement corrélé à la sévérité de la maladie, et donc à l'état de santé général du patient. Associer une valeur d'utilité à l'évolution du VEMS ne signifie pas qu'elle ne prend en compte que les bénéfiques respiratoires.
- L'incrément a été calculé via un questionnaire spécifique de qualité de vie pour les patients atteints de mucoviscidose. L'utilité attribuée aux patients traités par Kaftrio est donc issue de 2 questionnaires différents. Cette méthode hybride n'est pas validée. De plus, le guide méthodologique ne recommande pas l'utilisation d'un questionnaire spécifique en analyse de référence. L'ajout de cet incrément aurait dû être discuté dans une analyse

Réserve mineure

Réserve majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve													
<p>CFQ-R : fonction physique (monter les escaliers), fonction de rôle (capacité à effectuer les activités quotidiennes), émotion (se sentir inquiet ou triste), vitalité (se sentir épuisé), difficultés respiratoires, tousser, douleur abdominale, image corporelle (se sentir mal avec son apparence).</p> <p>A partir de ces 8 dimensions, un sous-ensemble d'états de santé a été sélectionné pour être valorisé via la méthode du time trade off. Trente-deux états ont été définis et des entretiens avec 345 patients anglais ont été organisés. Un modèle de régression statistique a permis d'estimer des coefficients pour chaque état de santé, pouvant être interprétés en score d'utilité.</p> <p>Des analyses post-hoc sur les questionnaires CFQ-R collectés dans les essais de Kaftrio, Orkambi et Symkevi ont été réalisées afin de calculer des incréments d'utilités via le CFQ-R-8D associés à ces traitements. Seuls l'incrément calculé pour Kaftrio par rapport au MSS était statistiquement significatif.</p> <p>Dans son analyse de référence, l'industriel applique cet incrément à tous les patients traités pas Kaftrio, soit un gain de 0,0785 par rapport à tous les autres comparateurs inclus.</p> <p>– <b>Utilité liée aux exacerbations et à la greffe</b></p> <p>Un décrétement d'utilité est associé aux exacerbations pulmonaires, et des utilités spécifiques sont appliqués aux patients greffés. Les données sont présentées dans le tableau ci-dessous.</p> <p>Aucun décrétement d'utilité n'est associé à la survenue des EIs.</p> <p><b>Autres Scores d'utilité introduits dans le modèle</b></p> <table border="1" data-bbox="165 986 1057 1358"> <thead> <tr> <th>Libellé</th> <th>Hypothèse retenue</th> <th>Source</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Exacerbation pulmonaires</td> <td>Décrétement d'utilité : <math>\beta_3 = -0,07</math> sur 30 jours</td> <td>Solem et al. 2016</td> </tr> <tr> <td rowspan="4">Utilité post-greffe</td> <td>0-6 mois post-greffe = 0,81</td> <td rowspan="2">Anyanwu et al. 2001</td> </tr> <tr> <td>7-18 mois post-greffe = 0,81</td> </tr> <tr> <td>19-36 mois post-greffe = 0,81</td> <td rowspan="2">Whiting et al. 2014</td> </tr> <tr> <td>36 mois ou plus post-greffe = 0,81</td> </tr> </tbody> </table>	Libellé	Hypothèse retenue	Source	Exacerbation pulmonaires	Décrétement d'utilité : $\beta_3 = -0,07$ sur 30 jours	Solem et al. 2016	Utilité post-greffe	0-6 mois post-greffe = 0,81	Anyanwu et al. 2001	7-18 mois post-greffe = 0,81	19-36 mois post-greffe = 0,81	Whiting et al. 2014	36 mois ou plus post-greffe = 0,81	<p>de sensibilité, et privilégier une analyse de référence avec la seule utilisation des données EQ-5D. D'autant plus qu'il s'agit d'un des paramètres les plus influant du modèle. La non prise en compte de l'incrément d'utilité pour Kaftrio augmente de près de 30% les RDCR, quelle que soit la population.</p> <p>La non prise de décrétement d'utilité pour les EI n'est pas justifié. L'industriel ne présente aucun argument quant à l'absence de désutilité, excepté de les qualifier de « peu spécifiques » et « peu sévères ». L'impact de ce choix est inconnu.</p>	<p>Réserve mineure</p>
Libellé	Hypothèse retenue	Source													
Exacerbation pulmonaires	Décrétement d'utilité : $\beta_3 = -0,07$ sur 30 jours	Solem et al. 2016													
Utilité post-greffe	0-6 mois post-greffe = 0,81	Anyanwu et al. 2001													
	7-18 mois post-greffe = 0,81														
	19-36 mois post-greffe = 0,81	Whiting et al. 2014													
	36 mois ou plus post-greffe = 0,81														

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<i>Analyses en scénarios : Variation des sources de données des utilités en fonction du niveau de VEMS ; Décrément d'utilité lié aux exacerbations (-0.043) ; Absence d'incrément d'utilité calculé via le CFQ-R-8D pour Kaftrio.</i>		

### Estimation des coûts

Le détail des coûts est présenté dans le complément C. Les coûts sont actualisés en euro2020.

**Coûts d'acquisition :** pour Kaftrio et ses comparateurs, les coûts d'acquisition se fondent sur la posologie décrite dans son RCP, ainsi que sur les prix publiés sur la base des médicaments pour les médicaments remboursés, ou sur les prix sollicités par Vertex pour ceux qui ne le sont pas encore. A ces coûts se rajoute l'honoraire de dispensation de 1,02 €. Le Tableau 16 présent dans le complément C présente les ressources consommées et les coûts unitaires.

Traitement	PPTC pour 1 mois de traitement
Kaftrio	██████████ (ivacaftor)
Symkevi	██████████ (ivacaftor)
Orkambi	10 470 €

**Coût de suivi spécifique des modulateurs CFTR :** consultation ophtalmologique et bilan de la fonction hépatique. Valorisation via tarif Ameli et NABM.

**Coût de prise en charge de la maladie (hors exacerbation) :** un coût global de prise en charge est repris de l'étude française de Chevreul et al. (2015) décrivant les consommations de soins de 158 enfants (<18 ans) et 82 adultes atteints de mucoviscidose en 2012 en termes de médicaments, consultations et analyses de ville, hospitalisations, dispositifs et tests médicaux, transport. Les coûts sont spécifiques à chaque population enfant ou adulte. Ces coûts sont stratifiés en fonction de l'atteinte du niveau de VEMS. La proportion de patients dans chaque niveau de VEMS est reprise du registre français de la mucoviscidose, et la proportion de chaque poste de coût est reprise de la publication de Colombo et al (2013).

Un coût pondéré enfant/adulte est considéré à partir de la proportion d'enfants présente dans la population simulée et du temps moyen passé par les enfants avant de devenir adulte. Ces coûts sont présentés dans le Tableau 17 ;Tableau 18 ;Tableau 19 du Complément C.

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 spécifique sur les bases de données françaises rend l'évaluation des coûts peu transparente.

L'utilisation de cette étude nécessite des hypothèses supplémentaires, quant au niveau de ces coûts par niveau de VEMS. Il n'existe aucun moyen permettant de vérifier que les pondérations issues de Colombo et al (2015) permettent d'ajuster correctement les coûts issus de Chevreul et al, dans un contexte où les systèmes de santé italien et français semblent difficilement comparables

(Caractéristiques de la population italienne, prise en charge de la maladie...). Cette méthodologie génère une incertitude difficilement quantifiable et insuffisamment discutée.

Enfin, la pondération des coûts d'hospitalisation, ainsi que celui des aidants, en fonction du temps passer en tant qu'enfant puis d'adulte dans le modèle rajoute de l'incertitude. La méthode utilisée est grossière et l'impact de cette hypothèse sur les résultats n'est ni testée ni discutée. Si une différence de prise en charge entre les enfants et les adultes est observée, alors le modèle aurait dû permettre de prendre en compte ce paramètre.

La HAS souligne qu'il ne s'agit pas du premier produit que détient Vertex dans la mucoviscidose, et qu'à ce jour aucune analyse sur les coûts de prise en charge n'a pour le moment été menée. Dans ce contexte, la HAS souhaite que l'industriel conduise des analyses sur les bases de données françaises (notamment PMSI et SNDS) afin de décrire convenablement la prise en charge et le suivi de ces patients.

Réserve importante



Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><b>Coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires</b> : stratifié selon le niveau de VEMS. Seules les exacerbations entraînant une antibiothérapie IV ou une hospitalisation sont prises en compte. La répartition entre ces 2 prises en charge est issue du registre français. Ces coûts sont présentés dans le Tableau 20 ; Tableau 21 ; Tableau 22 ; Tableau 23 du Complément C.</p> <p><b>Coûts de transplantations pulmonaires</b> : coût de la procédure, valorisée via ENC (GHM « transplantation pulmonaire »). Prise en compte du coût de suivi hospitalier annuel valorisé via ENC 2017 (GHM « Suivis de greffe pulmonaire »). Des coûts de suivi en ambulatoire sont considérés, sur la base d'avis d'expert (consultations, traitements, examens biologique et radiologique), valorisés via les tarifs en vigueur (NABM, CCAM, Ameli...). Ces coûts sont présentés dans le Tableau 24 du Complément C.</p> <p><b>Événements indésirables</b> : hospitalisation valorisée via ENC pour les éruptions cutanées graves, les autres EI sont valorisés au coût d'une consultation chez le spécialiste. Ces coûts sont présentés dans le Tableau 25 ; Tableau 26 du Complément C.</p> <p><b>Coûts des aidants</b> : issu de Chevreul et al. 2015, en fonction du niveau de VEMS. Ces coûts sont présentés dans le Tableau 27 du Complément C.</p> <p><i>Analyses en scénario : réduction des prix des traitements à l'arrivée des génériques ; Variation de prix de l'association Kaftrio + ivacaftor +/-20% ; Pas de prise en compte de ces coûts des aidants.</i></p>		
<b>Analyse de l'incertitude</b>		
<p><b>Analyses de sensibilité sur les hypothèses du modèle :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur les choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation</li> <li>- Variation des sources de données des paramètres suivants : caractéristiques de la population simulée à l'entrée du modèle ; survie des patients atteints de la mucoviscidose ; taux de dégradation du VEMS en l'absence de traitement par modulateur du CFTR ; réduction de la dégradation du VEMS avec les modulateurs du CFTR ; décrétement d'utilité lié aux exacerbations pulmonaires pourcentage de patients greffés.</li> <li>- Changement de l'hypothèse d'interruption de traitement et d'observance.</li> <li>- Absence d'incrément d'utilité liés aux domaines non respiratoires.</li> <li>- Sur les coûts : réduction des prix des traitements modulateurs du CFTR via l'arrivée des génériques, variation du cout d'acquisition de Kaftrio, non prise en compte du coût des aidants.</li> </ul>	<p>Les différentes analyses de sensibilité sur les hypothèses du modèle sont pertinentes. Une analyse de sensibilité sur la pondération des coûts enfant/adulte aurait été souhaitable. L'influence de cette hypothèse n'est pas connue.</p> <p>Les analyses de sensibilité déterministes sur les coûts de prise en charge de la maladie n'ont pas été correctement menées, ne permettent pas d'être interpréter : les coûts sont similaires entre les 2 bras mais les variations sont appliquées indépendamment dans chaque bras. Une seule variation pour les deux bras en simultanée aurait dû être appliquée. Idem pour le coût des exacerbations, la variation de 20% aurait dû être appliquée en simultanée pour les deux bras.</p>	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><b>Analyse déterministe sur les paramètres :</b> variation à partir des bornes supérieure et inférieures des IC95% disponibles ou variation arbitraire de <math>\pm 20\%</math></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Paramètre d'efficacité : Evolution du VEMS, fréquence annuelle des exacerbations pulmonaires, réduction de la dégradation du VEMS, évolution du z-score.</li> <li>– Probabilité de transplantation pulmonaire et de décès post-transplantation.</li> <li>– Interruption de traitement sur les périodes RCT et post-RCT.</li> <li>– Observance sur les périodes RCT et post-RCT.</li> <li>– Variation des coûts annuels de prise en charge de la maladie, des exacerbations pulmonaires, de la transplantation pulmonaire,</li> <li>– Utilités.</li> </ul> <p><b>Analyse probabiliste :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Distribution normale ou log-normale pour les paramètres d'efficacité : évolution du VEMS, fréquence annuelle des exacerbations pulmonaires, réduction de la dégradation du VEMS, évolution du z-score.</li> <li>– Distribution gamma pour le seuil de transplantation pulmonaire, et beta pour les probabilités.</li> <li>– Distribution beta pour les interruptions de traitement sur la période RCT et sur la période post-RCT, l'observance sur la période RCT et post-RCT.</li> <li>– Distribution gamma pour les coûts.</li> <li>– Distribution beta pour les utilités post-transplantation et en fonction du VEMS. Distribution normale pour les décrets et l'incrément d'utilité sous Kaftrio.</li> </ul>		

### 3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence - Population F508del/minimale						Résultats de l'analyse de référence - Population F508del/F508del					
L'analyse de référence conduit à un RDCR de 652 265 €/QALY versus MSS sur un horizon temporel de 40 ans. Soit, un nombre de QALY supplémentaire associé à Kaftrio versus MSS de 7,03 cumulé sur 40 ans pour un coût supplémentaire de plus de 4,5 millions d'euros.						L'analyse de référence conduit à un RDCR de 656 533 €/QALY versus MSS sur un horizon temporel de 40 ans. Soit, un nombre de QALY supplémentaire associé à Kaftrio versus MSS de 6,90 cumulé sur 40 ans pour un coût supplémentaire de plus de 4,5 millions d'euros.					
<b>Résultats</b>						<b>Résultats</b>					
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
MSS	547 240	10,04	14,91	-	-	MSS	566 983	10,26	15,28	-	-

Kaftrio	5 134 507	17,07	21,86	660 724	652 265
---------	-----------	-------	-------	---------	---------

### Résultats sur les critères principaux de santé

Statut vital à la fin de l'horizon temporel de 40 ans pour les patients F508del/minimale

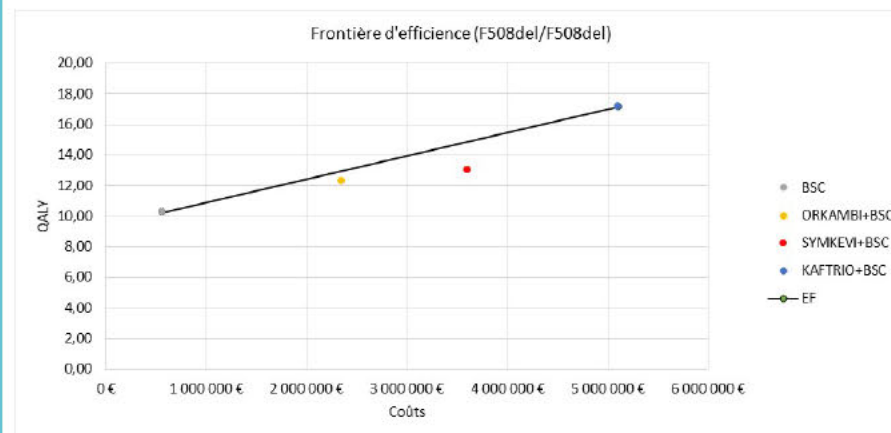
	KAFTRIO + BSC	BSC seul
Patients vivants	57,50%	12,00%
Patients décédés	42,50%	88,00%
Age moyen au décès	54,05	44,37
Age médian au décès	53,77	44,62
Age moyen au décès ou à la fin de la simulation	58,84	46,34
Age médian au décès ou à la fin de la simulation	58,75	46,56

### Résultats sur les coûts – Population Fdel508/minimale

	KAFTRIO + BSC	BSC seul
Traitement	██████████	██
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	██████████	██████████
Exacerbations pulmonaires	██████████	██████████
Transplantation pulmonaire	██████████	██████████
Evénements indésirables	██████████	██████████
Suivi du traitement actif	██████████	██
Coûts totaux (actualisés)	5 134 507 €	547 240 €

Orkambi	2 351 086	12,32	18,25	599 636	Dominance généralisée
Symkevi	3 600 729	13,07	19,12	Dominance généralisée	Dominance généralisée
Kaftrio	5 099 873	17,16	22,01	731 476	656 533

### Frontière d'efficacité



### Résultats sur les critères principaux de santé

Statut vital à la fin de l'horizon temporel de 40 ans pour les patients F508del/F508del

	KAFTRIO + BSC	SYMKEVI + BSC	ORKAMBI + BSC	BSC seul
Patients vivants	58,55%	36,10%	25,65%	13,20%
Patients décédés	41,45%	63,90%	74,35%	86,80%
Age moyen au décès	53,52	49,49	48,96	44,62
Age médian au décès	54,15	49,67	49,29	44,52
Age moyen au décès ou à la fin de la simulation	59,03	53,78	52,07	46,85

Age médian au décès ou à la fin de la simulation	59,22	54,88	53,35	46,88
--	-------	-------	-------	-------

#### Résultats sur les coûts – Population F508del/F508del

	KAFTRIO + BSC	SYMKEVI + BSC	ORKAMBI + BSC	BSC seul
Traitement	██████	██████	██████	██
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	██████	██████	██████	██████
Exacerbations pulmonaires	██████	██████	██████	██████
Transplantation pulmonaire	██████	██████	██████	██████
Événements indésirables	██████	██████	██████	██████
Suivi du traitement actif	██████	██████	██████	██
Coûts totaux (actualisés)	5 099 873 €	3 600 729 €	2 351 086 €	566 983 €

**Analyse de l'incertitude :** La présentation des paramètres inclus dans les analyses de sensibilité est disponible (Tableau 28 du Complément C), ainsi que celle des analyses en scénario pour chacune des sous-populations (Tableau 29 et Tableau 30 dans le complément C).

