

Procès-Verbal

Séance du : **Mardi 9 février 2021**

COMMISSION D'ÉVALUATION ÉCONOMIQUE ET DE SANTÉ PUBLIQUE

Ordre du jour :

- Validation du PV - Points d'information
- Avis économique Sapien 3 Modèle 9600 TFX (Edwards Lifesciences) - [ECO-EFFI 401](#)
- Documents d'information sur le programme national de dépistage néonatal par examens biologiques à destination des familles et des professionnels de santé - [ECO-SP 238](#)
- Audition Braftovi (Pierre Fabre) - [ECO-EFFI 411](#)
- Audition Kaftrio (Vertex Pharmaceuticals) - [ECO-EFFI 420](#)

Présents

Christophe Adam
Daniel Bideau
Martine Bungener
Valérie Buthion
Pauline Chauvin
Sophie Coté-Mesnier
Christophe Duguet
Jean-Claude K Dupont
Cécile Fournier
Sébastien Lazzarotto
Catherine Le Galès
Jacques Orvain
Valérie Paris
Lionel Perrier
Emmanuel Rusch
Hassan Serrier

Nicolas Vinay

Membres du SEESP

Margot Dupuy (CNAM)
Cristabel Mottuel (DGS)
Etienne Nedellec (DSS)
Charles Toussaint (DSS)

Absents excusés

François Alla
Valérie Clément
Emmanuelle Fourneyron
Caroline Izambert
Olivier Lacoste
Sylvain Pichetti
Jérôme Wittwer

Réglementation et Déontologie

Les délibérations de la commission ne sont valables que si au moins 12 membres ayant voix délibérative sont présents.

Les déclarations d'intérêts des membres de la commission et des rapporteurs intervenant pour l'instruction des dossiers sont consultables sur le site internet : dpi.sante.gouv.fr

Diffusion interne : Collège, Directeurs, membres du SEESP

Diffusion externe : Membres de la Commission, Ministère, Publication internet

Date de la prochaine réunion : Mardi 9 mars 2021 de 9h30 à 17h30

Validation du PV – points d'information

Le procès-verbal de la CEESP du 12 janvier est approuvé à l'unanimité.

L'adjointe à la cheffe de service mentionne l'organisation d'un séminaire le 23 février 2021. La Présidente de la commission informe les membres de la CEESP que le CEPS a été contacté pour présenter son dernier rapport d'activité et que la CNAM pourrait également intervenir pour présenter des données d'intérêt pour la CEESP, comme par exemple :

- le traitement de l'hépatite C après introduction des AAD ;
- l'utilisation des TAVI dans les indications qui ont précédé celles en cours d'évaluation par la CEESP (risque élevé ou intermédiaire) ;
- ce qu'il se passe en vie réelle et dans les dépenses d'Assurance maladie, après l'introduction de ces produits.

Avis économique

Sapien 3 MODELE 9600 TFX (Edwards Lifesciences) - [ECO-EFFI 401](#)

Phase contradictoire en cours. Adoption reportée à une prochaine séance de la CEESP.

La teneur des débats, les conclusions du projet d'avis adopté par la Commission et les résultats des votes figureront au PV de la commission au cours de laquelle aura lieu l'audition.

Validation finale

Documents d'information sur le programme national de dépistage néonatal par examens biologiques à destination des familles et des professionnels de santé - [ECO-SP 238](#)

Présentation : Andrea Lasserre, Maryse Karrer

Rapporteurs : Christophe Adam, Cécile Fournier

Emmanuel Rusch responsable du Centre National de Coordination du Dépistage Néonatal (CNDNN), ayant participé à la validation de ces documents au bureau de la CNCNDNN, n'interviendra pas sur ce sujet sauf sollicitation expresse de la part d'un membre de la CEESP.

Les discussions ont porté sur :

- *Le consentement* des parents pour que leurs enfants participent au programme du DNN : le besoin d'informer les parents sur le consentement éclairé et de les soutenir dans cette décision ne doit pas être formulé de façon injonctive. Une reformulation a été évoquée et sera intégrée à la nouvelle version.
- *Accès à l'information des pathologies* : l'accès des documents d'information sur les pathologies pose question car il faut passer par un QR code, alors qu'ils sont destinés à la fois aux professionnels et aux patients qui souhaitent en savoir plus. Le point a été soulevé et un lien vers le site du CNCNDNN sera renseigné.
- *Accessibilité aux informations en langues étrangères* pour les populations allophones : ce point avait été soulevé à la validation de la note de cadrage. Ceci dépasse l'objectif du travail de la HAS. L'idée a été proposée au Ministère et au CNCNDNN qui réfléchissent à sa mise en place.
- Des modifications de forme pour rendre le rapport plus clair (échangées avec Cécile Fournier).

