



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 6 ans et plus avec au
moins une mutation F508del du
gène CFTR

Validé par la CEESP le 11 octobre 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	11
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	28
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	35
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	41
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficacité	44
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	44
4.1.1. Modélisation	44
4.1.2. Mesure et valorisation des coûts	56
4.2. Exploration de l'incertitude	61
4.2.1. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	61
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	78
5.1. Synthèse des choix méthodologiques de l'AIB	78
Table des annexes	80
Table des illustrations et des tableaux	83
Références bibliographiques	86
Abréviations et acronymes	88

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur 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 – octobre 2022 – 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.

Dans le présent avis, l'association de Kaftrio (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) à l'ivacaftor sera mentionnée sous le terme de Kaftrio uniquement.

La demande de remboursement concerne la population des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus avec au moins une mutation F508del du gène CFTR. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 07/01/2022 en procédure centralisée. Une autorisation d'accès précoce a été octroyée à Kaftrio le 28/03/2022 en association à l'ivacaftor pour « le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale ».

L'industriel estime la population cible à 2 474 patients homozygotes pour la mutation F508del et 1 377 patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale. Ces estimations sont issues des données du registre français de la mucoviscidose.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur était de 10 158,27 € TTC pour la boîte de 56 comprimés (J.O. n°0153 du 03/07/2021).

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 ;
- pour les patients hétérozygotes (F508del/minimale – F/MF, un RDCR de 495 596 € 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 – F/F), un RDCR de 488 520€ par QALY gagné versus MSS – **invalidé par la CEESP** ;
- un impact budgétaire sur 3 ans :
 - de [REDACTED] d'euros pour la population hétérozygote - F/MF ;
 - de [REDACTED] d'euros pour la population homozygote - F/F – **invalidé par la CEESP** ;

Le chiffre d'affaires de Kaftrio pour l'ensemble de ses indications communiqué par l'industriel au moment du dépôt était [REDACTED] d'euros TTC à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication, dont 19% associé à la présente indication.

L'industriel revendique un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prises en charge des malades.

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 âgés de 2 à 5 ans porteurs d'une mutation F508del du gène CFTR et d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale et homozygotes pour la mutation F508del.

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, des mécénats ou des dons reçus directement lors des collectes ou lors de manifestations (72% du budget de 2021), des recettes liées aux manifestations (13%), des subventions d'associations (7% en 2021) ou publiques (2%) 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 (février-mars 2022). Un questionnaire ad hoc a été élaboré pour recueillir les témoignages et adressés par mail, par l'intermédiaire des soignants des CRCM, aux parents dont l'enfant a débuté Kaftrio/Kalydeco entre l'âge de 6 et 11 ans, dans le cadre de l'essai clinique (VX-19-445-116) ou dans le cadre d'un accès compassionnel.

Au total, 12 témoignages de parents (8 parents d'enfants participants à l'essai clinique en ouvert et 4 parents dont l'enfant bénéficiait du traitement dans le cadre de l'accès compassionnel) ont été collectés. Parmi les 12 témoignages de parents : 3 enfants concernés portaient la mutation F508del/F508del et 9 enfants portaient la mutation F508del/mutation fonction minimale.

Chez 11 patients, les parents ont observé que leur état de santé s'était nettement amélioré depuis la prise du traitement et pour 1 enfant (de l'essai clinique) l'état était stabilisé. Une majorité de parents a mentionné une augmentation importante, voire très importante du VEMS avec la disparition de la toux et des crachats impactant fortement la qualité de vie des enfants. Sur le plan digestif les parents ont rapporté une bonne prise de poids des enfants avec une augmentation de l'appétit et une digestion normalisée. Chez 9 parents, le nombre d'hospitalisations de l'enfant a diminué depuis la mise sous traitement et pour 3 parents cela n'a pas eu d'impact. 11 parents ont rapporté une diminution du nombre d'épisodes d'exacerbations pulmonaires. De même, le nombre de cures d'antibiotiques en IV a diminué selon les verbatims recueillis. Au final, l'impact sur la qualité de vie des enfants rapporté par les parents est très important et très positif.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est de documenter l'efficience de Kaftrio en association à l'ivacaftor chez les patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 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

Kaftrio a fait l'objet d'une évaluation par la CEESP en février 2021 (1) 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. Dans le présent dossier l'ensemble des choix méthodologiques portant sur l'évaluation de l'efficacité de Kaftrio au sein de la population 12 ans et plus n'a pas été modifié par l'industriel. **Ainsi, l'ensemble des réserves et la conclusion émis par la CEESP dans son avis du 9 février 2021 dans la précédente indication s'applique également à ce dossier. Cet avis détaillera uniquement les réserves spécifiques à la population 6-11 ans (cf. tableau de synthèse des réserves).**

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de Kaftrio dans la population 6-11 ans soulève 1 réserve majeure portant sur le manque de documentation concernant la comparaison indirecte réalisée pour estimer les données d'efficacité relatives de la population homozygote, ne permettant pas de juger de sa recevabilité. De plus, 2 réserves importantes relatives à l'estimation du taux d'observance, et à une absence de données d'utilités pédiatriques ainsi que 3 réserves mineures ont été identifiées (cf. tableau de synthèse des réserves).