#### Principales hypothèses sources d'incertitude (Tableau 29 dans Complément C)

Analyse principale : 652 265 €/QALY – Invalidée par la CEESP	RDCR	
Horizon temporel de 10 ans	1 120 583	+72%
Horizon temporel de 20 ans	851 067	+31%

Aucun changement d'hypothèse ne modifie la frontière d'efficacité.

#### Principales hypothèses sources d'incertitudes (Tableau 30 dans Complément C)

Analyse principale : 656 533 €/QALY – Invalidée par la CEESP	RDCR	
Horizon temporel de 10 ans	1 119 909	+71%
Horizon temporel de 20 ans	842 856	+28%

<b>Absence d'incrément d'utilité pour Kaftrio – Analyse retenue par la CEESP</b>	845 902	+30%
<b>Taux d'observance 100%</b>	714 570	+10%
<b>Réduction de la dégradation du VEMS selon Sawicki et al. (2015)</b>	696 972	+7%
<b>Dégradation du VEMS – histoire naturelle de la maladie selon Caley et al. (2020)</b>	681 886	+5%
<b>Score d'utilité selon Tappenden/Bradley</b>	561 223	-14%
<b>Score d'utilité selon l'équation de Schechter</b>	563 691	-13,5%
<b>Horizon temporel vie entière</b>	583 069	-11%

<b>Absence d'incrément d'utilité pour Kaftrio – Analyse retenue par la CEESP</b>	853 705	+30%
<b>Taux d'observance 100%</b>	719 455	+10%
<b>Réduction de la dégradation du VEMS selon Sawicki et al. (2015)</b>	704 316	+ 7%
<b>Dégradation du VEMS – histoire naturelle de la maladie selon Caley et al. (2020)</b>	687 512	+5%
<b>Score d'utilité selon Tappenden/Bradley</b>	563 715	-14%
<b>Score d'utilité selon l'équation de Schechter</b>	568 730	-13%
<b>Horizon temporel vie entière</b>	587 477	-11%

### 3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Objectif</b>		
<p>Evaluer l'impact budgétaire à 3 ans de l'introduction de Kaftrio dans le cadre de la totalité de l'indication de la primo-inscription chez les patients âgés de 12 ans et plus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hétérozygotes porteurs d'une mutation F508del et d'une mutation à fonction minimale (F508del/minimale) ;</li> <li>– Homozygotes pour la mutation F508del (F508del/F508del)</li> </ul>	Acceptable	Aucune
<b>Perspective et horizon temporel</b>		
<p>Perspective : assurance maladie</p> <p>Horizon temporel : 3 ans</p> <p>Aucune actualisation des résultats n'est réalisée.</p>	Conforme	Aucune
<b>Population</b>		
<p>La population d'analyse correspond à l'indication de primo-inscription de Kaftrio, prenant en compte les patients de 12 ans et plus homozygotes pour la mutation F508del et les patients hétérozygotes porteurs d'une mutation F508del à fonction minimale.</p> <p>Le calcul de la population cible se fonde sur les données du registre français et de l'incidence de la maladie.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Population hétérozygote F508del/fonction minimale :</b></li> </ul> <p>En 2017, 7 114 patients atteints de mucoviscidose dont 923 patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale âgés de 12 ans et plus et non transplantés</p> <p><i>Considérant une exhaustivité de 90% du registre et d'une incidence de 2% par an, la population cible est estimée à 1 088 patients en Année 1, 1 110 en Année 2 et 1 132 en Année 3.</i></p>	Acceptable	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve												
<p>– Population homozygote F508del//F508del :</p> <p>En 2017, 7 114 patients atteints de mucoviscidose dont 1 649 homozygotes pour la mutation F508del âgés de 12 ans et plus et non transplantés</p> <p>Considérant une exhaustivité de 90% du registre et d'une incidence de 2% par an, la population cible est estimée à 1 944 patients en Année 1, 1 983 en Année 2 et 2 023 en Année 3.</p>														
<b>Comparateurs</b>														
<p>Intervention évaluée : Kaftrio + meilleurs soins de support (MSS)</p> <p>Comparateurs différents en fonction de la population d'analyse :</p> <p>F508del/minimale : MSS seul</p> <p>F508del/508del : MSS seul ; Orkambi + MSS ; Symkevi + MSS</p>	Acceptable	Aucune												
<b>Scénarios comparés</b>														
<p><b>Population hétérozygote F508del/fonction minimale :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Un scénario 1 « sans Kaftrio » dans lequel les MSS, Symkevi + MSS et Orkambi sont pris en compte</li> <li>– Un scénario 2 « avec Kaftrio » dans lequel MSS, Symkevi + MSS, Orkambi et Kaftrio + MSS sont pris en compte</li> </ul> <p><b>Population homozygote F508del/F508del :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Un scénario 1 « sans Kaftrio » dans lequel les MSS uniquement sont pris en compte</li> <li>– Un scénario 2 « avec Kaftrio » dans lequel les MSS et Kaftrio + MSS sont pris en compte</li> </ul>	Acceptable	Aucune												
<b>Parts de marché</b>														
<p>Les parts de marché sont issues d'estimations internes.</p> <p>Population hétérozygote F508del/fonction minimale :</p> <table border="1" data-bbox="163 1270 1025 1428"> <thead> <tr> <th data-bbox="163 1270 414 1323">Parts de marché</th> <th data-bbox="414 1270 602 1323">Année 1</th> <th data-bbox="602 1270 813 1323">Année 2</th> <th data-bbox="813 1270 1025 1323">Année 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="4" data-bbox="163 1323 1025 1375"><b>Scénario sans Kaftrio</b></td> </tr> <tr> <td data-bbox="163 1375 414 1428">MSS seul</td> <td data-bbox="414 1375 602 1428">■</td> <td data-bbox="602 1375 813 1428">■</td> <td data-bbox="813 1375 1025 1428">■</td> </tr> </tbody> </table>	Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3	<b>Scénario sans Kaftrio</b>				MSS seul	■	■	■	L'estimation des parts de marché est acceptable. L'industriel estime que son traitement ne prendra pas ■ au regard des contre-indications éventuelles, des problèmes de tolérance et d'observance. Tous les patients ne sont pas initiés au dernier traitement disponible.	Aucune
Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3											
<b>Scénario sans Kaftrio</b>														
MSS seul	■	■	■											

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEESP	Réserve
<b>Scénario 2 avec Kaftrio</b>				L'industriel précise que d'après les données de l'étude en vrai vie de Burgel et al (2020), il existe un pourcentage de patients dont le niveau de VEMS est élevé, pour lesquels aucun traitement ne serait prescrit.	
Kaftrio + MSS	■	■	■		
MSS seul	■	■	■		
Population homozygote F508del/F508del :					
Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3		
<b>Scénario sans Kaftrio</b>					
Orkambi + MSS	■	■	■		
Symkevi + MSS	■	■	■		
MSS seul	■	■	■		
<b>Scénario avec Kaftrio</b>					
Kaftrio + MSS	■	■	■		
Orkambi + MSS	■	■	■		
Symkevi + MSS	■	■	■		
MSS seul	■	■	■		

#### Modélisation

La structure de l'AIB repose sur une approche comparative des 2 scénarios présentés ci-avant. Chaque scénario comporte une population de même taille qui évolue dans un modèle identique à celui de l'analyse de l'efficacité. Les résultats cliniques sont repris du modèle d'efficacité, auxquels sont appliqués les coûts calculés selon la perspective assurance maladie.	L'utilisation des résultats du modèle d'efficacité est acceptable. En revanche, seuls les coûts totaux annuel par patient et par postes sont présentés dans le modèle. Il n'est pas possible de connaître le détail des calculs, et aucun coût unitaire n'est présenté. Ceci rend la modélisation peu transparente, et empêche toute modification d'hypothèse sur les coûts unitaires par un utilisateur externe.	Réserve importante
---	---	--------------------

#### Mesure et valorisation des coûts

Les postes de consommations de ressources sélectionnés dans le modèle d'impact budgétaire sont les mêmes que ceux l'analyse d'efficacité. Ils sont néanmoins valorisés selon la perspective de l'assurance maladie autant que possible : – Coût d'acquisition des traitements	La méthode de valorisation des coûts soulève les mêmes limites que celles décrite dans l'analyse critique de l'analyse de l'efficacité.	Réserve importante
--	---	--------------------



Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Suivi spécifique aux modulateurs du CFTR</li> <li>- Coût de prise en charge hors exacerbations pulmonaires</li> <li>- Coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires</li> <li>- Coût des événements indésirables</li> <li>- Coût des transplantations pulmonaires (procédure et suivi)</li> <li>- Coûts des aidants</li> </ul>		
<b>Analyses de sensibilité et scénario</b>		
<p>Aucune analyse de sensibilité déterministe n'a été menée.</p> <p>L'industriel présente une analyse de scénario sur l'estimation des parts de marché. Les données alternatives sont présentées dans le complément D.</p>	<p>L'industriel n'a pas présenté d'analyse déterministe, faisant varier le prix du traitement ou la population cible.</p>	<p>Réserve importante</p>

### 3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Selon les hypothèses et choix de l'industriel, l'impact budgétaire de l'arrivée de Kaftrio sur le marché est estimé à environ [REDACTED] d'euros pour le traitement de [REDACTED] patients en cumulé sur 3 ans, soit [REDACTED] patients hétérozygotes et [REDACTED] patients homozygotes.

Résultats de l'analyse de référence - Population F508del/minimale				Résultats de l'analyse de référence - Population F508del/508del			
L'industriel présente une population cible de 1 088 patients prévalents en année 1, augmentant à 1 132 patients en année 3. La population rejointe est estimée à [REDACTED] en année 1 et augmente tous les ans pour atteindre [REDACTED] patients en année 3.				L'industriel présente une population cible de 1 944 patients prévalents en année 1, augmentant à 2 023 patients en année 3. La population rejointe est estimée à [REDACTED] patients en année 1 et augmente tous les ans pour atteindre [REDACTED] patients en année 3.			
<b>Effectifs de la population des patients hétérozygotes sur 3 ans</b>				<b>Effectifs de la population des patients homozygotes sur 3 ans</b>			
	Année 1	Année 2	Année 3		Année 1	Année 2	Année 3
<b>Scénario SANS Kaftrio</b>				<b>Scénario SANS Kaftrio</b>			
MSS	1 088	1 110	1 132	Orkambi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total	1 088	1 110	1 132	Symkevi	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
<b>Scénario AVEC Kaftrio</b>				<b>Scénario AVEC Kaftrio</b>			
Kaftrio	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	MSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
MSS	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	Total	1944	1983	2023
Total	1 088	1 110	1 132	<b>Scénario AVEC Kaftrio</b>			
<b>Impact budgétaire</b>				<b>Impact budgétaire</b>			
L'impact budgétaire cumulé sur 3 ans est de [REDACTED] € pour le traitement de [REDACTED] patients hétérozygotes par Kaftrio.				L'impact budgétaire cumulé sur 3 ans est de [REDACTED] € pour le traitement de [REDACTED] patients homozygotes par Kaftrio.			
<b>Impacts budgétaires relatif à l'introduction de Kaftrio sur le marché pour les patients hétérozygotes</b>				<b>Impacts budgétaires relatif à l'introduction de Kaftrio sur le marché pour les patients homozygotes</b>			
Poste de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Total			
Traitement	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			
Prise en charge de la maladie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			

Exacerbations pulmonaires	████████	████████	████████	████████
Événements indésirables	██████	██████	██████	██████
Suivi du traitement actif	██████	██████	██████	██████
Transplantation pulmonaire	██████	██████	██████	██████
<b>Total IMPACT BUDGETAIRE</b>	████████	████████	████████	████████

### Analyse en scénario

« Cinétique de pénétration de Kaftrio moins rapide » : Ce scénario induit un changement de l'impact budgétaire à 3 ans dans la population F508del/minimale passant ainsi de ████████ € à ████████ €, soit une diminution de 10,0% par rapport à l'analyse de référence. Les tableaux de résultats détaillés sont présentés dans le complément D.

Impacts budgétaires relatif à l'introduction de Kaftrio sur le marché pour les patients homozygotes

Poste de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Traitement	████████	████████	████████	████████
Prise en charge de la maladie	████████	████████	████████	████████
Exacerbations pulmonaires	██████	██████	██████	██████
Événements indésirables	██████	██████	██████	██████
Suivi du traitement actif	██████	██████	██████	██████
Transplantation pulmonaire	██████	██████	██████	██████
<b>Total IMPACT BUDGETAIRE</b>	████████	████████	████████	████████

### Analyses en scénario

- « Répartition différente entre Symkevi et Orkambi » : Ce scénario induit un changement de l'impact budgétaire à 3 ans dans la population F508del/F508del passant ainsi de ████████ € environ, soit une diminution de 2,3% par rapport à l'analyse de référence.
- « Cinétique de pénétration de Kaftrio moins rapide » : Ce scénario induit un changement de l'impact budgétaire à 3 ans dans la population F508del/F508del passant ainsi de ████████ M€, soit une diminution de 10,2% par rapport à l'analyse de référence.