En dehors du périmètre du travail :

- *Communication des résultats* : le dispositif prévu par le Ministère ne communique les résultats des tests que lorsqu'ils sont « anormaux ». Ainsi, aucune information n'est délivrée aux familles dont les enfants ont des résultats « normaux ». Les membres de la

CEESP ont manifesté à l'unanimité leur souhait que toutes les familles ayant donné leur accord pour que leurs enfants participent à ce dépistage, soient informées des résultats quels qu'ils soient, à l'image de ce qui est fait dans les autres dépistages (cancer colorectal, par exemple).

- *Outils de formation* : les documents produits pourraient être proposés aux Universités pour les incorporer aux formations initiales et continues des professionnels de santé entourant la naissance. Cette proposition se situe dans le prolongement d'une recommandation de la HAS de février 2020¹ qui « recommande que l'élargissement du DNN soit accompagné d'une formation de l'ensemble des professionnels de santé impliqués dans le DNN. Cette formation devra porter tant sur les aspects techniques que sur les aspects relationnels, en particulier sur la délivrance de l'information ».

La présentation des documents n'a pas suscité d'autres remarques de fond.

La CEESP émet un avis favorable à la transmission du rapport et des documents d'information au Collège d'Orientation sous réserve d'intégrer quelques éléments demandés par Cécile Fournier.

La CEESP souhaite porter à la connaissance du Collège les deux points ci-dessus concernant la communication des résultats et les outils d'information, qui bien qu'en dehors du périmètre de travail, ont été soulevés lors de la séance et jugés pertinents à signaler dans le futur avis de la HAS.

Audition

Braftovi (Pierre Fabre) - [ECO-EFFI 411](#)

Le laboratoire ayant demandé à être auditionné durant la phase contradictoire, l'avis a été examiné lors de deux séances de la CEESP, les 15 décembre 2020 et 9 février 2021. Les débats sont résumés ci-dessous.

Compte rendu de la réunion du 15/12/2020 – Adoption d'un projet d'avis

L'évaluation du dossier économique de Braftovi, déposé par la société Pierre Fabre, s'inscrit dans le cadre d'une demande d'inscription de BRAFTOVI (encorafénib) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans son extension d'indication du traitement, en association au cétuximab, de la population des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteurs d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur.

Ce dossier comporte une analyse de l'efficacité et une analyse de l'impact budgétaire.

Dans cette indication, l'industriel ne revendique pas d'incidence de son produit sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise lors de l'examen du dossier par la CEESP.

Le projet d'avis économique portant sur l'encorafénib dans cette indication a fait l'objet d'une première discussion au sein du groupe technique économique lors de sa réunion du 18 novembre 2020.

¹ Évaluation a priori de l'extension du dépistage néonatal à une ou plusieurs erreurs innées du métabolisme par la technique de spectrométrie de masse en tandem en population générale en France (volet 2)

La discussion a porté sur :

- la qualité des données de qualité de vie collectées dans l'essai clinique ;
- le niveau d'impact budgétaire rapporté au nombre de patients traités ;
- le transfert de dépenses du budget hospitalier au budget de ville.

Suite à la présentation de l'évaluation, les rapporteurs ont apporté leur soutien à l'avis proposé. L'analyse critique a soulevé une réserve méthodologique majeure sur l'étude d'efficacité déposée par l'industriel, relative aux comparateurs retenus dans l'analyse, six réserves importantes et sept réserves mineures. L'analyse critique de l'étude d'impact budgétaire a soulevé deux réserves mineures.

Considérant la réserve méthodologique majeure énoncée, la CEESP conclut que l'efficacité du produit encorafénib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRM) porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur n'est pas démontrée.

Vote de la CEESP relatif à l'adoption du projet d'avis

- 18 votants
- 0 abstention
- 0 contre
- 18 pour

Le projet d'avis est adopté par la CEESP. Le laboratoire a réagi à ce projet d'avis en demandant à être auditionné durant la phase contradictoire.

Compte rendu de la réunion du 9/02/2021 – Adoption d'un avis définitif

Dans le cadre de la phase contradictoire, le laboratoire Pierre Fabre a sollicité une audition auprès de la CEESP suite au projet d'avis voté en décembre 2020 faisant mention d'une réserve majeure sur la fragilité du comparateur retenu en analyse de référence (cétuximab + chimiothérapie) et sur l'exclusion non justifiée de bévacizumab des comparateurs. L'industriel demande la requalification de cette réserve majeure en réserve importante. L'industriel souhaite également faire apparaître dans la conclusion de l'avis les résultats de l'analyse complémentaire utilisant des données d'un cut-off ultérieur mais non prévues au protocole.