Au total, l'analyse d'efficacité au sein de la population 6 ans et plus soulève 2 réserves majeures, 8 réserves importantes et 8 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

L'analyse de référence proposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficacité de Kaftrio dans la population concernée par la demande de remboursement, en raison des réserves méthodologiques majeures portant sur le manque de documentation de la méthode utilisée pour estimer les données d'efficacité relatives de la population homozygote et sur l'estimation des scores d'utilité ne permettant pas de juger de sa recevabilité.

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 en association à l'ivacaftor sur les dépenses de l'assurance maladie dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 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

Comme le modèle de l'analyse d'efficacité, l'ensemble des choix méthodologiques portant sur l'analyse d'impact budgétaire de Kaftrio au sein de la population 12 ans et plus n'a pas été modifié par l'industriel. **Ainsi, l'ensemble des réserves et la conclusion émis par la CEESP dans son avis du 9 février 2021 dans la précédente indication s'applique également à ce dossier.**

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de Kaftrio n'est pas acceptable pour la population homozygote. Elle soulève 1 réserve majeure et 1 réserve mineure (cf. tableau de synthèse).

La réserve majeure porte sur la modélisation. Les données d'efficacité retenues pour conduire cette analyse d'impact budgétaire sont celles retenues dans le modèle d'efficience qui a été invalidé pour la population (F/F).

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de Kaftrio est acceptable pour la population hétérozygote (F/MF), bien qu'elle soulève 1 réserve mineure (cf. tableau de synthèse).

Au total, l'analyse d'impact budgétaire présentée au sein de la population 6 ans et plus soulève 1 réserve majeure, 3 réserves importantes et 1 réserve mineure (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix public de Kaftrio, et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'estimation de l'impact budgétaire lié à l'introduction de Kaftrio sur 3 ans est invalidée par la réserve méthodologique majeure portant sur le manque de documentation concernant la comparaison indirecte réalisée pour estimer les données d'efficacité relatives de la population homozygote, identifiée également dans l'analyse de l'efficience.

Toutefois, l'impact budgétaire est acceptable chez les patients hétérozygotes. Ainsi, dans l'environnement où Kaftrio n'est pas utilisé chez **ces patients**, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de [REDACTED] €. Le coût de traitement représente [REDACTED] € soit 86% des dépenses totales. Dans l'environnement où Kaftrio est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de [REDACTED] €. Le coût de traitement représente [REDACTED] € soit 89% des dépenses totales.

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 :

- L'efficience du produit n'est pas démontrée en raison des réserves majeures, invalidant les résultats de l'évaluation économique. En effet, le manque de documentation concernant la comparaison indirecte réalisée pour estimer les données d'efficacité relatives de la population homozygote ne permet pas de juger de sa recevabilité. De plus, l'ensemble des réserves et de la conclusion émis par la CEESP dans son avis du 9 février 2021 dans la précédente indication s'applique également à ce dossier, dont la réserve majeure portant sur l'estimation des scores d'utilité. Les résultats de l'analyse de référence ne peuvent être retenus.
- Toutefois, pour la population hétérozygote, les résultats de l'analyse de sensibilité qui s'affranchit de la réserve majeure portant sur les utilités peuvent être présentés et interprétés. Cette analyse de sensibilité montre que Kaftrio est associé à un RDCR sur un horizon temporel de 40 ans de 655 057 €/QALY.
- 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.

- L'impact budgétaire estimé par l'industriel ne peut être retenu en raison de la réserve majeure, invalidant les résultats de l'efficacité au sein de la population homozygote. Toutefois, l'analyse de l'impact budgétaire est acceptable chez les patients hétérozygotes. Ainsi, dans l'environnement où Kaftrio est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de [REDACTED] €. Le coût de traitement représente [REDACTED] € soit 89% des dépenses totales.
- En l'absence de données d'utilité pédiatrique, il réside une incertitude forte et dont l'impact sur le résultat est difficilement explorable. Dans un contexte de pathologie chronique où les symptômes altèrent considérablement la qualité de vie des patients et dont l'un des objectifs des traitements est d'améliorer cette dernière, une estimation robuste des scores d'utilité est essentielle.
- Enfin, dans le contexte de maladies rares et lorsque plusieurs traitements sont disponibles et commercialisés par un même laboratoire, la CEESP insiste, à nouveau, sur la nécessité de documenter le profil des patients, leur prise en charge, les ressources consommées et l'efficacité des traitements en pratique clinique courante à partir du registre français de la mucoviscidose.