Les tableaux de résultats détaillés sont présentés dans le complément D

## 4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficacité

### 4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

#### 4.1.1. Modélisation

##### 4.1.1.1. Population simulée

#### Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 5 : Caractéristiques de la sous-populations des patients homozygotes Fdel508/Fdel508

	Pop simu- lée	Registre français (n= 1674)	Burgel et al (n=845)	Etude 103 (n=107)	TRAFFIC (n=549)	TRANSPORT (n=559)	EVOLVE (n=504)
Age moyen (années)	26,2	24,8	22,0	28,4	25,1	25	26,3
% Femmes	48,1	45,3	44,6	48,8	46,3	52,1	48,8
VEMS moyen (%)	61,4	74,5	65	60,9	60,7	60,49	60,0
Z-score du poids	-0,39	-0,3	ND	ND	-0,49	-0,66	-0,54

Tableau 6 : Caractéristiques de la sous-population des patients hétérozygotes Fdel508/minimale

Source	Population simulée Etude 102 (n=403)	Registre français
Age (années), moyenne	26,2	24,2
Femmes, %	48,1	45,8%
VEMS moyen, %	61,4	72,0
Z-score du poids sur l'âge, moyenne	-0,39	-0,4

### 4.1.1.2. Structure du modèle

#### Type de modèle et états modélisés

Figure 1 Structure du modèle (source : rapport technique novembre 2020)

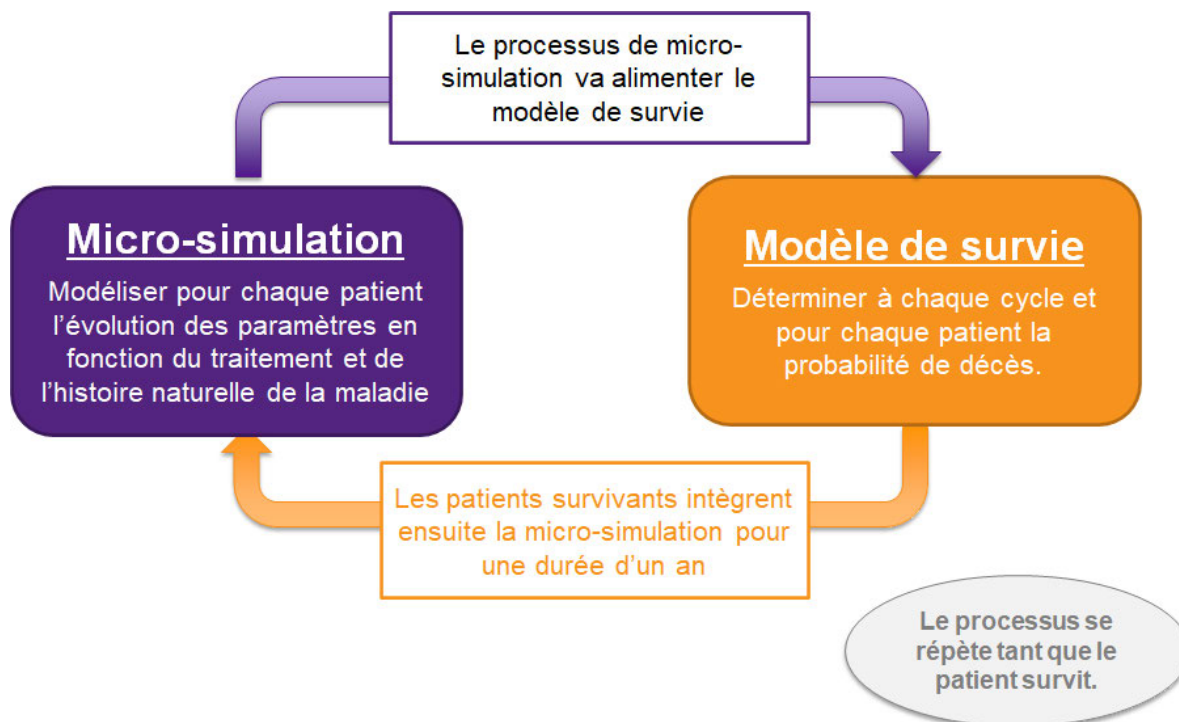
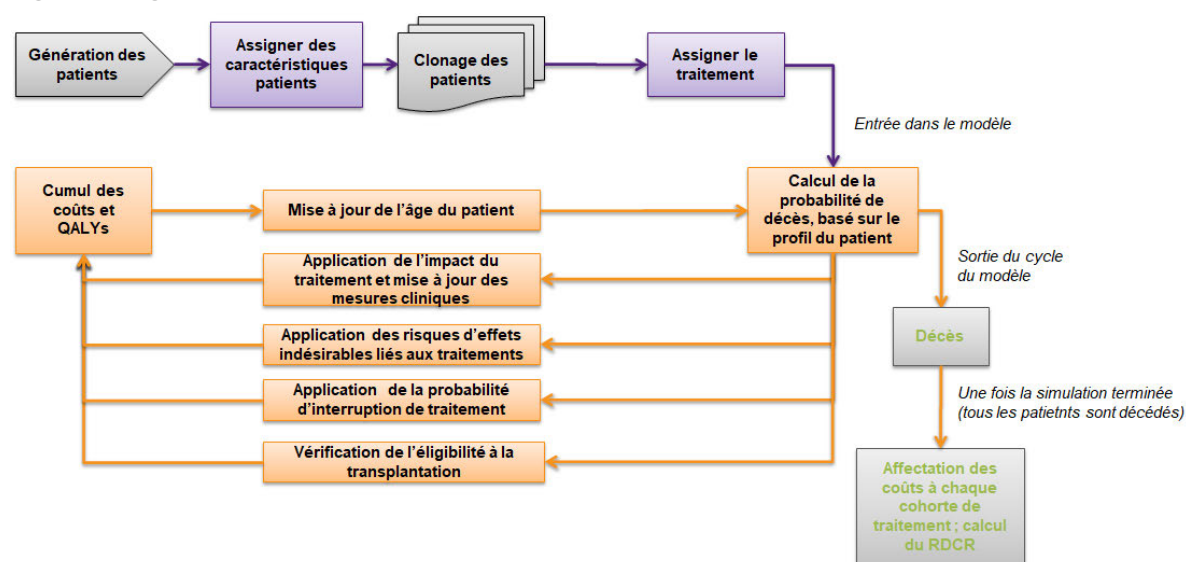


Figure 2 Diagramme du modèle (source : rapport technique novembre 2020)



### 4.1.1.3. Intégration des données cliniques dans le modèle

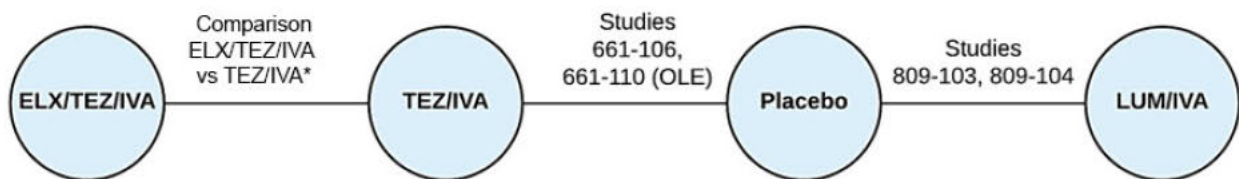
#### Comparaison indirecte (population homozygote F508del/F508del)

Deux comparaisons ont été réalisées chez les patients homozygotes :

- La première est une comparaison formalisée de deux cohortes réalisées afin de disposer de données comparatives d'efficacité de la trithérapie ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor par rapport à teza-caftor/ivacaftor (SYMKEVI) sur une période d'au moins 24 semaines, utilisant les données individuelles patients des études 103, 105, EVOLVE et EXTEND.
- La seconde a été effectuée afin d'évaluer l'efficacité d'ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor par rapport à lumacaftor/ivacaftor (ORKAMBI) ou au placebo utilisant la méthode de Bucher. Afin d'utiliser cette méthode de comparaison, l'hypothèse de comparabilité des cohortes des études incluses est réalisée, aucun ajustement n'a été appliqué.

Le réseau est présenté ci-dessous.

Figure 3 : Comparaison indirecte construite en réseau



Les principaux résultats utilisés dans le modèle sont rapportés ci-dessous.

– **Concernant le VEMS**

Une différence moyenne en faveur du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor de :

- +10,7 points (IC95% [9,1 ; 12,3], p<0,0001) versus tezacaftor/ivacaftor
- +14,6 points (IC95% [12,8 ; 16,4], p<0,0001) versus placebo
- +11,8 points (IC95% [9,8 ; 13,8], p<0,0001) versus lumacaftor/ivacaftor

– **Concernant les taux annualisés d'exacerbations pulmonaires**

Une diminution du risque relatif en faveur du groupe ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor de :

- 55% (RR=0,45 IC95% [0,23 ; 0,88], p>0,0195) versus tezacaftor/ivacaftor
- 71% (RR=0,29, IC95% [0,14 ; 0,61], p=0,001) versus placebo
- 52% (RR=0,48, IC95% [0,22 ; 1,03], p=0,0601) soit un résultat non significatif versus lumacaftor/ivacaftor. L'analyse n'avait pas la puissance nécessaire pour détecter une différence statistiquement significative.

Tous les résultats de la comparaison indirecte via la méthode de Bucher sont repris dans les tableaux ci-dessous.

Tableau 7 : Résultats de la comparaison indirecte par la méthode de Bucher sur le VEMS, l'IMC et le Z-score du poids pour l'âge à 24/28 semaines

	Iva/tez/elx tez/iva <sup>a</sup> (comparaison de cohortes) n=301	vs.	Tez/iva vs. placebo <sup>a</sup> (étude 661-106) n=504	Iva/tez/elx vs. placebo <sup>b</sup>	Lum/iva vs. placebo <sup>a</sup> n=740	Iva/tez/elx vs. Lum/iva <sup>b</sup>
Variation absolue des critères de jugement continus / valeur initiale à 24/28 semaines, moyenne* (IC95%, p)						
Variation absolue du VEMS	10,7 (9,1, 12,3) <0,0001		3,9 (3,0, 4,8) <0,0001	14,6 (12,8, 16,4) <0,0001	2,8 (2,0, 3,6) <0,0001	11,8 (9,8, 13,8) <0,0001

[[IC95%]], p					
-----------------	--	--	--	--	--

a. Effet calculé selon la méthode des moindres carrés ; b. Effet traitement calculé selon la méthode de Bucher; les comparaisons ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor vs. tezacaftor/ivacaftor ont été faites à 28 semaines et les comparaisons tezacaftor/ivacaftor et lumacaftor/ivacaftor vs. placebo ont été faites à 24 semaines.

Tableau 8 : Résultats de la comparaison indirecte par la méthode de Bucher sur les exacerbations pulmonaires

Exacerbation pulmonaire à 24/28 semaines Risk ratio, [IC 95%] , p	Iva/tez/elx vs placebo	Iva/tez/elx vs lum/iva
Ensemble des exacerbations	0,29 [0,14, 0,61] 0,0010	0,48 (0,22, 1,03) 0,0601
Exacerbation nécessitant une hospitalisation	0,20 [0,04, 0,99] 0,0479	0,52 [0,10, 2,65] 0,4314
Exacerbation nécessitant une antibiothérapie IV	0,13 [0,04, 0,48] 0,0021	0,31 [0,08, 1,14] 0,0785
Exacerbation nécessitant une hospitalisation ou une antibiothérapie IV	0,13 [0,04, 0,48] 0,0021	0,30 [0,08, 1,12] 0,0736

## Z-score du poids pour l'âge

Tableau 9 : Données d'entrée de l'efficacité des modulateurs du CFTR sur le z-score du poids pour l'âge (source : rapport technique novembre 2020)

Traitement	Incrément du z-score du poids pour l'âge par rapport au	Source
<b>F508del/minimale</b>		
Kaftrio+MSS	+0,30 sur 24 semaines	Etude 102
<b>F508del/F508del</b>		
Orkambi+MSS	+0,06 sur 24 semaines	ITC
Symkevi+MSS	Pas de changement sur 24 semaines	EVOLVE et ITC
Kaftrio+MSS	+0,34 sur 24 semaines	ITC

## Prévalence et incidence du diabète

Tableau 10 : Données d'entrée de la prévalence du diabète à l'inclusion dans le modèle par tranche d'âge, données françaises (source : rapport technique novembre 2020)

Age (années)	Prévalence du diabète (%)
12 – 14	8,5%
15 – 19	17,7%
20 – 29	26,0%
30 – 39	39,2%

≥40 46,4%

Tableau 11 : Données d'entrée de l'incidence du diabète par tranche d'âge et sexe, données anglaises (source : rapport technique novembre 2020)

Age (années)	Hommes	Femmes
10 – 19	3,9%	6,0%
20 – 29	4,9%	7,1%
30 – 39	6,5%	7,2%
≥40	5,1%	2,9%

## Interruption de traitement et observance

Tableau 12 : Arrêts de traitement des patients traités par modulateur du CFTR dans les sous-populations (source : rapport technique novembre 2020)

Traitement	Période RCT			Période post-RCT		
	Durée (semaines)	Taux annuel d'arrêt de traitement (par patient-année)	Source	Durée (semaines)	Taux annuel d'arrêt de traitement (par patient-année)	Source
<b>F508del/minimale</b>						
<b>KAFTRIO+MSS</b>	24	0,033	Etude 102	96*	0,033*	Hypothèse, Etude 102*
<b>F508del/F508del</b>						
<b>ORKAMBI+MSS</b>	24	0,152	TRAFFIC/TRANSPORT	72	0,140	PROGRESS
<b>SYMKEVI+MSS</b>	24	0,143	EVOLVE	96	0,069	EXTEND
<b>KAFTRIO+MSS</b>	24	0,040	Etude 103/105	96*	0,040*	Hypothèse, Etude 103/105*

\*En l'absence de données à long terme disponible les données de l'étude clinique sont utilisées

Tableau 13 Observance des patients sous traitement par modulateur du CFTR observée dans les études cliniques (source : rapport technique novembre 2020)

Traitement par modulateur du CFTR	Observance et durée	Source
<b>F508del/minimale</b>		
<b>KAFTRIO+MSS</b>	sur 24 semaines	Etude 102
<b>F508del/F508del</b>		
<b>KAFTRIO+MSS</b>	98,80% pour 24 semaines	Etude 102
<b>SYMKEVI+MSS</b>	99,78% pour 24 semaines	EVOLVE
<b>ORKAMBI+MSS</b>	96,46% pour 24 semaines	TRAFFIC/TRANSPORT



## Événements indésirables

Tableau 14 : Données d'entrée des taux annuel d'incidence des EI par traitement et par sous-population (source : rapport technique novembre 2020)

EI	MSS seul	ORKAMBI	SYMKEVI	KAFTRIO
Céphalée	0,350	0,371	0,418	0,412
Infection des respiratoires supérieures	0,288	0,229	0,061	0,374
Douleur abdominale	0,203	0,203	0,208	0,336
Diarrhée	0,156	0,282	0,152	0,299
Eruptions cutanées	0,111	0,152	0,035	0,238
Augmentation des ALAT	0,077	0,000	0,070	0,226
Congestion nasale	0,168	0,146	0,097	0,214
Augmentation de la créatine kinase	0,099	0,165	0,009	0,214
Augmentation des ASAT	0,044	0,000	0,061	0,214
Rhinorrhée	0,066	0,127	0,070	0,190
Rhinite	0,122	0,096	0,088	0,167
Grippe	0,033	0,115	0,000	0,156
Sinusite	0,088	0,096	0,000	0,121
Augmentation de la bilirubine	0,022	0,000	0,017	0,110

### 4.1.1.4. Estimation des courbes de survies

- Courbe de survie globale issu du registre français de la mucoviscidose

Figure 4 : Courbe de Kaplan Meier pour la survie – registre français (source : rapport technique novembre 2020)