L'industriel a présenté à la Commission les éléments suivants à l'appui des remarques qu'il a formulées sur le projet d'avis, notamment :

- la pertinence de cetuximab comme comparateur en 2^e et 3^e ligne, confirmée par les recommandations françaises, les experts cliniciens, et la pratique courante ;
- l'absence de données robustes disponibles chez les patients BRAF mutés pour illustrer la pratique courante actuelle ;
- la comparaison robuste réalisée versus cetuximab basée sur les données de l'essai clinique BEACON ;
- l'impossibilité de mener une comparaison indirecte robuste et pertinente versus bévacizumab par l'absence de données chez les BRAF mutés ;
- un moindre RDCR en utilisant les données du dernier cut-off non prévues au protocoles (-33% par rapport au RDCR de l'analyse principale).

La discussion des membres de la CEESP a porté sur les éléments suivants :

- la définition des lignes de traitements antérieures dans la pathologie, et plus généralement dans le domaine de l'oncologie ;
- les différences de coûts constatées entre le cetuximab et le bévacizumab, puisqu'en supposant une équivalence d'efficacité entre ces deux traitements, le cetuximab est dominé par le bévacizumab dans la frontière d'efficacité ;

- le regroupement fait par l'industriel des anti-VEGF (aflibercept et bevacizumab) et des anti-EGFR (cétuximab et panitumumab) et non justifié. En prenant individuellement les traitements, le bevacizumab est le traitement le plus utilisé en pratique selon l'étude de La Fouchardière (21% de la pratique courante) ;
- la prise en compte de l'analyse complémentaire avec les données du dernier cut-off dans la conclusion de l'avis économique.

A la suite de l'examen des demandes de l'industriel, la CEESP conclut que :

- le manque de données comparatives avec le bévacizumab ne permet pas de définir les conditions de l'efficacité du produit versus les comparateurs cliniquement pertinents ;
- au-delà de cette réserve, la portée de l'analyse d'efficacité est limitée par l'agrégation de données relatives à plusieurs comparateurs et plusieurs lignes de traitement ;
- l'évaluation de l'efficacité se fonde sur un comparateur (cétuximab + FOLIRI ou irinotécan) représentant 14% de la prise en charge actuelle française.

Considérant la réserve méthodologique majeure énoncée, la CEESP conclut que l'efficacité du produit encorafénib n'est pas démontrée dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur.

L'introduction d'encorafénib dans la stratégie thérapeutique dans son extension d'indication chez les patients adultes atteints d'un cancer colorectal métastatique (CCRm) porteur d'une mutation BRAF V600E, ayant reçu un traitement systémique antérieur aurait un impact budgétaire de 214,8 millions sur les dépenses de l'assurance maladie dans un contexte où l'efficacité pour ce produit n'est pas démontrée.

Vote de la CEESP relatif à l'adoption de l'avis définitif

- Votants : 14
- Abstention : 0
- Contre : 0
- Pour : 14

L'avis définitif est adopté par la CEESP.

Audition

Kafrio (Vertex Pharmaceutical) - [ECO-EFFI 420](#)

Le laboratoire ayant demandé à être auditionné durant la phase contradictoire, l'avis a été examiné lors de deux séances de la CEESP, les 12 janvier et 9 février 2021. Les débats sont résumés ci-dessous.

Compte rendu de la réunion du 12/01/2021 – Adoption d'un projet d'avis

L'évaluation du dossier économique, déposé par le laboratoire Vertex, s'inscrit dans le cadre d'une demande de première inscription de Kaftrio sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. Ce dossier comporte une analyse de l'efficacité et une analyse de l'impact budgétaire. La demande de remboursement concerne l'indication suivante : « 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 ». La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 21/08/2020 en procédure centralisée.

Dans cette indication, l'industriel formule une revendication d'incidence sur les conditions de prise en charge des malades.

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

Le projet d'avis économique portant sur Kaftrio dans cette indication a fait l'objet d'une première discussion au sein du groupe technique économique lors de sa réunion du 16 décembre 2020. Il est brièvement présenté par les chefs de projets.

Les rapporteurs insistent sur les points suivants :

- La réserve majeure sur l'analyse de référence portant sur l'estimation des utilités était évitable ;
- Malgré cette réserve, le dossier contient des informations intéressantes, notamment le résultat d'une analyse de sensibilité qui est acceptable et estime un RDCR extrêmement élevé autour de 850 000 €/QALY.
- L'impact budgétaire estimé est lui aussi extrêmement élevé.
- Ces éléments ne permettent pas de conclure à l'efficacité du traitement au prix revendiqué, et interrogent sur la soutenabilité de la dépense.
- Une baisse de prix significative est nécessaire.
- Des données complémentaires doivent être collectées pour approfondir l'analyse présentée.