1.1.5. Données complémentaires

La CEESP et la CT demandent la mise en place d'un recueil de données en pratique clinique courante afin de documenter le suivi au long cours des patients traités par Kaftrio.

Ce recueil de données doit intégrer l'évaluation 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.

Comme dans son précédent avis, la CEESP rappelle que ce recueil pourrait s'inscrire dans le registre déjà existant sur le suivi des patients atteints de 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.

L'industriel signale que des études en vie réelle sont prévues pour l'année à venir visant à documenter le suivi des patients atteints de mucoviscidose.

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.

L'ensemble des réserves émises par la CEESP dans son avis du 9 février 2021 dans la précédente indication s'applique également à ce dossier et sont rappelées dans les tableaux suivants.

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

	Réserves émises sur la population 6-11 ans	Réserves de l'avis de 02/2021 sur la population 12 ans et plus – valides dans cet avis
Libellé de la réserve		
Modélisation		
L'industriel estime les caractéristiques de la population simulée en faisant une moyenne des caractéristiques observées dans l'étude GALILEO et AURORA 6-11 sans que ce choix ne soit discuté.	-	
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.		-
Manque de documentation concernant la comparaison indirecte réalisée pour estimer les données d'efficacité relatives de la population homozygote, ne permettant pas de juger de sa recevabilité.	++	
Comparaison indirecte : absence de discussion des limites de l'analyse et d'interprétation des résultats de la comparaison indirecte.		+
En l'absence de données cliniques chez les patients de 6-11 ans, il est fait l'hypothèse que la réduction de la dégradation du VEMS est équivalente à celle observée chez les patients de 12 ans et plus. L'incertitude associée à ce choix n'a pas été explorée et l'impact sur le résultat n'est pas connu.	+	
Hypothèse d'une évolution de la maladie similaire entre les populations homozygotes pour la mutation F508del et hétérozygotes pour la mutation F508 du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale 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.		+
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.	-	
L'intégration de différentiels d'efficacité basés sur des critères de jugements non contrôlés sur le risque alpha, est source d'incertitude qui n'a pas été explorée ni discutée.	-	
Observance : l'application d'un taux de 80% 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.	+	
Les données de tolérance de l'étude GALILEO utilisée pour documenter les EI de la population hétérozygote des patients traités par Kaftrio n'ont pas été utilisées pour	-	

	Réserves émises sur la population 6-11 ans	Réserves de l'avis de 02/2021 sur la population 12 ans et plus – valides dans cet avis
Libellé de la réserve		
documenter les EI des patients traités par <i>MSS</i> seul alors que ces dernières étaient disponibles. Ce choix n'est pas discuté par l'industriel.		
Faible représentativité du profil de tolérance modélisé	-	
Validation		
Validation externe des résultats du modèle insuffisante.	+	
Mesure et valorisation des états de santé		
Absence de données d'utilité françaises	-	
Aucune donnée spécifique à cette population pédiatrique n'a été intégré dans le modèle sans que cela ne soit présenté et discuté par l'industriel.	+	
Absence de justification quant à la non prise en compte de désutilité associé aux EIs	-	
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).	++	
Mesure et valorisation des coûts		
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

	Population 6-11 ans	Population 12 ans et plus
Libellé de la réserve		
Modélisation		
Absence de présentation du détail des calculs des coûts annuels par patient.	+	
Manque de documentation concernant la comparaison indirecte réalisée pour estimer les données d'efficacité relatives de la population homozygote, ne permettant pas de juger de sa recevabilité.	++	
Mesure et valorisation des coûts		
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).	+	