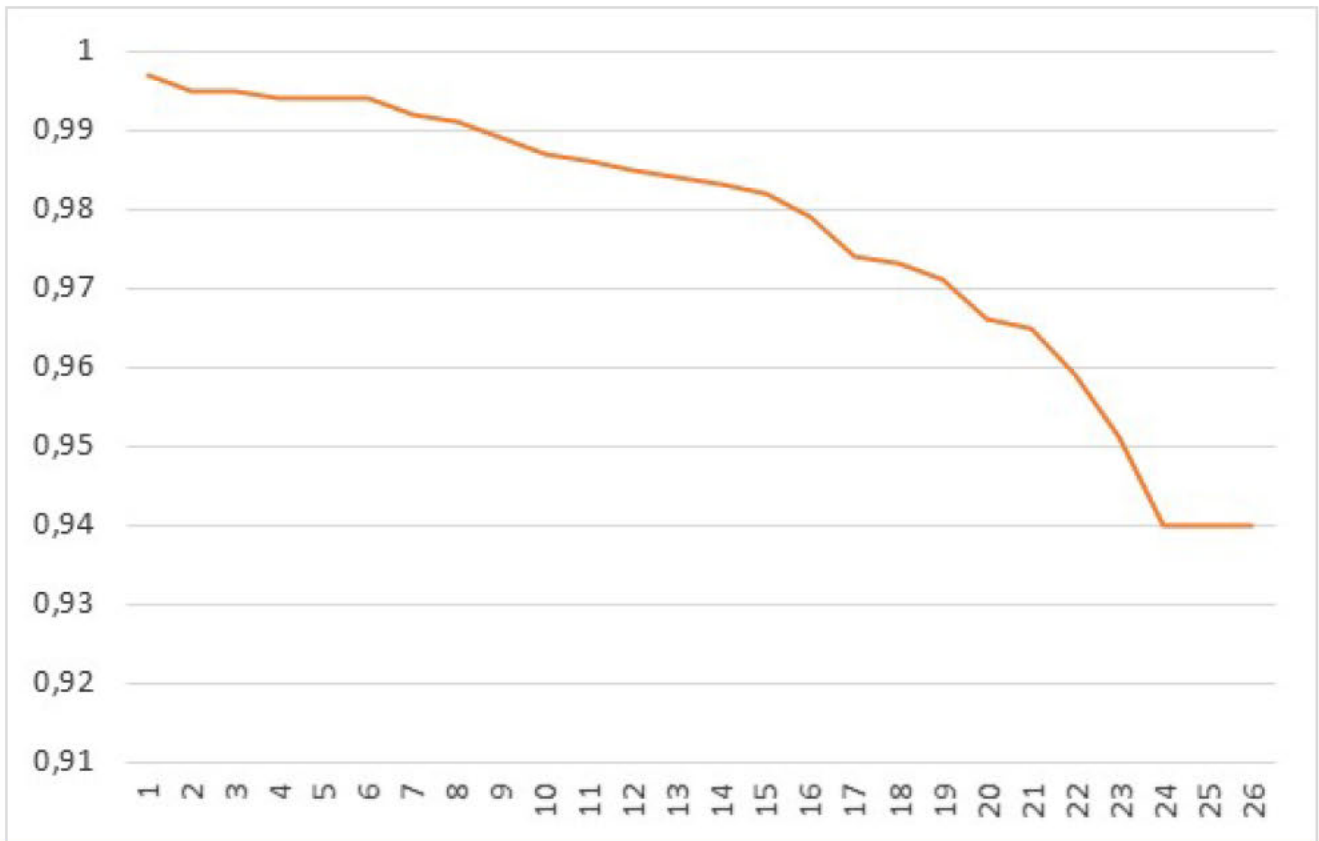
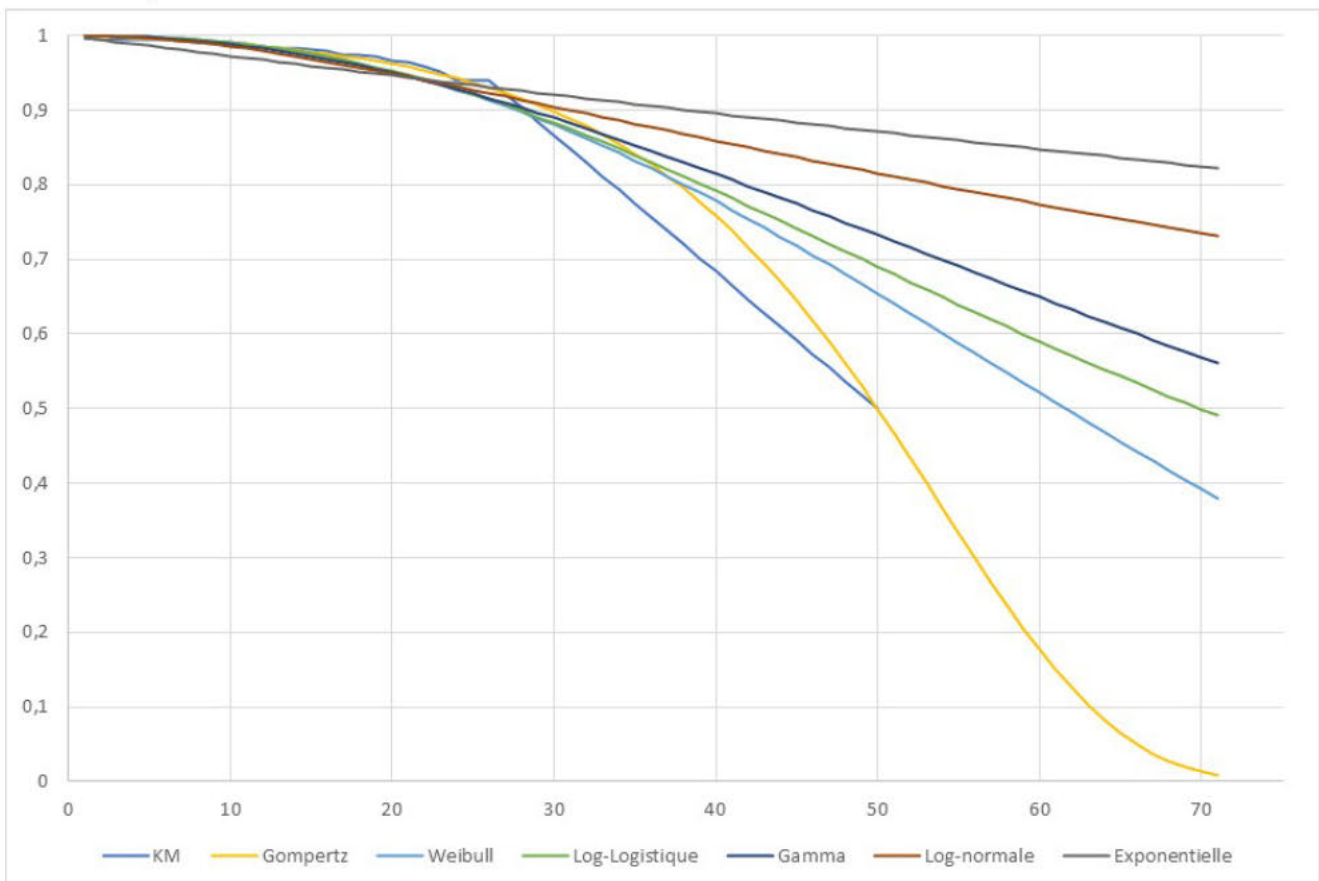


Figure 5 : Représentation graphique des différentes fonctions de survie ajustées sur les données observées dans le registre français de la mucoviscidose, avec application du point médian à 50 ans (source : rapport technique novembre 2020)



— Survie estimée par le modèle

Figure 6 Courbe de survie des patients F508del/minimale simulées lors du traitement par Kaftrio + MSS ou MSS seul (source : rapport technique novembre 2020)

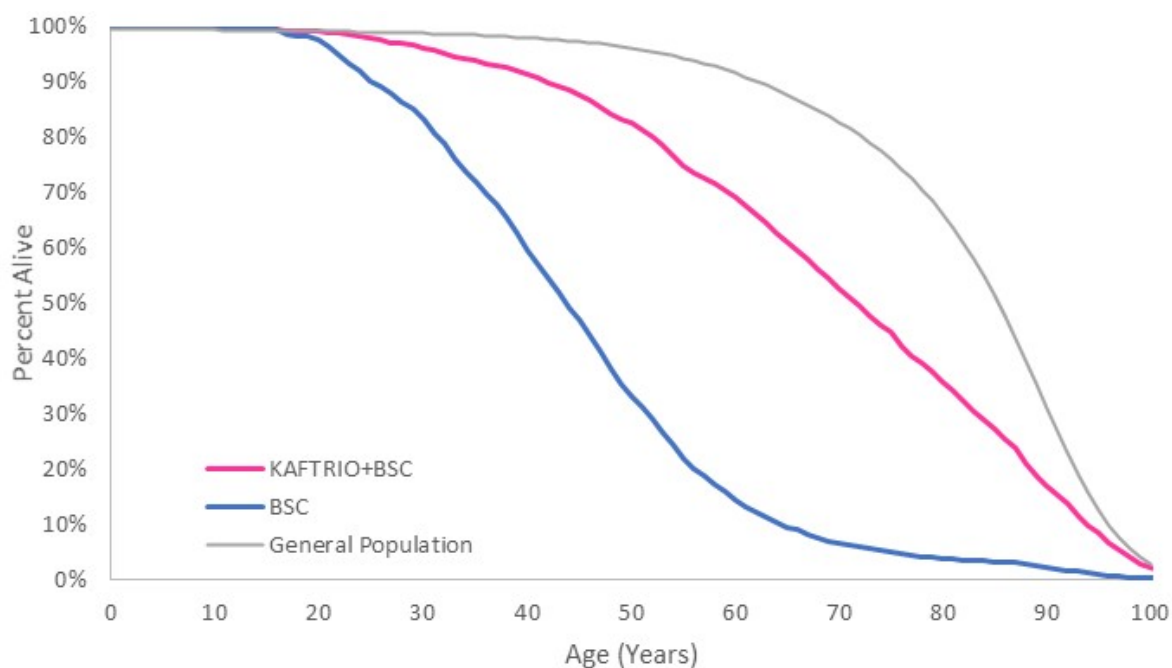
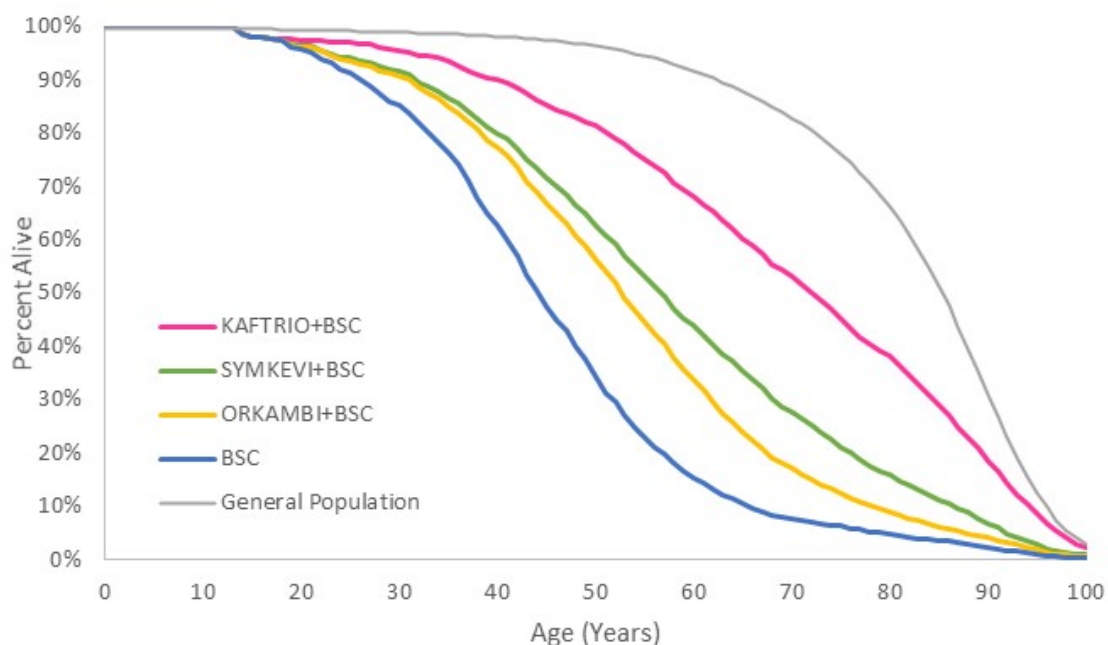


Figure 7 Courbe de survie des patients F508del/F508del simulées lors du traitement pas modulateurs du CFTR + MSS ou MSS seul



## 4.1.2. Mesure et valorisation des coûts

### 4.1.2.1. Coûts pris en compte

Tableau 15 : Postes de coûts pris en compte et méthodologie générale d'estimation (source : rapport technique novembre 2020)

Poste	Descriptif et source
Coûts d'acquisition des médicaments	Prix public TTC (avec honoraires de dispensation) Base des médicaments et informations tarifaires (BdM_IT)
Coûts de suivi des traitements actifs : consultations médicales et actes biologiques	Consultations médicales AM + dépassement d'honoraire et examens biologiques NABM
Coûts de prise en charge de la maladie, stratifié selon la sévérité de l'atteinte pulmonaire et la population	Chevreul et al. 2015 Actualisation des coûts via l'indice des prix à la consommation (IPC) Colombo et al. 2013
Coûts de prise en charge des exacerbations pulmonaires stratifié selon la sévérité de l'atteinte pulmonaire et la population	Part de la prise en charge à domicile et à l'hôpital Registre français de la mucoviscidose 2017 Coût de prise en charge à domicile = chambre implantable + antibiotiques + administration IV Coût de prise en charge à l'hôpital GHM « Infections et inflammations respiratoires, âge supérieur à 17 ans » (04M071, 04M072, 04M073, 04M074, 04M07T) ENC 2017 GHM « Infections et inflammations respiratoires, âge inférieur à 18 ans » (04M061, 04M062, 04M063, 04M064, 04M06T) ENC 2017
Coûts des transplantations pulmonaires (procédure et suivi)	Coût de la procédure de transplantation : GHM « Transplantations pulmonaires » (27C041, 27C042, 27C043, et 27C044) ENC 2017 Coûts engendrés post-procédure Coûts des séjours hospitaliers = GHM « Suivis de greffe pulmonaire » (GHM 04M211, 04M212, 04M213 et 04M214) ENC 2017 Coûts des visites de suivi post-transplantation en ambulatoire (consultation chez un spécialiste AM + dépassement d'honoraire et examens de biologie NABM) Coûts des traitements post-transplantation Base de données publique des médicaments Coûts des examens complémentaires = code CCAM ZBQK002, GEQE007, ZCQK005 (+ forfait technique) AM DAMIR 2018
Coûts des évènements indésirables	Pour l'ensemble des EIs : Consultation chez un spécialiste AM + dépassement d'honoraire Pour les éruptions cutanées : GHM « Autres affections dermatologiques » (09M071, 09M072, 09M073, 09M074) ENC 2017
Coûts des aidants	Chevreul et al. 2015 Actualisation des coûts via l'IPC Colombo et al. 2013

#### 4.1.2.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros<sub>2020</sub>.

#### Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 16 : Ressources consommées et coûts unitaires (source : rapport technique novembre 2020)

Traitement	Posologie	PFHT (€)	PPTC (€)	Prix PPTTC (€), avec honoraires de dispensation
Kaftrio	Matin : 2 comprimés de Kaftrio	██████	██████	Boîte de 56 comprimés : ██████
	Soir : 1 comprimé de ivacaftor	██████	██████	Boîte de 28 comprimés : ██████
Symkevi	Matin : 1 comprimé de Symkevi	██████	██████	Boîte de 28 comprimés : ██████
	Soir : 1 comprimé de ivacaftor	██████	██████	Boîte de 28 comprimés : ██████
Orkambi	2 comprimés de Orkambi matin et soir	10 127,75	10 470,83	Boîte de 112 comprimés : 10 471,85

#### Coût de suivi de la pathologie

Tableau 17 : Coût moyens annuels par patient enfant/adulte observés dans l'étude de Chevreul et al. 2015 (source : rapport technique novembre 2020)

Poste	Coût annuel par patient enfant	Coût annuel par patient adulte	Coût annuel par patient adulte	Coût annuel par patient adulte
Médicaments*	5 712 €	6 117,20 €	8 277 €	8 864,16 €
Consultations et analyses (ville)	3 043 €	3 258,87 €	3 098 €	3 317,77 €
Hospitalisations	3 435 €	3 678,68 €	11 445 €	12 256,90 €
Dispositifs médicaux	930 €	995,97 €	1 127 €	1 206,95 €
Transport	35 €	37,48 €	21 €	22,49 €
Total des coûts médicaux directs	13 157 €	14 088,20 €	23 968 €	25 668,27 €

Tableau 18 : Coûts de Chevreul et al. 2015 actualisés à 2020 et stratifiés par niveau de VEMS, selon l'étude de Colombo et al. 2013 et le registre français de la mucoviscidose pour les enfants (source : rapport technique novembre 2020)

Poste	VEMS ≥ 70%	VEMS 40-70%	VEMS < 40%
Hospitalisation	1 800 €	4 680 €	10 589 €
Médicaments	4 862 €	7 069 €	9 912 €
Ambulatoire	3 815 €	4 578 €	5 956 €
Consultations + Analyses	2 837 €	3 720 €	4 122 €
Dispositifs médicaux	950 €	814 €	1 765 €
Transport	28 €	44 €	69 €
Total (enfant)	10 477 €	16 327 €	26 457 €