La discussion porte sur les éléments suivants :

- L'industriel n'a pas tenu compte de certaines réserves déjà soulevées dans son précédent dossier dans la mucoviscidose.
- Quel serait l'impact sur la frontière d'efficacité et le RDCR si les prix réels des comparateurs étaient utilisés ? (sachant que tous ces produits sont commercialisés par Vertex).
- La CEESP retient le résultat d'une analyse de sensibilité (sans exploration de l'incertitude), bien que celui de l'analyse de référence soit invalidé.

Les conclusions du projet d'avis de la CEESP comportent les éléments suivants :

- Les résultats de l'analyse de référence ne peuvent être retenus. En revanche, les résultats d'une analyse de sensibilité, conforme aux exigences de la CEESP, validée peuvent être présentés et interprétés.
- Selon cette analyse, Kaftrio est associé à un RDCR sur un horizon temporel de 40 ans de :
 - o 845 902 € par QALY gagné versus MSS (meilleurs soins de support) pour les patients hétérozygotes ;
 - o 853 705 € par QALY gagné versus MSS pour les patients homozygotes, Orkambi et Symkevi sortant de la frontière d'efficacité.
- 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 de ne pas disposer des RDCR de Kaftrio comparativement aux comparateurs utilisés en pratique réelle, calculés sur la base des prix réels, alors que l'industriel commercialise tous ces comparateurs. L'utilisation des prix publics dans ce dossier participe à l'exclusion des comparateurs de la frontière d'efficacité ; 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.
- Les coûts d'acquisition du médicament représentent 104% de l'impact budgétaire.
- D'après les études en cours, 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. La présente évaluation ne concerne à l'heure actuelle 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.
- L'estimation de l'impact financier de l'utilisation de Kaftrio interroge sur la soutenabilité de la dépense au niveau de prix revendiqué.

Vote de la CEESP relatif à l'adoption du projet d'avis :

- Votants : 19
- Abstention : 0
- Contre : 0
- Pour : 19

Le projet d'avis est adopté par la CEESP. Le laboratoire a réagi à ce projet d'avis en demandant à être auditionné durant la phase contradictoire.

Compte rendu de la réunion du 9/02/2021 – Adoption d'un avis définitif

Dans le cadre de la phase contradictoire, le laboratoire Vertex a sollicité une audition auprès de la CEESP suite au projet d'avis voté en janvier 2021 faisant mention d'une réserve majeure sur la méthode de valorisation des utilités. L'industriel demande la levée de cette réserve majeure, ainsi que sa requalification en réserve importante.

A l'appui de sa demande, l'industriel a présenté à la Commission les éléments suivants :

- Des analyses mettent en évidence le manque de sensibilité de l'EQ-5D pour mesurer la qualité de vie des patients atteints de mucoviscidose, comme observé dans les essais TRAFFIC et TRANSPORT. Il apparaît donc nécessaire d'utiliser un questionnaire spécifique pour pallier à ce manque de sensibilité de l'EQ-5D.
- L'industriel présente la méthode mise en œuvre pour l'élaboration du questionnaire spécifique CFQ-R-8D ainsi que la méthode d'utilisation de ces résultats en compléments de l'EQ-5D dans l'analyse de l'efficacité.

La discussion entre l'industriel et la Commission a porté sur les éléments suivants :

- L'utilisation des résultats du questionnaire spécifique dans l'analyse de l'efficacité, et notamment le risque de double comptage de l'amélioration de la qualité de vie sur certaines dimensions dans l'analyse de l'efficacité ;
- La définition de l'incrément d'utilité obtenu via le questionnaire CFQ-R-8D dit « non lié aux bénéfices respiratoire » alors que le questionnaire contient les dimensions relatives aux difficultés respiratoires.

Suite à l'audition, la discussion des membres de la CEESP porte sur les éléments suivants :

- La CEESP reconnaît l'intérêt du questionnaire CRQ-R-8D chez les patients atteints de mucoviscidose, et la bonne méthodologie mise en œuvre pour développer le questionnaire ;
- Mais maintient sa réserve concernant l'utilisation d'une méthode mixte dans l'analyse d'efficacité de référence, combinant les résultats EQ-5D aux résultats CFQ-R-8D, en l'absence de donnée validant cette méthode.
- Elle regrette également l'absence d'analyse en scénario utilisant uniquement les résultats du CFQ-R-8D.

Les conclusions de l'avis de la CEESP sont inchangées à l'exception du paragraphe portant sur les prix des comparateurs, qui est modifié comme suit :

- 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'efficacité ; cette exclusion conduit à une comparaison versus MSS peu pertinente et peu informative pour la négociation du prix de Kaftrio.

Vote de la CEESP relatif à l'adaption de l'avis définitif :

- Votants : 13
- Abstention : 1
- Contre : 0
- Pour : 12

L'avis définitif est adopté par la CEESP.

Valérie PARIS
Présidente de la CEESP