	Population 6-11 ans	Population 12 ans et plus
Libellé de la réserve		
Estimation des parts de marché		
Aucune justification des parts de marché n'est présentée par l'industriel ne permettant pas d'évaluer la plausibilité de ces estimations et leur impact sur le résultat	-	
Analyse de sensibilité		
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 (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 37,5 mg / 25 mg / 50 mg, comprimé pelliculé Kaftrio (ivacaftor/tezacaftor/elexacaftor) 75 mg / 50 mg / 100 mg, comprimé pelliculé.
Laboratoire	Vertex Pharmaceuticals
Domaine thérapeutique	Pneumologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 20/01/2022 Kaftrio est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)
Indication demandée au remboursement	Kaftrio est indiqué en association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 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
Accès dérogatoire	Autorisation d'accès précoce octroyée le 28/03/2022 Indication : « en association avec ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 à 11 ans hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale ».
Population cible	Population cible : 1 377 patients F/MF et 2 474 patients F/F
Montants remboursables	En 2 ^e année de commercialisation pour l'indication évaluée (Kaftrio uniquement) : ██████ d'euros En 2 ^e année de commercialisation toutes indications confondues (Kaftrio uniquement) : ██████ d'euros
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : 10 384 € / boîte de 56 comprimés Espagne : Non commercialisé Italie : Non commercialisé Royaume-Uni : 9 897,18 € / boîte de 56 comprimés

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	Chez les patients hétérozygotes pour la mutation F508del et porteurs d'une mutation à fonction minimale âgés de 6 ans et plus, aucune alternative thérapeutique n'est disponible, le besoin médical est actuellement non couvert. Chez les patients homozygotes pour la mutation F508del âgés de 6 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.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de fond de première intention qui doit être prescrit d'emblée aux patients à partir de 6 ans.
Essais en cours	Dans le dossier déposé auprès de la commission de la transparence, l'industriel déclare une étude de phase III, non comparative, en ouvert, chez les patients âgés de 2 à 5 ans, F/MF et F/F dont les données devraient être disponibles pour le dernier trimestre de 2022.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