Tableau 19 : Coûts de Chevreul et al. 2015 actualisés à 2020 et stratifiés par niveau de VEMS, selon l'étude de Colombo et al. 2013 et le registre français de la mucoviscidose pour les adultes (source : rapport technique novembre 2020)

Poste	VEMS ≥ 70%	VEMS 40-70%	VEMS < 40%
Hospitalisation	5 999 €	15 592 €	35 282 €
Médicaments	7 045 €	10 244 €	14 364 €
Ambulatoire	4 057 €	4 801 €	6 376 €
Consultations + Analyses	2 888 €	3 787 €	4 197 €
Dispositifs médicaux	1 151 €	987 €	2 138 €
Transport	17 €	26 €	41 €
<b>Total (adulte)</b>	<b>17 100 €</b>	<b>30 637 €</b>	<b>56 022 €</b>

### Coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires

Tableau 20 : Coûts de prise en charge de la maladie par niveau de VEMS dans la population d'analyse pour les enfants

Niveau de VEMS	Coûts annuels de prise en charge total (€ 2020)	Coûts annuels de prise en charge des exacerbations pulmonaires (€ 2020)	Coûts annuels de prise en charge hors exacerbations pulmonaires (€ 2020)
VEMS ≥ 70%	10 477 €	3 065,09 €	7 412 €
VEMS 40-70%	16 327 €	3 157,16 €	13 170 €
VEMS < 40%	26 457 €	3 290,51 €	23 167 €

Tableau 21 : Coûts de prise en charge de la maladie par niveau de VEMS dans la population d'analyse pour les adultes

Niveau de VEMS	Coûts annuels de prise en charge total (€ 2020)	Coûts annuels de prise en charge des exacerbations pulmonaires (€ 2020)	Coûts annuels de prise en charge hors exacerbation pulmonaire (€ 2020)
VEMS ≥ 70%	17 100 €	2 869,54 €	14 230 €
VEMS 40-70%	30 637 €	2 962,99 €	27 674 €
VEMS < 40%	56 022 €	3 076,23 €	52 945 €

Tableau 22 : Coût pondéré enfant/adulte de prise en charge annuelle des exacerbations pulmonaires pour le BSC et les modulateurs du CFTR

VEMS ≥70%	VEMS 40-70%	VEMS <40%
2 879 €	2 973 €	3 087 €

Tableau 23 : Coût pondéré enfant/adulte de prise en charge des exacerbations pulmonaires (par événement) pour le BSC et les modulateurs du CFTR (donnée d'entrée)

VEMS >=70%	VEMS 40-70%	VEMS <40%
3 052 €	3 151 €	3 272 €

## Coûts de transplantations pulmonaires

Tableau 24 : Coût total annuel de suivi post-transplantation

Années	Coût du suivi hospitalier (€ 2020)	Coût des consultations en ambulatoire (€ 2020)	Coût des traitements (€ 2020)	Coût des examens supplémentaires (€ 2020)	Coût total (€ 2020)
Année 1	11 978,61 €	2 288,10 €	10 952,81 €	402,21 €	25 621,73 €
Année 2	3 638,42 €	1 372,86 €	7 069,84 €	402,21 €	12 483,34 €
Année 3	3 638,42 €	915,24 €	7 069,84 €	402,21 €	12 025,72 €
Année 4 et au-delà	1 544,52 €	686,43 €	7 069,84 €	402,21 €	9 703,01 €

## Coût de prise en charge des effets indésirables

Les éruptions cutanées non graves (80%) sont valorisés au tarif d'une consultation avec un spécialiste.

Tableau 25 : Coûts moyen par GHS reporté dans l'ENC pour la prise en charge des éruptions cutanées (source : rapport technique novembre 2020)

GHM	Nombre de séjours ENC 2017	Coût complet avec structure - DGF	Nombre de séjours ENC 2017	Coût complet avec structure - OQN
09M071	1 796	1 301,53 €	116	875,18 €
09M072	814	3 012,89 €	32	2 348,96 €
09M073	745	4 459,43 €	-	-
09M074	143	9 313,66 €	-	-
Total pondéré	3 498	2 699,88 €	148	1 193,84 €
Total pondéré actualisé	-	-	-	2 715,39 €

Les coûts pris en comptes pour valoriser les EIs sont présentés dans le Tableau 26.

Tableau 26 : Coûts des événements indésirables (source : rapport technique novembre 2020)

Effet indésirables	Coût unitaire
Tous les EIs	44,77 €
<i>Eruptions cutanées</i>	578,89€ (80%*44,77 € + 20%*2 715,39 €)

## Coût des aidants

Tableau 27 : Coûts des aidants pondéré enfant/adulte stratifiés par niveau de VEMS (source : rapport technique novembre 2020)

VEMS ≥ 70%	VEMS 40-70%	VEMS < 40%
1 181,23 €	1 870,82 €	2 919,93 €

## 4.2. Exploration de l'incertitude

### 4.2.1.1. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Tableau 28 : Paramètres inclus dans les analyses de sensibilité (source : rapport technique novembre 2020)

	Valeur en analyse de référence	Distribution statistique dans la PSA	Borne basse dans la DSA/PSA	Borne haute dans la DSA/PSA	Justification des bornes
<b>Structure du modèle</b>					
Taux d'actualisation – Coûts	2,5%		0%	4%	Hypothèse
Taux d'actualisation – Résultats de santé	2,5%		0%	4%	Hypothèse
<b>Progression de la maladie</b>					
<b>Evolution du VEMS en l'absence de traitement par modulateur du CFTR</b>					
F/MF - Age 9 à 12	-1,32	Normale	-1,056	-1,584	Hypothèse (± 20%)
F/MF - Age 13 à 17	-2,37	Normale	-1,896	-2,844	Hypothèse (± 20%)
F/MF - Age 18 à 24	-2,52	Normale	-2,016	-3,024	Hypothèse (± 20%)
F/MF - Age ≥25	-1,86	Normale	-1,488	-2,232	Hypothèse (± 20%)
F/F - Age 9 à 12	-1,32	Normale	-1,056	-1,584	Hypothèse (± 20%)
F/F - Age 13 à 17	-2,37	Normale	-1,896	-2,844	Hypothèse (± 20%)
F/F - Age 18 à 24	-2,52	Normale	-2,016	-3,024	Hypothèse (± 20%)
F/F - Age ≥25	-1,86	Normale	-1,488	-2,232	Hypothèse (± 20%)
<b>Equation de la fréquence annuelle des exacerbations pulmonaires</b>					
Paramètre a – Age<18	8,5938	Normale	6,87504	10,31256	Hypothèse (± 20%)
Paramètre b – Age<18	0,035	Normale	0,028	0,042	Hypothèse (± 20%)
Paramètre a - Age≥18	3,7885	Normale	3,0308	4,5462	Hypothèse (± 20%)
Paramètre b – Age≥18	0,026	Normale	0,0208	0,0312	Hypothèse (± 20%)
<b>Transplantation pulmonaire</b>					
Seuil de transplantation pulmonaire	30	Gamma	20	40	Hypothèse
Probabilité de transplantation pulmonaire	63,8%	Bêta	51,0%	76,6%	Hypothèse (± 20%)



Probabilité de décès post-transplantation – Année 1	17,8%	Bêta	14,2%	21,4%	Hypothèse (± 20%)
Probabilité de décès post-transplantation – Année 2	4,9%	Bêta	4,0%	5,9%	Hypothèse (± 20%)
<b>Efficacité des traitements par modulateurs du CFTR</b>					
<b>Evolution du VEMS sur la période RCT</b>					
F/F - ORKAMBI	2,8	Normale	2,0	3,6	95% CI
F/F - SYMKEVI	3,9	Normale	3,0	4,8	95% CI
F/F - KAFTRIO	14,6	Normale	12,8	16,4	95% CI
F/MF - KAFTRIO	14,3	Normale	12,7	15,8	95% CI
<b>Réduction de la dégradation du VEMS</b>					
F/MF - KAFTRIO	61,5%	Log-Normale	35,8%	86,1%	95% CI
F/F - ORKAMBI	42,0%	Log-Normale	33,9%	52,6%	95% CI
F/F - SYMKEVI	61,5%	Log-Normale	35,8%	86,1%	95% CI
F/F - KAFTRIO	61,5%	Log-Normale	35,8%	86,1%	95% CI
<b>RR des exacerbations pulmonaires (calibrés)*</b>					
F/MF - KAFTRIO	0,31	Log-Normale	0,159	0,606	95% CI
F/F - ORKAMBI	0,46	Log-Normale	0,344	0,615	95% CI
F/F - SYMKEVI	0,58	Log-Normale	0,373	0,901	95% CI
F/F - KAFTRIO	0,18	Log-Normale	0,052	0,624	95% CI
<b>Evolution du z-score pour l'âge sur la période RCT</b>					
F/MF - KAFTRIO	0,30	Normale	0,240	0,350	95% CI
F/F - ORKAMBI	0,06	Normale	0,020	0,110	95% CI
F/F - SYMKEVI	0	Normale	-0,030	0,050	95% CI
F/F - KAFTRIO	0,34	Normale	0,250	0,440	95% CI
<b>Interruption de traitement et observance</b>					
<b>Interruption de traitement sur la période RCT</b>					
F/MF - KAFTRIO	0,033	Bêta	0,0264	0,0396	Hypothèse (± 20%)
F/F - ORKAMBI	0,152	Bêta	0,1216	0,1824	Hypothèse (± 20%)
F/F - SYMKEVI	0,143	Bêta	0,1144	0,1716	Hypothèse (± 20%)
F/F - KAFTRIO	0,04	Bêta	0,032	0,048	Hypothèse (± 20%)
<b>Interruption de traitement sur la période post-RCT (jusqu'à deux ans)</b>					
F/MF - KAFTRIO	0,033	Bêta	0,0264	0,0396	Hypothèse (± 20%)
F/F - ORKAMBI	0,14	Bêta	0,112	0,168	Hypothèse (± 20%)
F/F - SYMKEVI	0,069	Bêta	0,0552	0,0828	Hypothèse (± 20%)
F/F - KAFTRIO	0,04	Bêta	0,032	0,048	Hypothèse (± 20%)

Observance sur la période RCT					
F/MF - KAFTRIO	96,5%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/F - ORKAMBI	99,8%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/F - SYMKEVI	98,8%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/F - KAFTRIO	99,8%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
Observance sur la période post-RCT					
F/MF - KAFTRIO	91%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/F - ORKAMBI	91%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/F - SYMKEVI	91%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/F - KAFTRIO	91%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
Coûts					
Coûts annuels de prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires) sous BSC					
Hospitalisation - VEMS $\geq$ 70%	4 806 €	Gamma	3 845 €	5 767 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Hospitalisation - VEMS 40-70%	13 569 €	Gamma	10 855 €	16 283 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Hospitalisation - VEMS<40%	32 141 €	Gamma	25 712 €	38 569 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Ambulatoire - VEMS $\geq$ 70%	3 342 €	Gamma	2 674 €	4 010 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Ambulatoire - VEMS 40-70%	4 304 €	Gamma	3 443 €	5 165 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Ambulatoire - VEMS<40%	5 986 €	Gamma	4 789 €	7 183 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Médicaments - VEMS $\geq$ 70%	5 741 €	Gamma	4 593 €	6 890 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Médicaments - VEMS 40-70%	9 076 €	Gamma	7 260 €	10 891 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Médicaments - VEMS<40%	13 330 €	Gamma	10 664 €	15 996 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Aidants - VEMS $\geq$ 70%	1 181 €	Gamma	945 €	1 417 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Aidants - VEMS 40-70%	1 871 €	Gamma	1 497 €	2 245 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Aidants - VEMS<40%	2 920 €	Gamma	2 336 €	3 504 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Coûts annuels de prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires) sous modulateurs du CFTR					
Hospitalisation - VEMS $\geq$ 70%	4 806 €	Gamma	3 845 €	5 767 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Hospitalisation - VEMS 40-70%	13 569 €	Gamma	10 855 €	16 283 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Hospitalisation - VEMS<40%	32 141 €	Gamma	25 712 €	38 569 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Ambulatoire - VEMS $\geq$ 70%	3 342 €	Gamma	2 674 €	4 010 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Ambulatoire - VEMS 40-70%	4 304 €	Gamma	3 443 €	5 165 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Ambulatoire - VEMS<40%	5 986 €	Gamma	4 789 €	7 183 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Médicaments - VEMS $\geq$ 70%	5 741 €	Gamma	4 593 €	6 890 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Médicaments - VEMS 40-70%	9 076 €	Gamma	7 260 €	10 891 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Médicaments - VEMS<40%	13 330 €	Gamma	10 664 €	15 996 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)
Aidants - VEMS $\geq$ 70%	1 181 €	Gamma	945 €	1 417 €	Hypothèse ( $\pm$ 20%)

Aidants - VEMS 40-70%	1 871 €	Gamma	1 497 €	2 245 €	Hypothèse (± 20%)
Aidants - VEMS<40%	2 920 €	Gamma	2 336 €	3 504 €	Hypothèse (± 20%)
<b>Coûts de prise en charge des exacerbations pulmonaires (par événement) sous BSC</b>					
EP - VEMS≥70%	3 052 €	Gamma	2 442 €	3 663 €	Hypothèse (± 20%)
EP - VEMS 40-70%	3 151 €	Gamma	2 521 €	3 781 €	Hypothèse (± 20%)
EP - VEMS<40%	3 272 €	Gamma	2 618 €	3 927 €	Hypothèse (± 20%)
<b>Coûts de prise en charge des exacerbations pulmonaires (par événement) sous modulateurs du CFTR</b>					
EP - VEMS≥70%	3 047 €	Gamma	2 438 €	3 656 €	Hypothèse (± 20%)
EP - VEMS 40-70%	3 146 €	Gamma	2 517 €	3 775 €	Hypothèse (± 20%)
EP - VEMS<40%	3 267 €	Gamma	2 613 €	3 920 €	Hypothèse (± 20%)
<b>Coûts de transplantation pulmonaire</b>					
Coûts de la transplantation pulmonaire	83 874 €	Gamma	67 099 €	100 649 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts post-transplantation – Année 1	25 622 €	Gamma	20 497 €	30 746 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts post-transplantation – Année 2	12 483 €	Gamma	9 987 €	14 980 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts post-transplantation – Année 3	12 026 €	Gamma	9 621 €	14 431 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts post-transplantation – Année 4+	9 703 €	Gamma	7 762 €	11 644 €	Hypothèse (± 20%)
<b>Autres coûts</b>					
Coûts de suivi des modulateurs du CFTR – Année 1	133 €	Gamma	106 €	160 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts de suivi des modulateurs du CFTR – Année 2+	22 €	Gamma	17 €	26 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts des EI (sauf éruptions cutanées)	44,77 €	Gamma	36 €	54 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts des éruptions cutanées	578,89 €	Gamma	463 €	695 €	Hypothèse (± 20%)
<b>Utilités</b>					
Désutilité liée aux EP	-0,07	Normale	-0,1092	-0,0308	95% CI
Durée des EP (jours)	14	Normale	11	17	Hypothèse (± 20%)
Utilité VEMS≥70%	0,74	Beta	0,592	0,888	Hypothèse (± 20%)
Utilité VEMS 40-70%	0,70	Beta	0,560	0,840	Hypothèse (± 20%)
Utilité VEMS<40%	0,54	Beta	0,432	0,648	Hypothèse (± 20%)
Utilité post-transplantation	0,81	Beta	0,648	0,972	Hypothèse (± 20%)
Increment d'utilité pour KAFTRIO dans les domaines autres que respiratoires	0,0785	Normale	0,063	0,094	Hypothèse (± 20%)

F/F : F508del/F508del ; F/MF : F508del/minimale ; EP : exacerbations pulmonaires \*IC95% pour les RR calibrés d'exacerbations pulmonaires sont obtenus à partir des erreurs standards des RR non calibrés

#### 4.2.1.2. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Tableau 29 : Synthèse des analyses de scénarios en coût par QALY pour les patients F508del/minimale (Source : rapport technique novembre 2020) – Analyse de référence de l'industriel, invalidée par la CEESP