Pour rappel l'ensemble des réserves et la conclusion émises par la CEESP dans son avis du 9 février 2021 dans la précédente indication s'appliquent également à ce dossier. Cet avis détaillera uniquement les réserves spécifiques à la population 6-11 ans.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficience de Kaftrio en association à l'ivacaftor (l'association de Kaftrio (elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor) à l'ivacaftor sera présentée sous le terme de Kaftrio uniquement) au regard des alternatives thérapeutiques disponibles dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose : – Hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, appelés F/MF dans la suite du dossier ; – Homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR, appelés F/F dans la suite du dossier.	L'objectif est cohérent avec l'AMM obtenue et la demande de remboursement pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau II. Deux analyses distinctes sont présentées en fonction du type de mutation afin de répondre à cet objectif.	Aucune
Choix structurant		
Type d'analyse : Analyse coût-utilité (coût par QALY), complétée par une analyse coût-efficacité (coût par années de vie gagnées)	Conforme	Aucune
Perspective : Collective (assurance maladie obligatoire et tout autre payeur prenant en compte les complémentaires et le reste à charge patient)	Conforme	Aucune
Horizon temporel : limité à 40 ans. <i>Analyses en scénario : 30 ans, 50 ans et vie entière. Les résultats sont disponibles dans le Tableau 33 et le Tableau 34 en complément C.</i>	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 temps de suivi restreint dans les essais (limité à 24 semaines) et de l'incertitude importante liée aux extrapolations des résultats cliniques et de la mortalité. Les scénarios présentés avec différents horizons temporels permettent d'appréhender convenablement l'incertitude générée par ce choix.	Aucune
Actualisation : 2,5% jusqu'à 30 ans puis abaissement progressif jusqu'à 1.5%	Conforme	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyses en scénario : 4,5% ; 0% ; Application d'un taux distincts pour les coûts (2,5%) et les résultats (1,5%). Les résultats sont disponibles dans le Tableau 33 et le Tableau 34 en complément C.		
Population d'analyse : L'industriel présente deux populations distinctes, correspondant aux patients de l'AMM pour lesquelles une ASMR II est revendiquée. Il s'agit des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus : – Homozygotes (F/F) – Hétérozygotes (F/MF).	La population d'analyse est cohérente avec la population de l'AMM et celle de la demande de remboursement.	Aucune
Options comparées Intervention évaluée : Kaftrio + meilleurs soins de support (MSS) Comparateurs différents en fonction de la population d'analyse : F/MF : MSS seul F/F : MSS seul ; Orkambi + MSS ; Symkevi + MSS	Acceptable	Aucune
Modélisation		
Populations simulées : Population 6-11 ans Les caractéristiques des patients simulés sont spécifiques à chaque sous-population et sont tirées au sort parmi celles des patients des sources de données suivantes : – Population F/MF : les caractéristiques des patients correspondent aux données individuelles des 37 patients de l'essai clinique AURORA 6-11 (2) et aux données individuelles de 121 patients de l'essai clinique GALILEO (3) ayant évalué l'efficacité de Kaftrio chez ces patients. – Population F/F : les caractéristiques des patients correspondent aux données individuelles des 29 patients de l'essai clinique AURORA 6-11 ayant évalué l'efficacité de Kaftrio chez ces patients et aux données de 113 patients des études ENTRUST (4) et EMBRACE (5) ayant évalué l'efficacité de Symkevi chez ces patients ainsi qu'aux données des 257 patients de l'étude TRAFFIC (Partie B) (6) et de l'essai 109 (7) ayant évalué l'efficacité d'Orkambi chez ces patients. Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021	Populations simulées : Population 6-11 ans Population F/MF : Les données d'efficacité sont intégrées à partir de la population de l'essai GALILEO dont la représentativité avec la population française est acceptable. L'industriel estime les caractéristiques de la population simulée en faisant une moyenne des caractéristiques observées dans l'étude GALILEO et AURORA 6-11 sans que ce choix ne soit discuté. Population F/F : La population simulée est conforme à l'objectif de l'évaluation. Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyse de la représentativité Population 6-11 ans Les caractéristiques des patients des 2 sous-populations d'analyse à l'entrée du modèle ont été comparées aux données de 2018 du registre français de la mucoviscidose (8). Aucune donnée d'accès dérogatoire n'était disponible au moment de la demande. Les caractéristiques sont présentées et comparées dans les tableaux présentés dans le complément C pour chaque sous-population (Tableau 5 et Tableau 6). Au regard de ces données, l'industriel estime que les populations simulées sont comparables aux patients français. On observe une différence de VEMS, supérieur dans le registre français, indiquant une fonction respiratoire plus dégradée dans la population de l'essai. 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. <i>Analyses en scénario : deux cohortes ont été générées F/MF et F/F reproduisant les caractéristiques de la population correspondante dans le registre français de la mucoviscidose en termes d'âge, de valeurs de VEMS et de z-score du poids pour l'âge. Les résultats sont disponibles dans le Tableau 33 et le Tableau 34 en complément C.</i> Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021	Analyse de la représentativité Population 6-11 ans Les caractéristiques des patients de chaque étude sont présentées. Les caractéristiques des 2 sous-populations simulées présentent certaines différences avec les données de 2018 de la population du registre français de la mucoviscidose (8), notamment en termes de niveau de VEMS moyen, plus dégradé dans les essais que dans le registre. Ces différences peuvent s'expliquer par certains biais présentés par l'industriel. A noter que les patients inclus dans l'essai étaient légèrement plus nombreux à être des femmes et avaient un z-score légèrement plus élevé que dans le registre. Les scénarios présentés par l'industriel pour la population simulée suggèrent un impact limité sur le résultat de la variation des caractéristiques des patients en retenant deux cohortes reproduisant les caractéristiques de la population correspondante dans le registre français de la mucoviscidose en termes d'âge moyen de VEMS moyen et de z-score du poids pour l'âge moyen. Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021	