Analyse en QALYs	Coût incrémental	QALY incrémental	RDCR	% variation*
Analyse de référence (invalidée par la CEESP)	4 587 266 €	7,03	652 265 €	-
Scénario 1a : Horizon Temporel 10 ans	1 716 732 €	1,53	1 120 583 €	71,8%
Scénario 1b : Horizon Temporel 20 ans	2 979 474 €	3,50	851 067 €	30,5%
Scénario 1c : Horizon Temporel 30 ans	3 922 789 €	5,46	717 918 €	10,1%
Scénario 1d : Horizon Temporel Vie entière	5 474 416 €	9,39	583 069 €	-10,6%
Scénario 2a : Taux d'actualisation 0%	6 926 910 €	11,87	583 430 €	-10,6%
Scénario 2b : Taux d'actualisation 4%	3 502 122 €	4,93	711 085 €	9,0%
Scénario 2c : Taux d'actualisation 2,5%/1,5%	4 587 266 €	8,54	537 360 €	-17,6%
Scénario 3a : Cohorte quartile registre	4 810 017 €	7,25	663 888 €	1,8%
Scénario 3b : Cohorte profil unique (moyenne registre)	4 700 675 €	7,27	646 684 €	-0,9%
Scénario 3c : Cohorte pondérée registre	NA	NA	NA	NA
Scénario 4 : Limite du VEMS à 20%	4 582 260 €	6,98	656 614 €	0,7%
Scénario 5 : Survie UK	3 989 041 €	6,65	600 060 €	-8,0%
Scénario 6a : Dégradation naturelle du VEMS - Wagener et al. 2011	4 612 395 €	6,87	670 956 €	2,9%
Scénario 6b : Dégradation naturelle du VEMS - Konstan et al. 2011	4 612 925 €	6,81	677 656 €	3,9%
Scénario 6c : Dégradation naturelle du VEMS - Caley et al. 2020	4 616 502 €	6,77	681 886 €	4,5%
Scénario 7 : Réduction de la dégradation du VEMS par apport au BSC - Sawicki et al. 2015	4 316 646 €	6,19	696 972 €	6,9%
Scénario 8a : Pas d'arrêt de traitement	5 011 156 €	7,49	668 615 €	2,5%
Scénario 8b : Arrêt possible post-RCT	3 211 043 €	5,84	550 293 €	-15,6%
Scénario 9a : Même observance RCT et post-RCT	4 965 670 €	7,03	706 070 €	8,2%
Scénario 9b : Observance 100%	5 025 450 €	7,03	714 570 €	9,6%
Scénario 9c : Observance 80%	4 029 111 €	7,03	572 901 €	-12,2%

Scénario 10 : Taux de transplantation 19,8%	4 532 120 €	7,41	611 495 €	-6,3%
Scénario 11a : Scores d'utilité selon le niveau de sévérité de Tappenden/Bradley	4 587 266 €	8,17	561 223 €	-14,0%
Scénario 11b : Scores d'utilité selon le niveau de sévérité de l'équation de Schechter	4 587 266 €	8,13	563 961 €	-13,5%
Scénario 11c : Scores d'utilité selon le niveau de sévérité de Whiting	4 587 266 €	7,34	625 261 €	-4,1%
Scénario 12 : Décrément d'utilité exacerbations -0,043	4 587 266 €	7,01	654 468 €	0,3%
Scénario 13 : Absence d'incrément d'utilité (domaines non-respiratoires) – Résultats retenus par la CEESP	4 587 266 €	5,42	845 902 €	29,7%
Scénario 14a : Réduction prix avec arrivée des génériques	3 448 227 €	7,03	490 305 €	-24,8%
Scénario 14b : Prix KAFTRIO/KALYDECO - 20%	3 678 564 €	7,03	523 056 €	-19,8%
Scénario 14c : Prix KAFTRIO/KALYDECO +20%	5 495 968 €	7,03	781 474 €	19,8%
Scénario 15 : Non prise en compte du coût des aidants	4 577 046 €	7,03	650 812 €	-0,2%

Tableau 30 : Synthèse des analyses de scénario en coût par QALY pour les patients F508del/F508del (Source : rapport technique novembre 2020) – Analyse de référence de l'industriel, invalidée par la CEESP

Analyse en QALYs	Frontière d'efficacité modifiée par rapport à l'analyse de référence	Si non : RDCR / BSC Si oui : KAFTRIO sur la frontière	% de variation vs RDCR analyse de référence
Analyse de référence – invalidée par la CEESP	656 533 € / QALY		
Scénario 1a : Horizon Temporel 10 ans	NON	1 119 909 €	70,6%
Scénario 1b : Horizon Temporel 20 ans	NON	842 856 €	28,4%
Scénario 1c : Horizon Temporel 30 ans	NON	719 607 €	9,6%
Scénario 1d : Horizon Temporel Vie entière	NON	587 477 €	-10,5%
Scénario 2a : Taux d'actualisation 0%	NON	589 923 €	-10,1%
Scénario 2b : Taux d'actualisation 4%	NON	713 499 €	8,7%
Scénario 2c : Taux d'actualisation 2,5%/1,5%	NON	541 045 €	-17,6%
Scénario 3a : Cohorte quartile registre	NON	652 179 €	-0,7%
Scénario 3b : Cohorte profil unique (moyenne registre)	NON	641 386 €	-2,3%
Scénario 3c : Cohorte pondérée registre	NON	502 776 €	-23,4%
Scénario 4 : Limite du VEMS à 20%	NON	660 389 €	0,6%

<b>Scénario 5 : Survie UK</b>	NON	592 967 €	-9,7%
<b>Scénario 6a : Dégradation naturelle du VEMS - Wagener et al. 2011</b>	NON	668 113 €	1,8%
<b>Scénario 6b : Dégradation naturelle du VEMS - Konstan et al. 2011</b>	NON	674 135 €	2,7%
<b>Scénario 6c : Dégradation naturelle du VEMS - Caley et al. 2020</b>	NON	687 512 €	4,7%
<b>Scénario 7 : Réduction de la dégradation du VEMS par apport au BSC - Sawicki et al. 2015</b>	NON	704 316 €	7,3%
<b>Scénario 8a : Pas d'arrêt de traitement</b>	NON	675 603 €	2,9%
<b>Scénario 8b : Arrêt possible post-RCT</b>	NON	546 883 €	-16,7%
<b>Scénario 9a : Même observance RCT et post-RCT</b>	NON	710 870 €	8,3%
<b>Scénario 9b : Observance 100%</b>	NON	719 455 €	9,6%
<b>Scénario 9c : Observance 80%</b>	NON	576 366 €	-12,2%
<b>Scénario 10 : Taux de transplantation 19,8%</b>	NON	602 528 €	-8,2%
<b>Scénario 11a : Scores d'utilité selon le niveau de sévérité de Tappenden/Bradley</b>	NON	563 715 €	-14,1%
<b>Scénario 11b : Scores d'utilité selon le niveau de sévérité de l'équation de Schechter</b>	NON	568 730 €	-13,4%
<b>Scénario 11c : Scores d'utilité selon le niveau de sévérité de Whiting</b>	NON	631 308 €	-3,8%
<b>Scénario 12 : Décrément d'utilité exacerbations -0,043</b>	NON	659 426 €	0,4%
<b>Scénario 13 : Absence d'incrément d'utilité (domaines non-respiratoires) – Résultats retenus par la CEESP</b>	NON	853 705 €	30,0%
<b>Scénario 14a : Réduction prix avec arrivée des génériques</b>	NON	486 763 €	-25,9%
<b>Scénario 14b : Prix KAFTRIO/KALYDECO - 20%</b>	NON	526 028 €	-19,9%
<b>Scénario 14c : Prix KAFTRIO/KALYDECO +20%</b>	NON	787 037 €	19,9%
<b>Scénario 15 : Non prise en compte du coût des aidants</b>	NON	655 100 €	-0,2%

# 5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

## 5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés 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.

## 5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire – analyse de référence

#### Coûts totaux et désagrégés par poste par patient par an – Population hétérozygote F508del/minimale

Tableau 31 : Coûts annuels moyens par patient par poste – population F508del/minimale (source : rapport technique novembre 2020)

Poste de coûts	Kaftrio		MSS	
	Coûts moyens par patient sur 3 ans	Coûts moyens annuels par patient	Coûts moyens par patient sur 3 ans	Coûts moyens annuels par patient
Traitement	■	■	■	■
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	■	■	■	■
Exacerbations pulmonaires	■	■	■	■
Transplantation pulmonaire	■	■	■	■
Événements indésirables	■	■	■	■
Suivi du traitement actif	■	■	■	■

Tableau 32 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (sans KAFTRIO) – population F508del/minimale (source : rapport technique novembre 2020)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>MSS</b>				
Traitement	■	■	■	■

Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	30 732 957 €	31 354 396 €	31 975 834 €	94 063 188 €
Exacerbations pulmonaires	2 710 334 €	2 765 138 €	2 819 943 €	8 295 414 €
Evénements indésirables	112 493 €	114 767 €	117 042 €	344 302 €
Suivi du traitement actif	0 €	0 €	0 €	0 €
Transplantation pulmonaire	436 732 €	445 563 €	454 394 €	1 336 688 €
<b>Total</b>	██████████	██████████	██████████	██████████

Tableau 33 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (avec KAFTRIO) – population F508del/mi-nimale (source : rapport technique novembre 2020)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>KAFTRIO</b>				
Traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	17 859 414 €	20 649 948 €	21 059 226 €	59 568 589 €
Exacerbations pulmonaires	478 461 €	553 221 €	564 185 €	1 595 867 €
Evénements indésirables	162 275 €	187 630 €	191 349 €	541 253 €
Suivi du traitement actif	44 637 €	51 611 €	52 634 €	148 882 €
Transplantation pulmonaire	36 941 €	0 €	0 €	36 941 €
<b>Total</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>MSS</b>				
Traitement	██	██	██	██
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	7 683 239 €	4 703 159 €	4 796 375 €	17 182 774 €
Exacerbations pulmonaires	677 583 €	414 771 €	422 991 €	1 515 345 €
Evénements indésirables	28 123 €	17 215 €	17 556 €	62 895 €
Suivi du traitement actif	0 €	0 €	0 €	0 €
Transplantation pulmonaire	109 183 €	66 834 €	68 159 €	244 176 €
<b>Total</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>TOTAL des deux stratégies AVEC KAFTRIO</b>	██████████	██████████	██████████	██████████



## Coûts totaux et désagrégés par poste par patient par an – Population homozygote F508del

Tableau 34 : Coûts annuels moyens par patient par poste – population F508del/F508del (source : rapport technique novembre 2020)

Poste de coûts	KAFTRIO		SYMKEVI		ORKAMBI		MSS	
	Coûts moyens par patient sur 3 ans	Coûts moyens annuels par patient	Coûts moyens par patient sur 3 ans	Coûts moyens annuels par patient	Coûts moyens par patient sur 3 ans	Coûts moyens annuels par patient	Coûts moyens par patient sur 3 ans	Coûts moyens annuels par patient
Traitement	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██	██
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Exacerbations pulmonaires	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████
Transplantation pulmonaire	██	██	██	██	██	██	██████	██████
Événements indésirables	██████	██████	██████	██	██████	██████	██████	██████
Suivi du traitement actif	██████	██	██████	██	██████	██	██	██

Tableau 35 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (sans KAFTRIO) – population F508del/F508del (source : rapport technique novembre 2020)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>ORKAMBI</b>				
Traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	23 698 827 €	24 174 267 €	24 661 897 €	72 534 991 €
Exacerbations pulmonaires	1 146 687 €	1 169 691 €	1 193 286 €	3 509 664 €
Événements indésirables	110 240 €	112 452 €	114 720 €	337 411 €
Suivi du traitement actif	43 114 €	43 979 €	44 866 €	131 958 €
Transplantation pulmonaire	12 200 €	12 445 €	12 696 €	37 340 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>SYMKEVI</b>				
Traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	12 920 504 €	14 193 536 €	14 479 840 €	41 593 880 €
Exacerbations pulmonaires	717 957 €	788 695 €	804 605 €	2 311 256 €
Événements indésirables	30 692 €	33 716 €	34 396 €	98 803 €
Suivi du traitement actif	24 888 €	27 340 €	27 891 €	80 119 €
Transplantation pulmonaire	6 896 €	7 576 €	7 728 €	22 200 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>MSS</b>				
Traitement	██	██	██	██
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	15 744 340 €	14 913 042 €	15 213 859 €	45 871 241 €
Exacerbations pulmonaires	1 351 780 €	1 280 407 €	1 306 234 €	3 938 421 €
Événements indésirables	56 440 €	53 460 €	54 539 €	164 439 €
Suivi du traitement actif	0 €	0 €	0 €	0 €
Transplantation pulmonaire	78 158 €	74 031 €	75 524 €	227 713 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████

TOTAL des trois stratégies SANS KAFTRIO

██████████

██████████

██████████

██████████

Tableau 36 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (avec KAFTRIO) – population F508del/F508del (source : rapport technique novembre 2020)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>KAFTRIO</b>				
Traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	21 050 473 €	30 920 806 €	31 544 523 €	83 515 802 €
Exacerbations pulmonaires	380 562 €	559 004 €	570 279 €	1 509 845 €
Événements indésirables	192 115 €	282 195 €	287 887 €	762 197 €
Suivi du traitement actif	50 462 €	74 124 €	75 619 €	200 205 €
Transplantation pulmonaire	13 208 €	19 401 €	19 792 €	52 400 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>ORKAMBI</b>				
Traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	6 182 303 €	1 313 819 €	1 340 320 €	8 836 442 €
Exacerbations pulmonaires	299 136 €	63 570 €	64 852 €	427 558 €
Événements indésirables	28 758 €	6 111 €	6 235 €	41 105 €
Suivi du traitement actif	11 247 €	2 390 €	2 438 €	16 076 €
Transplantation pulmonaire	3 183 €	676 €	690 €	4 549 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>SYMKEVI</b>				
Traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	5 963 310 €	1 267 280 €	1 292 843 €	8 523 432 €
Exacerbations pulmonaires	331 365 €	70 419 €	71 840 €	473 623 €
Événements indésirables	14 165 €	3 010 €	3 071 €	20 247 €
Suivi du traitement actif	11 487 €	2 441 €	2 490 €	16 418 €
Transplantation pulmonaire	3 183 €	676 €	690 €	4 549 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>MSS</b>				
Traitement	██	██	██	██
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	14 619 744 €	13 192 306 €	13 458 414 €	41 270 465 €
Exacerbations pulmonaires	1 255 225 €	1 132 667 €	1 155 515 €	3 543 407 €

Evénements indésirables	52 409 €	47 292 €	48 246 €	147 946 €
Suivi du traitement actif	0 €	0 €	0 €	0 €
Transplantation pulmonaire	72 575 €	65 489 €	66 810 €	204 874 €
Total	█	█	█	█
TOTAL des quatre stratégies AVEC KAFTRIO	█	█	█	█

## 5.2.2. Analyses de sensibilité et en scénario de l'analyse d'impact budgétaire

Aucune analyse de sensibilité déterministe n'a été menée.

L'industriel présente une analyse en scénario sur l'estimation des parts de marché.