Modèle : 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. Structure du modèle Dans chaque sous-population, une même cohorte (avec des caractéristiques identiques à l'inclusion parmi neufs facteurs de risque cités ci-dessous) est utilisée pour simuler les résultats pour chaque traitement. Le fait d'utiliser des cohortes identiques permet d'isoler l'effet propre au traitement des caractéristiques individuelles initiales des patients. 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.	Cf. avis KAFTRIO 02/2021	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
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 : – l'âge des patients ; – le VEMS ; – le z-score du poids pour l'âge ; – la survenue d'une exacerbation pulmonaire (oui/non) ; – l'éligibilité à une transplantation pulmonaire et sa réalisation (oui/non) ; – le développement d'un diabète (oui/non) ; – la survenue d'événements indésirables (oui/non) ; – l'arrêt du traitement (oui/non). L'âge et le statut diabétique sont mis à jour à chaque début de cycle mais ne sont pas impactés par les effets des traitements. Le VEMS et la fréquence des exacerbations pulmonaires, le z-score du poids pour l'âge sont mis à jour à chaque cycle et leur évolution est dépendante du traitement reçu et diffère donc selon le patient simulé. 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. (9) 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 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. 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. Le diagramme du modèle est présenté dans le complément C en Figure 2. Durée des cycles : Cycle de 4 semaines les 2 premières années, puis cycle de 1 an à partir de la 3^e année. Durée de la simulation : 40 ans.		
Événements de la micro-simulation 1/ VEMS Population 6-11 ans Dans le modèle, l'effet traitement sur le VEMS est considéré sur 2 périodes distinctes :	1/ VEMS Population 6-11 ans – Période observée dans l'essai clinique • Population F/MF : estimation de la variation du VEMS acceptable, toutefois, l'intégration d'un différentiel d'efficacité sur un critère de jugement	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
— Période observée dans l'essai clinique : permettant l'intégration de l'effet traitement par une augmentation du niveau du VEMS sur 24 semaines — Population F/MF : observée à partir de l'essai clinique, GALILEO, de phase III randomisée, contrôlée versus placebo (MSS). — Population F/F : estimée via les résultats de la comparaison indirecte menée pour comparer l'efficacité de Kaftrio sur 24 semaines aux comparateurs pertinents chez les patients F/F âgés de 6 à 11 ans. Les comparaisons ajustées ont été menées selon l'approche de modèles mixtes à mesures répétées (MMRM). — La période post essai clinique : le niveau de VEMS de tous les patients se dégrade en lien avec l'évolution naturelle de la maladie et le traitement reçu : — <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 (F/F) (n=11 916 patients) (10). En l'absence de données pour la population F/MF, les taux de dégradation annuelle estimés pour la population F/F sont utilisés pour la population hétérozygote (F/MF). Cette hypothèse semble raisonnable dans la mesure où le fardeau et la progression attendue de la maladie sont similaires entre les deux populations et que les caractéristiques des patients simulées sont très proches de ceux du registre. — <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 donnée chez les patients ayant initié le traitement entre 6 et 11 ans n'étant disponible sur ce critère, la réduction de la dégradation du VEMS appliquée est estimée égale à celle observée chez les patients de 12 ans et plus.	secondaire non contrôlé sur le risque alpha est discutable et source d'incertitude non quantifiable. • Population F/F : 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. En effet, il réside un manque de documentation concernant la comparaison indirecte réalisée, ne permettant pas de juger de la qualité et de la robustesse de cette dernière. Les limites suivantes ont été identifiées : — Absence de présentation de la méthode et du rationnel d'intégrer les données d'efficacité d'Orkambi à partir des données poolées de 2 essais cliniques. — Absence de discussion concernant l'homogénéité des populations entre les différents essais. En effet, il est observé une grande variation du z-score du poids pour l'âge, allant de -0,09 à +0,39. — Absence de présentation de la proportion de données manquantes au cours du temps concernant le niveau de VEMS. Les critères d'efficacité reposent sur la mesure de données répétées, pouvant faire l'objet de nombreuses données manquantes. Bien que le modèle (MMRM) réalisé par l'industriel permette de pallier 2 types de données manquantes (MCAR et MAR), il ne permet pas de tenir comptes des données manquantes non au hasard (MNAR). Sélection des variables à partir de l'étude AURORA menée chez les 12 ans et plus uniquement. Pour toutes ces raisons, la comparaison indirecte présentée ne peut être validée. Le réseau de la comparaison indirecte ainsi que les résultats sont présentés respectivement dans la Figure 3 et le Tableau 7 du complément C. — Période post essai clinique L'utilisation des données du registre américain pour la dégradation annuelle du VEMS est acceptable, au regard des profils des patients qui apparaissent comparables à ceux du registre français. Les différents scénarios présentés montrent toutefois que la sélection d'une source alternative fait augmenter le RDCR de 4% à 10%.	Réserve majeure
Données d'entrée de l'efficacité des modulateurs du CFTR sur le VEMS par rapport au MSS : période RCT sur 24 semaines		
Traitement	Incrément de VEMS vs placebo	Source
F/MF		
Kaftrio	+11	Essais GALILEO
F/F		

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM		Réserve
Orkambi	+2,4	Comparaison Indirecte		Un même taux de diminution de la dégradation du VEMS est appliqué aux populations homozygotes et hétérozygotes, appuyé et justifié par une étude chez les patients de moins de 12 ans. Cette hypothèse est acceptable.	Réserve importante	
Symkevi	+3,9	Comparaison Indirecte				
Kaftrio	+13,9	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				
		MSS	Kaftrio	Symkevi	Orkambi	
6-12	-1,32	0%	90%	61,5% (Flume et al. 2019)	42,0% (Konstan et al 2017)	
13-17	-2,37					
18-24	-2,52					
25+	-1.86					
Analyse en scénario : 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 est issue d'une étude récente de 2020 de Caley et al. Les résultats sont disponibles dans le Tableau 33 et le Tableau 34 en complément C.						
Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021						
2/ Évolution de la fréquence des exacerbations pulmonaires						
Population 6-11 ans						
Le modèle prend en compte les exacerbations pulmonaires requérant une hospitalisation ou un traitement antibiotique par voie intraveineuse (IV).						
Il est fait l'hypothèse qu'il n'y ait pas d'effet du traitement sur les exacerbations pulmonaires nécessitant des antibiotiques IV et/ou une hospitalisation, car les essais pivots menés dans ce groupe d'âge n'ont pas permis d'estimer un ratio de taux par rapport aux patients non traités.						
L'hypothèse selon laquelle il n'y a pas d'effet sur les exacerbations pulmonaires entre 6 et 11 ans est une hypothèse qui semble réaliste ; l'effet du traitement chez les jeunes patients est probablement similaire à ce qui a été observé chez les adolescents et les						
En l'absence de données cliniques chez les patients de 6-11 ans il est fait l'hypothèse que la réduction de la dégradation du VEMS est équivalente à celle observée chez les patients de 12 ans et plus. Ce choix est appuyé par des études à long terme qui restent restreintes par rapport à l'horizon temporel choisi (48 semaines pour KAFTRIO sur un horizon temporel de 40 ans). Bien que ce choix soit appliqué à l'ensemble des comparateurs, Kaftrio réduit le plus fortement la dégradation du VEMS (-90%). Ainsi, le choix d'appliquer ce taux de réduction à l'ensemble des patients de 6 ans et plus, sans que cela ne soit démontré pour une partie de la population, pourrait être en faveur du produit évalué. En l'état, il réside une incertitude qui n'a pas été explorée concernant la réduction de la dégradation du VEMS chez les patients de 6-11 ans.						
Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021						
2/ Évolution des exacerbations pulmonaires						
Population 6-11 ans						
En l'absence d'effet traitement démontré au sein des essais cliniques le choix de ne pas intégrer d'effet traitement sur les exacerbations pulmonaires est conservateur et acceptable.						
Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
adultes, mais les événements se produisent moins fréquemment chez les jeunes patients et, par conséquent, un effet du traitement est plus difficile à détecter dans un essai clinique. Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021 3/ Z-score du poids pour l'âge Le modèle intègre l'effet des modulateurs de CFTR sur le z-score du poids pour l'âge chez les patients. Pour les patients traités par modulateur du CFTR, une variation reposant sur 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. Population 6-11 ans Les variations appliquées en fonction du traitement sont présentées dans le complément C (Tableau 8 et Tableau 9). - Population F/MF : les données de l'étude GALILEO, disponibles à 24 semaines, montrent que Kaftrio est associé à une augmentation du z-score du poids pour l'âge de 0,23 (IC95% [0,14 ; 0,32] par rapport à l'inclusion, ajustée au placebo. - Population F/F : l'impact du traitement ajusté au placebo pour le z-score à 24 semaines est issu de la comparaison indirecte : - Kaftrio : augmentation du z-score du poids pour l'âge de 0,26 (IC95% : [0,14 ; 0,37], p<0,0001) comparé à l'inclusion ; - Orkambi : augmentation aiguë du z-score du poids pour l'âge de 0,06 (IC95% : [0,01 ; 0,12] ; p=0,0331) comparé à l'inclusion sur la base des études 011 Partie B et 109 incluses dans la comparaison indirecte ; - Symkevi : aucun impact significatif du traitement par rapport à l'inclusion sur le z-score du poids pour l'âge observé dans l'étude 113 partie B (ENTRUST) incluse dans la comparaison indirecte. Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021 4/ Prévalence et incidence du diabète	3/ Z-score du poids pour l'âge Population 6-11 ans Patients F/MF : dans l'étude GALILEO le z-score du poids pour l'âge n'était pas inclus dans les critères de jugement primaire ou secondaire. La variation absolue du z-score ne fait pas l'objet d'un contrôle du risque alpha, et n'a pas été présenté dans les résultats de l'étude fournis par l'industriel. Ainsi, l'hypothèse d'un maintien de l'augmentation du z-score du poids pour l'âge tout au long de l'horizon temporel chez les patients âgés de 6 à 11 ans de la sous-population F/MF n'est pas étayée et ne peut pas être vérifiée ce qui génère une incertitude importante compte tenu de la différence d'augmentation du z-score obtenue versus placebo. Patients F/F : le z-score du poids pour l'âge était un critère secondaire de l'étude 106 partie B. Toutefois, la variation du z-score du poids pour l'âge obtenu à partir de l'étude clinique n'est vérifiée que sur 24 semaines. Ainsi, 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. Des analyses de sensibilité faisant varier cette hypothèse dans le temps auraient été pertinentes. Population F/MF et F/F 6 ans et plus : la réserve émise dans l'avis de KAFTRIO du 02/2021 s'applique également à ce dossier et concerne ainsi l'ensemble de la population des 6 ans et plus (cf. avis KAFTRIO 02/21). 