### Scénario pour la population F508del/minimale

Les parts de marché alternatives sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 37 : Scénario avec une cinétique de pénétration de Kaftrio moins rapide (F508del/minimale)

Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3
<b>Scénario SANS KAFTRIO</b>			
MSS	█	█	█
<b>Scénario AVEC KAFTRIO</b>			
KAFTRIO+MSS	█	█	█
MSS	█	█	█

Les résultats en termes d'impact budgétaire sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 38 : Scénario avec un taux de pénétration de KAFTRIO moins rapide - Population hétérozygote F508del/minimale

Poste de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>Scénario SANS KAFTRIO</b>				
Traitement	█	█	█	█
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	30 732 957 €	31 354 396 €	31 975 834 €	94 063 188 €
Exacerbations pulmonaires	2 710 334 €	2 765 138 €	2 819 943 €	8 295 414 €
Evénements indésirables	112 493 €	114 767 €	117 042 €	344 302 €
Suivi du traitement actif	0 €	0 €	0 €	0 €
Transplantation pulmonaire	436 732 €	445 563 €	454 394 €	1 336 688 €
Total SANS KAFTRIO	█	█	█	█
<b>Scénario AVEC KAFTRIO</b>				
Traitement	█	█	█	█

Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	27 272 755 €	25 353 107 €	25 855 601 €	78 481 464 €
Exacerbations pulmonaires	1 674 141 €	967 991 €	987 177 €	3 629 309 €
Evénements indésirables	164 429 €	204 845 €	208 905 €	578 180 €
Suivi du traitement actif	29 758 €	51 611 €	52 634 €	134 003 €
Transplantation pulmonaire	225 749 €	79 640 €	81 219 €	386 608 €
<b>Total AVEC KAFTRIO</b>	██████████	██████████	██████████	██████████
<b>IMPACT BUDGETAIRE</b>				
Traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	-3 460 202 €	-6 001 288 €	-6 120 233 €	-15 581 724 €
Exacerbations pulmonaires	-1 036 193 €	-1 797 147 €	-1 832 766 €	-4 666 105 €
Evénements indésirables	51 937 €	90 078 €	91 863 €	233 878 €
Suivi du traitement actif	29 758 €	51 611 €	52 634 €	134 003 €
Transplantation pulmonaire	-210 982 €	-365 922 €	-373 175 €	-950 080 €
<b>Total IMPACT BUDGETAIRE</b>	██████████	██████████	██████████	██████████

### Scénario pour la population F508del/F508del

Les parts de marché alternatives sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 39 : Scénario avec une répartition entre Symkevi et Orkambi différente (F508del/F508del) (source : rapport technique novembre 2020)

Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3
<b>Scénario SANS KAFTRIO</b>			
ORKAMBI+MSS	████	████	████
SYMKEVI+MSS	████	████	████
MSS	████	████	████
<b>Scénario AVEC KAFTRIO</b>			
KAFTRIO+MSS	████	████	████
ORKAMBI+MSS	████	██	██
SYMKEVI+MSS	██	██	██
MSS	████	████	████

Tableau 40 : Scénario avec une cinétique de pénétration de Kaftrio moins rapide (patients F508del/F508del) (source : rapport technique novembre 2020)

Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3
<b>Scénario SANS KAFTRIO</b>			
ORKAMBI+MSS	████	████	████
SYMKEVI+MSS	████	████	████

MSS	■	■	■
<b>Scénario AVEC KAFTRIO</b>			
KAFTRIO+MSS	■	■	■
ORKAMBI+MSS	■	■	■
SYMKEVI+MSS	■	■	■
MSS	■	■	■

Les résultats de ces deux scénarios sont présentés dans les deux tableaux ci-après.

Tableau 41 : Scénario avec une répartition entre SYMKEVI et ORKAMBI différente – population homozygote F508del/F508del (source : rapport technique novembre 2020)

Poste de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>Scénario SANS KAFTRIO</b>				
Traitement	■	■	■	■
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	52 363 671 €	53 280 844 €	54 355 596 €	160 000 111 €
Exacerbations pulmonaires	3 216 424 €	3 238 793 €	3 304 124 €	9 759 341 €
Événements indésirables	197 372 €	199 627 €	203 654 €	600 653 €
Suivi du traitement actif	68 001 €	71 318 €	72 757 €	212 076 €
Transplantation pulmonaire	97 253 €	94 051 €	95 948 €	287 252 €
<b>Total SANS KAFTRIO</b>	■	■	■	■
<b>Scénario AVEC KAFTRIO</b>				
Traitement	■	■	■	■
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	47 870 578 €	46 703 518 €	47 645 596 €	142 219 693 €
Exacerbations pulmonaires	2 258 230 €	1 824 290 €	1 861 089 €	5 943 609 €
Événements indésirables	291 095 €	339 229 €	346 071 €	976 395 €
Suivi du traitement actif	73 136 €	78 945 €	80 537 €	232 618 €
Transplantation pulmonaire	92 148 €	86 242 €	87 982 €	266 372 €
<b>Total AVEC KAFTRIO</b>	■	■	■	■
<b>IMPACT BUDGETAIRE</b>				
Traitement	■	■	■	■
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	-4 493 093 €	-6 577 325 €	-6 710 000 €	-17 780 418 €
Exacerbations pulmonaires	-958 194 €	-1 414 503 €	-1 443 035 €	-3 815 732 €
Événements indésirables	93 723 €	139 601 €	142 417 €	375 742 €
Suivi du traitement actif	5 135 €	7 627 €	7 780 €	20 542 €

Transplantation pulmonaire	-5 106 €	-7 809 €	-7 966 €	-20 881 €
<b>Total IMPACT BUDGETAIRE</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>

Tableau 42 : Scénario avec un taux de pénétration de KAFTRIO moins rapide - Population homozygote F508del/F508del (source : rapport technique novembre 2020)

Poste de coût	Année 1	Année 2	Année 3	Total
<b>Scénario SANS KAFTRIO</b>				
Traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	52 363 671 €	53 280 844 €	54 355 596 €	160 000 111 €
Exacerbations pulmonaires	3 216 424 €	3 238 793 €	3 304 124 €	9 759 341 €
Événements indésirables	197 372 €	199 627 €	203 654 €	600 653 €
Suivi du traitement actif	68 001 €	71 318 €	72 757 €	212 076 €
Transplantation pulmonaire	97 253 €	94 051 €	95 948 €	287 252 €
<b>Total SANS KAFTRIO</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>
<b>Scénario AVEC KAFTRIO</b>				
Traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	48 666 407 €	47 301 560 €	48 255 701 €	144 223 667 €
Exacerbations pulmonaires	2 452 883 €	1 958 898 €	1 998 412 €	6 410 193 €
Événements indésirables	266 909 €	323 943 €	330 478 €	921 330 €
Suivi du traitement actif	72 576 €	78 512 €	80 096 €	231 184 €
Transplantation pulmonaire	92 159 €	86 250 €	87 990 €	266 398 €
<b>Total AVEC KAFTRIO</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b> €
<b>IMPACT BUDGETAIRE</b>				
Traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)	-3 697 264 €	-5 979 284 €	-6 099 895 €	-15 776 444 €
Exacerbations pulmonaires	-763 541 €	-1 279 895 €	-1 305 713 €	-3 349 148 €
Événements indésirables	69 537 €	124 316 €	126 824 €	320 677 €
Suivi du traitement actif	4 575 €	7 194 €	7 339 €	19 108 €
Transplantation pulmonaire	-5 095 €	-7 801 €	-7 958 €	-20 854 €
<b>Total IMPACT BUDGETAIRE</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>	<b>██████████</b>

# Table des annexes

---

Annexe 1.	Documents supports.....	65
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel.....	66



## Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 02/09/2020) ;
- Rapport technique des modèles d'efficience et d'impact budgétaire (version actualisée du 23/11/2020) ;
- Version électronique du modèle d'efficience au format Excel (version actualisée le 23/11/2020)
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version actualisée du 23/11/2020) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 23/11/2020.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

### Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEESP et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficacité ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

### Analyse d'efficacité

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

Tableau 1. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Utilisation des caractéristiques patients des essais TRAFFIC/TRANSPORT/EVOLVE pour la population homozygote	Utilisation des caractéristiques patients de l'étude 103	Q5
Utilisation des données US pour la dégradation du VEMS en fonction de l'âge (bras BCS)	Utilisation des données issues du registre français	Q8
L'effet des traitements sur la diminution de la dégradation du VEMS est constant sur tout l'horizon temporel	L'effet des traitements diminue progressivement dans le temps (diminution de l'efficacité relative)	Q8
Le risque relatif sur la fréquence des exacerbations est constant sur tout l'horizon temporel	Diminution de l'effet protecteur des traitements sur les exacerbations (diminution de l'efficacité relative dans le temps)	Q9
Extrapolation des courbes de survie du registre UK	Extrapolation des courbes de survie du registre français	Q16

Incrément d'utilité pour les patients traités par Kaftrio	Non considération d'un incrément calculé via un questionnaire spécifique	Q20
Les coûts sont pondérés par une proportion d'enfants et d'adultes différentes entre les bras de traitement	Application de la même pondération entre les bras de traitement	Q23

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires pourraient améliorer l'exploration de l'incertitude au regard de l'évaluation déposée initialement, notamment celles qui sont reportées dans le Tableau 2 ci-dessous. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Tableau 2. Analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Utilisation d'un horizon temporel à 10 ans	Q4
Variations à la hausse et à la baisse de la borne basse minimale du VEMS fixée à 15%	Q8
Hypothèse favorable au traitement sur la diminution de la dégradation du VEMS : maintien d'une efficacité constante.	Q8
Hypothèse défavorable au traitement sur la diminution de la dégradation du VEMS : diminution rapide de l'efficacité dans le temps.	Q8
Hypothèse favorable au traitement sur le risque relatif de la survenue des exacerbations : RR constant sur tout l'horizon temporel.	Q9
Hypothèses défavorables au traitement sur le risque relatif de la survenue des exacerbations : pas d'applications du RR, diminution rapide de l'effet protecteur des traitements sur les exacerbations.	Q9

## Généralités

- Merci de fournir le rapport de la comparaison indirecte, non disponible à ce jour dans la bibliographie ou en annexe. Pour rappel, les comparaisons naïves ne sont pas acceptées pour évaluer l'effet relatif d'une intervention en analyse de référence. Si une comparaison indirecte ajustée à bien été réalisée, il est attendu que la qualité des résultats obtenus soit discutée.**
- Merci de fournir toutes les données disponibles pour les patients en ATU : caractéristiques des patients, données d'efficacité, de tolérance, de mortalité...Il est attendu une comparaison des données d'ATU par rapport à la population simulée. Si des résultats d'efficacité sont disponibles, il est attendu qu'ils soient présentés à des fins de validation des résultats du modèle. Une comparaison des résultats d'ATU et du modèle sous forme de tableau est attendue.**

## Choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel

- 3. Il est attendu une discussion quant à l'incertitude générée par les extrapolations du modèle sur l'horizon temporel vie entière sélectionné en analyse de référence. En l'absence de validation des résultats générés, il est attendu que l'horizon temporel de l'analyse de référence soit fixé à une durée plus courte.**

*Explications : le choix d'un horizon temporel vie entière est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie. En revanche, le manque de recul sur l'effet de Kaftrio et des comparateurs sur la vie entière ne permet pas de justifier des hypothèses d'extrapolation, qui considèrent un effet constant, et qui sont donc en faveur du traitement évalué. En l'absence de donnée de validation sur le très long terme, un horizon temporel vie entière pourrait être considéré à la seule condition que des hypothèses plus raisonnables sur les effets des traitements soient faites sur le long terme, c'est-à-dire en considérant une diminution des effets dans le temps (cf questions 8 et 9). Si de telles hypothèses ne peuvent être réalisées, un horizon temporel plus court en analyse de référence doit être privilégié.*

- 4. Il est attendu la présentation d'une analyse supplémentaire sur un horizon temporel de 10 ans. Il s'agira, a minima, d'une analyse de sensibilité.**

## Choix de modélisation

### Population simulée

- 5. Il est attendu une explication détaillée quant au choix de ne pas avoir considéré les patients de l'essai 103 pour la population homozygote. Un tableau résumant les caractéristiques des patients par population (homozygote et hétérozygote) en fonction de toutes les sources de données disponibles (tous les essais cliniques, le registre, les données d'ATU si disponibles) est également attendu. En l'absence de justification suffisante, ces patients pourront être considérés en analyse de référence. A minima, il est attendu que cette population soit considérée dans une analyse de sensibilité.**
6. D'après les données du registre français, les patients français semblent avoir un meilleur niveau de VEMS que ceux inclus dans les essais. Un niveau VEMS plus élevé à l'initiation du modèle pourrait avoir un impact sur l'efficacité relative observé dans les essais. Il est attendu que la transposabilité de la population simulée à la population française soit d'avantage discutée et que l'impact sur le résultat soit présenté.

## Données d'efficacité

### Sources des données

7. Dans l'essai 103, pourquoi le protocole prévoyait un prétraitement par Symkevi pour tous les patients avant la randomisation ? Quel est l'impact de cette stratégie sur l'efficacité relative observée dans l'essai ?

### Estimation des données d'efficacité

8. Dégradation du VEMS :
  - Quels arguments permettent de fixer la borne basse du VEMS à 15% ? Il est attendu que la définition clinique de ce résultat soit explicitée. Une borne différente pourrait être testée en analyse de sensibilité.
  - **Pourquoi les données du registre français n'ont pas été utilisées pour décrire la diminution du VEMS par classe d'âge en analyse de référence ? Il est attendu que les données US soient comparées aux données françaises disponibles, et que, a minima, une analyse de sensibilité utilisant les données françaises soit présentée.**

- Quels arguments cliniques permettent de faire l'hypothèse que la dégradation du VEMS est similaire entre les populations homozygotes et hétérozygotes ? Il est attendu que des éléments de justification complémentaires soient apportés, afin de venir conforter cette hypothèse.
- Pourquoi les données de l'étude en ouvert 105 n'ont-elles pas été utilisées pour décrire la réduction de la dégradation du VEMS pour les patients traités par Kaftrio ?
- Sur combien de temps le pourcentage de diminution de la dégradation du VEMS dans les études de Flume et Konstan a-t-il été calculé ?
- **Quelles sont les arguments et les justifications cliniques qui permettent de faire l'hypothèse que l'effet des traitements sur la diminution de la dégradation du VEMS est constant sur tout l'horizon temporel ? En l'absence de justification suffisante, il est attendu que soit pris en compte dans l'analyse de référence une atténuation de l'effet traitement dans le temps sur la réduction de la dégradation du VEMS. Des analyses de sensibilités avec des hypothèses optimistes (effet constant) et pessimistes (atténuation de l'effet plus rapide) pourront être présentées.**

*Explication : au regard de la durée des essais et du recul court disponible pour les patients traités par Kaftrio, l'hypothèse d'un effet traitement constant sur l'horizon temporel vie entière n'est pas justifiée.*

- Sur quel(s) argument(s) clinique se fonde l'hypothèse qu'un même taux de diminution de la dégradation du VEMS peut être appliquée aux populations homozygotes et hétérozygotes ?
9. Fréquence des exacerbations :
- Il est attendu la présentation d'une analyse de sensibilité qui ne prend pas en compte le risque relatif sur la survenue des exacerbations.
  - **Quelles sont les arguments et les justifications cliniques qui permettent de faire l'hypothèse que le risque relatif de la survenue d'exacerbation est constant sur tout l'horizon temporel ? En l'absence de justification suffisante, il est attendu que soit pris en compte dans l'analyse de référence une atténuation de l'effet traitement sur ce paramètre. Des analyses de sensibilités avec des hypothèses optimistes (effet constant) et pessimistes (atténuation de l'effet plus rapide) pourront être présentées.**
10. Variation du z-score : d'après quels arguments cliniques la variation du z-score peut être estimée constante sur tout l'horizon temporel ?

### Arrêt de traitement

11. il n'est pas fait l'hypothèse que les patients qui arrêtent un traitement en initient un autre. Sur quels arguments cliniques se fondent cette hypothèse ? Existe-t-il des données dans le registre français ou dans les études de suivi des comparateurs qui peuvent justifier ce choix ?

### Événements indésirables

12. Il est attendu une explication et une justification de la méthode de sélection des événements indésirables (EIs). Pourquoi avoir sélectionné les EIs au seuil de 5% chez les patients dans le groupe Kaftrio à augmentation d'au moins 1% par rapport au groupe contrôle ?
13. **Pourquoi ne pas avoir intégré les données de tolérance de l'étude 103 ? Sauf justification contraire, il est attendu que ces EIs soient considérés dans la modalisation. A minima, une comparaison des profils de tolérance entre les études 102, 103, 105 et les données d'ATU est attendue.**
14. Quelle est la proportion d'événements indésirables modélisés par rapport aux événements indésirables observés dans les essais de KAFTRIO ?

## Transplantation pulmonaire

15. Les effets de la transplantation pulmonaire sur l'évolution du VEMS sont-ils pris en compte dans le modèle ? Si non, pourquoi ?

## Mortalité

16. **Sauf justification robuste, il est attendu que les données de survie du registre français soient utilisées en analyse de référence.**

17. D'après le compte rendu du comité scientifique de mars 2020, il est indiqué :

« Le Pr Burgel précise qu'il y a peu de décès sans transplantation et annonce une médiane de survie de 60 ans en France, (d'après une analyse du registre non encore publié), pour les patients qui naissent aujourd'hui. Pour les patients nait il y a 10 ans, l'analyse avait été faite sans avoir été publiée, la survie médiane était de 50 ans. »

**Pourriez-vous préciser ces propos au regard des données de survie obtenues via l'application de la régression de Liou et al, pour le bras BSC mais aussi pour les comparateurs ?**

**Il semblerait que la survie médiane obtenue pour le bras BSC soit bien inférieure à celle décrite par le Pr Burgel. Pourquoi ?**

**Pourriez-vous préciser si finalement l'extrapolation des données du registre ne correspondrait pas à la survie des patients sous BSC ?**

**Il est attendu que les données de survie finalement modélisées soient comparées, justifiée au regard des données disponibles dans la littérature (cf question 27 sur la validation).**

## Identification, mesure et valorisation des utilités

18. Dans la section 5.7.1.1 du rapport technique, pages 76 et 77, vous comparez des scores EQ-5D dans la mucoviscidose par rapport aux scores de la population générale sans préciser à chaque fois s'il s'agit du questionnaire 5L ou 3L (notamment pour les scores de la population générale). Merci de clarifier ce point. Dans le cas où ces scores ne viendraient pas du même questionnaire, leur comparaison n'est pas pertinente. Un mapping des scores 5L en 3L ou inversement pourra être envisagé.
19. Concernant le développement de l'échelle basée sur les préférences spécifiques à la mucoviscidose CFQ-R-8D, pourriez-vous décrire les caractéristiques des 345 patients ayant participé à l'étude (origine, âge, génotype etc) ?
20. **Conformément au guide méthodologique de la HAS, les données EQ-5D seront privilégiées en analyse de référence, sans considération de l'utilité associées à la qualité de vie sur des domaines non respiratoires issue d'un questionnaire spécifique, non validé.**
21. Pourriez-vous présenter une analyse de sensibilité avec des données de qualité de vie par niveau de VEMS provenant d'une autre source de données (ex : données d'utilité appliquées dans l'étude de l'institut américain ICER) ? Une discussion sur la différence entre les scores observés est attendue.
22. **La justification de la non prise en compte des désutilités associées aux Els n'est pas suffisante. En l'absence de données spécifiques aux Els des traitements de la mucoviscidose, des données de la littérature sur les Els d'une autre pathologie auraient pu être utilisées. En l'absence d'argumentation supplémentaire, il est attendu que des décréments soient pris en compte, a minima dans une analyse de sensibilité.**

## Identification, mesure et valorisation des coûts

- 23. Pourriez-vous expliciter pourquoi avoir pondérer les coûts enfant/adulte avec des proportions différentes entre les bras de traitement ? En analyse de référence, il n'est pas attendu qu'une pondération enfant/adulte différente soit considérée entre les traitements.**

Explication : Cette hypothèse remet en question la similitude des cohortes entre les bras de traitement. Elle n'apparaît pas appropriée en l'absence de justification supplémentaire.

- 24. Le niveau de sévérité de la maladie des patients ayant répondu à l'étude de Chevreul est-il connu ? Si non, comment justifiez-vous l'utilisation des coûts globaux présentés, sans savoir à quelle population ils appartiennent ?**
- 25. L'information sur la répartition des patients en fonction du VEMS n'est-elle pas disponible dans le registre français ? Si cette information est disponible, il est attendu qu'elle soit utilisée en analyse de référence.**
- 26. Dans le tableau 42 : le nombre d'unité/jour de traitement par antibiothérapie IV à domicile semble surestimé. Pouvez-vous le justifier ?**

## Validation

- 27. La section validation externe n'est pas correctement développée. Pouvez-vous proposer des comparaisons des sorties du modèle par rapport aux données disponibles dans la littérature, les registres, l'ATU, les essais non utilisés dans l'analyse de référence ?**

Il est attendu notamment que les résultats suivants soient discutés au regard des données de la littérature (liste non exhaustive) :

- Nombre de patient vivants à 100 ans
- Le nombre de patients toujours vivants à la fin de la simulation (vie entière, 10 ans, 20 ans et 30 ans) ;
- Évolution du VEMS à différents temps de l'horizon temporel pour les patients traités par les comparateurs ;
- Nombre moyen d'exacerbations pour les patients traités par les comparateurs sur différents temps de l'horizon temporel ;
- Évolution du z-score du poids pour les patients traités par les comparateurs ;
- Proportion de patients recevant une transplantation pulmonaire ;
- La survie obtenue pour les patients traités par les comparateurs.

Une importance particulière devra être apportée à la validation des données de survie obtenues sur l'horizon temporel. En effet, celles-ci semblent sous-estimer la survie des patients traités par le BSC.

La validation externe du modèle pourra être présentée sous forme de tableaux synthétiques, afin de faciliter les comparaisons entre les résultats obtenus via le modèle, et ceux disponibles dans la littérature à différents temps.

## Analyses de sensibilité

- 28. Cette question regroupe les analyses de sensibilités demandées dans les questions précédentes. La liste n'est pas exhaustive, Vertex est libre d'ajouter toute analyse qui lui semblerait pertinente :**
- **Variations de la borne basse minimale du VEMS fixée à 15% (à la hausse ou à la baisse)**

- Variations de l'effet traitement sur la diminution de la dégradation du VEMS (hypothèses favorables puis défavorables sur la durée de l'effet traitement)
- Variations de l'effet sur le risque relatif de la survenue des exacerbations (pas d'applications du RR, hypothèses favorables puis défavorables sur la durée de l'effet traitement)

## Analyse d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

### Parts de marché

1. Comment les parts de marché ont-elles été estimées ? S'agit-il de simples hypothèses, ou ces estimations sont-elles fondées sur des données d'utilisation ?
2. Pourquoi est-il attendu que [REDACTED] des patients restent sous BSC pour les populations hétérozygotes et homozygotes respectivement, alors qu'il existe des alternatives médicamenteuses ayant prouvé leur efficacité ?



# Table des illustrations et des tableaux

---

## Table des figures

Figure 1 Structure du modèle (source : rapport technique novembre 2020).....	37
Figure 2 Diagramme du modèle (source : rapport technique novembre 2020).....	37
Figure 3 : Comparaison indirecte construite en réseau .....	38
Figure 4 : Courbe de Kaplan Meier pour la survie – registre français (source : rapport technique novembre 2020) .....	42
Figure 5 : Représentation graphique des différentes fonctions de survie ajustées sur les données observées dans le registre français de la mucoviscidose, avec application du point médian à 50 ans (source : rapport technique novembre 2020).....	42
Figure 6 Courbe de survie des patients F508del/minimale simulées lors du traitement par Kaftrio + MSS ou MSS seul (source : rapport technique novembre 2020).....	43
Figure 7 Courbe de survie des patients F508del/F508del simulées lors du traitement pas modulateurs du CFTR + MSS ou MSS seul.....	43

## Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience.....	9
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire.....	10
Tableau 3. Contexte administratif .....	11
Tableau 4. Contexte clinique .....	12
Tableau 5 : Caractéristiques de la sous-populations des patients homozygotes Fdel508/Fdel508 ...	36
Tableau 6 : Caractéristiques de la sous-population des patients hétérozygotes Fdel508/minimale...	36
Tableau 7 : Résultats de la comparaison indirecte par la méthode de Bucher sur le VEMS, l'IMC et le Z-score du poids pour l'âge à 24/28 semaines .....	38
Tableau 8 : Résultats de la comparaison indirecte par la méthode de Bucher sur les exacerbations pulmonaires .....	39
Tableau 9 : Données d'entrée de l'efficacité des modulateurs du CFTR sur le z-score du poids pour l'âge (source : rapport technique novembre 2020).....	39
Tableau 10 : Données d'entrée de la prévalence du diabète à l'inclusion dans le modèle par tranche d'âge, données françaises (source : rapport technique novembre 2020).....	39
Tableau 11 : Données d'entrée de l'incidence du diabète par tranche d'âge et sexe, données anglaises (source : rapport technique novembre 2020).....	40
Tableau 12 : Arrêts de traitement des patients traités par modulateur du CFTR dans les sous-populations (source : rapport technique novembre 2020) .....	40
Tableau 13 Observance des patients sous traitement par modulateur du CFTR observée dans les études cliniques (source : rapport technique novembre 2020).....	40

Tableau 14 : Données d'entrée des taux annuel d'incidence des EI par traitement et par sous-population (source : rapport technique novembre 2020) .....	41
Tableau 15 : Postes de coûts pris en compte et méthodologie générale d'estimation (source : rapport technique novembre 2020) .....	44
Tableau 16 : Ressources consommées et coûts unitaires (source : rapport technique novembre 2020) .....	45
Tableau 17 : Coût moyens annuels par patient enfant/adulte observés dans l'étude de Chevreul et al. 2015 (source : rapport technique novembre 2020) .....	45
Tableau 18 : Coûts de Chevreul et al. 2015 actualisés à 2020 et stratifiés par niveau de VEMS, selon l'étude de Colombo et al. 2013 et le registre français de la mucoviscidose pour les enfants (source : rapport technique novembre 2020) .....	45
Tableau 19 : Coûts de Chevreul et al. 2015 actualisés à 2020 et stratifiés par niveau de VEMS, selon l'étude de Colombo et al. 2013 et le registre français de la mucoviscidose pour les adultes (source : rapport technique novembre 2020) .....	46
Tableau 20 : Coûts de prise en charge de la maladie par niveau de VEMS dans la population d'analyse pour les enfants .....	46
Tableau 21 : Coûts de prise en charge de la maladie par niveau de VEMS dans la population d'analyse pour les adultes .....	46
Tableau 22 : Coût pondéré enfant/adulte de prise en charge annuelle des exacerbations pulmonaires pour le BSC et les modulateurs du CFTR .....	46
Tableau 23 : Coût pondéré enfant/adulte de prise en charge des exacerbations pulmonaires (par événement) pour le BSC et les modulateurs du CFTR (donnée d'entrée) .....	47
Tableau 24 : Coût total annuel de suivi post-transplantation .....	47
Tableau 25 : Coûts moyen par GHS reporté dans l'ENC pour la prise en charge des éruptions cutanées (source : rapport technique novembre 2020) .....	47
Tableau 26 : Coûts des évènements indésirables (source : rapport technique novembre 2020) .....	47
Tableau 27 : Coûts des aidants pondéré enfant/adulte stratifiés par niveau de VEMS (source : rapport technique novembre 2020) .....	48
Tableau 28 : Paramètres inclus dans les analyses de sensibilité (source : rapport technique novembre 2020) .....	48
Tableau 29 : Synthèse des analyses de scénarios en coût par QALY pour les patients F508del/minimale (Source : rapport technique novembre 2020) – Analyse de référence de l'industriel, invalidée par la CEESP .....	52
Tableau 30 : Synthèse des analyses de scénario en coût par QALY pour les patients F508del/F508del (Source : rapport technique novembre 2020) – Analyse de référence de l'industriel, invalidée par la CEESP .....	53
Tableau 31 : Coûts annuels moyens par patient par poste – population F508del/minimale (source : rapport technique novembre 2020) .....	55
Tableau 32 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (sans KAFTRIO) – population F508del/minimale (source : rapport technique novembre 2020) .....	55

Tableau 33 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (avec KAFTRIO) – population F508del/minimale (source : rapport technique novembre 2020) .....	56
Tableau 34 : Coûts annuels moyens par patient par poste – population F508del/F508del (source : rapport technique novembre 2020) .....	57
Tableau 35 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (sans KAFTRIO) – population F508del/F508del (source : rapport technique novembre 2020).....	58
Tableau 36 Coût total par poste et par an pour les trois premières années (avec KAFTRIO) – population F508del/F508del (source : rapport technique novembre 2020).....	59
Tableau 37 : Scénario avec une cinétique de pénétration de Kaftrio moins rapide (F508del/minimale).....	60
Tableau 38 : Scénario avec un taux de pénétration de KAFTRIO moins rapide - Population hétérozygote F508del/minimale .....	60
Tableau 39 : Scénario avec une répartition entre Symkevi et Orkambi différente (F508del/F508del) (source : rapport technique novembre 2020) .....	61
Tableau 40 : Scénario avec une cinétique de pénétration de Kaftrio moins rapide (patients F508del/F508del) (source : rapport technique novembre 2020).....	61
Tableau 41 : Scénario avec une répartition entre SYMKEVI et ORKAMBI différente – population homozygote F508del/F508del (source : rapport technique novembre 2020).....	62
Tableau 42 : Scénario avec un taux de pénétration de KAFTRIO moins rapide - Population homozygote F508del/F508del (source : rapport technique novembre 2020).....	63

# Références bibliographiques

---

- 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
- Adler AI, Shine BS, Chamnan P, Haworth CS, Bilton D. Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes: results from a British cohort of children and adults. *Diabetes care*. 2008;31(9):1789-94.
- 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.
- Flume PA, Biner RF, Downey DG, Brown C, Jain M, Rischer R, et al., editors. 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. North American Cystic Fibrosis Conference; 2019 October 31-November 2; Nashville, TN.
- Goss CH, Burns JL. Exacerbations in cystic fibrosis. 1: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax*. 2007;62(4):360-7
- Konstan MW, McKone EF, Moss RB, Marigowda G, Tian S, Waltz D, et al. Assessment of safety and efficacy of long-term treatment with combination lumacaftor and ivacaftor therapy in patients with cystic fibrosis homozygous for the F508del-CFTR mutation (PROGRESS): a phase III, extension study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2017;5(2):107-18.
- L'hostis C, Dehillotte C, Lemonnier L, Bellis G, Rault G, Ramel S, Burgel PR, Férec C, Scotet V. EPS5.02 Estimation of survival of cystic fibrosis patients in France by two different methods. E-POSTER sessions EP05 emerging insights from registries| Volume 17, supplement 3, S46, June 01, 2018.
- 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.
- McColley SA, Konstan MW, Ramsey BW et al. Lumacaftor/Ivacaftor reduces pulmonary exacerbations in patients irrespective of initial changes in FEV1. *J Cyst Fibros*. 2019 Jan;18(1):94-101.
- Middleton PG, Mall MA, Drevinek P, Lands LC, McKone EF, Polineni D, et al. Elexacaftor-Tezacaftor-Ivacaftor for Cystic Fibrosis with a Single Phe508del Allele. *The New England journal of medicine*. 2019;381(19):1809-19
- Sawicki GS, Konstan MW, McKone EF et al, editors. Rate of Lung Function Decline in Patients With Cystic Fibrosis (CF) Having a Residual Function Gene Mutation. American Thoracic Society International Conference 2017 May 19-24, 2017; Washington, DC.
- Scottet V, L'hostos C et Férec C. The changing epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel)*. 2020 Jun; 11(6): 589.
- 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

Wainwright CE, Elborn JS, Ramsey BW, Marigowda G, Huang X, Cipolli M, et al. Lumacaftor-Ivacaftor in Patients with Cystic Fibrosis Homozygous for Phe508del CFTR. *The New England journal of medicine*. 2015;373(3):220-31.

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

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.

# Abréviations et acronymes

---

AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CA	Chiffre d'affaire
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEESP	Commission de l'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CFQ-R-8D	Cystic fibrosis Questionnaire revised – 8 Dimensions
CFTR	Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CSP	Code de la santé publique
CSS	Code de la sécurité sociale
CT	Commission de la transparence
EI	Évènement indésirable
ENC	Échelle nationale des coûts
GHM	Groupe homogène de malades
HAS	Haute Autorité de santé
HT	Hors taxe
IV	Intraveineux
MSS	Meilleurs soins de support
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY	Quality-adjusted life year
RCT	Randomized controlled trial
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RR	Risque relatif
SMR	Service médical rendu
SNDS	Système national des données de santé
TTC	Toutes taxes comprises
VEMS	Volume expiratoire maximal par seconde

---

Retrouvez tous nos travaux sur

[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