4/ Prévalence et incidence du diabète	Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Le statut diabétique des patients à l'inclusion est défini en fonction de la prévalence du diabète observée chez les patients atteints de mucoviscidose en France par génotype et par tranche d'âge dans les sous-populations étudiées issue d'une analyse complémentaire sur le registre français de la mucoviscidose : 11 patients présentaient un diabète sur un total de 490 patients vus en 2018 et âgés de 6 à 11 ans, (prévalence de 2,6% pour les patients F/F et 4,3% pour les patients F/MF âgés de 6 à 9 ans et 9,1% pour les patients F/F et 12,1% pour les patients F/MF âgés de 10 à 15 ans). 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 (11). Les données sont présentées dans le complément C (Tableau 10 et Tableau 11). Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021 5/ Arrêts de traitement Population 6-11 ans Les taux annuels d'interruption des traitements par modulateur du CFTR observés dans les études cliniques sont appliqués sur la période correspondant à la durée des essais. La période post-RCT est scindée en 2 pour les arrêts de traitement : – une période définie par les durées des études en ouvert pendant laquelle des taux annuels d'interruption de traitement ont été observés (jusqu'à 96 semaines) ; – la période survenant après la fin des études en ouvert, pendant laquelle aucune interruption des traitements modulateurs du CFTR n'est supposée. Pour les traitements par modulateurs CFTR pour lesquels il n'existe pas d'études en ouvert pour alimenter le modèle, les résultats des études sur la période RCT sont supposés. Les patients arrêtant le traitement par modulateur du CFTR au cours de l'essai clinique se voient attribuer l'efficacité des MSS. Le modèle suppose qu'il n'y a pas d'arrêt de traitement des modulateurs CFTR après la période post-RCT. Les données intégrées dans le modèle sont présentées en complément C (cf. Tableau 12 et Tableau 13). <i>Analyse en scénario : pas d'interruption de traitement ; taux d'arrêt non nul après la fin des études en ouvert : le taux observé pendant la période d'extension en ouvert ou pendant l'essai est utilisé. Les résultats sont disponibles dans le Tableau 33 et le Tableau 34 en complément C.</i>	Population 6-11 ans Acceptable. Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021 5 / Arrêts de traitement Population 6-11 ans Acceptable. Les analyses en scénarios montrent que le fait de ne pas intégrer d'arrêt de traitement post-études en ouvert est un choix conservateur. Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021 6/ Observance Population 6-11 ans Le modèle considère que l'observance des MSS n'est pas modifiée avec le temps, seule l'observance des modulateurs du CTFR est considérée. La non-observance au traitement est intégrée au modèle sous la forme d'un coefficient associé aux coûts d'acquisition : – Période des RCT : taux d'observance fondée sur les résultats des études cliniques ; – Période post RCT : taux d'observance basée sur une étude rétrospective sur la base de données américaine ayant évalué l'impact de l'ivacaftor (Kalydeco) sur l'utilisation des ressources de santé sur la base de données de réclamations administratives aux Etats-Unis (12). Cette étude a montré que parmi 79 patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose et à qui l'ivacaftor était prescrit, le taux moyen de possession du médicament était de 80%. D'après l'industriel le résultat de l'étude en termes de réduction des hospitalisations toutes causes (-49,9%) après l'initiation du traitement était cohérent avec la réduction du taux d'exacerbations pulmonaires menant à une hospitalisation observée dans l'essai clinique de l'ivacaftor. Un taux identique de 80% est donc appliqué aux traitements par modulateur du CFTR dans l'analyse de référence au-delà de la période des essais cliniques et jusqu'à la fin de l'horizon temporel. Les données intégrées dans le modèle sont présentées en complément C (cf. Tableau 14 et Tableau 15) <i>Analyses en scénario : Taux d'observance post-RCT fixé à 70% ; Taux d'observance de 91% issu d'une étude ayant inclus 5 centres français pour Orkambi, portant sur des patients âgés de 12 ans et plus ayant reçu le traitement pendant au moins 6 mois. Les résultats sont disponibles dans le Tableau 33 et le Tableau 34 en complément C.</i> Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021 7/ Transplantation pulmonaire Population 6-11 ans Les patients présentant un VEMS inférieur à 30% sont éligibles à la transplantation pulmonaire, seuil défini par les recommandations françaises. Le modèle considère que parmi ces patients éligibles, seule une partie est transplantée. La probabilité de	6/ Observance Population 6-11 ans Un taux d'observance de 80% est appliqué post-essai clinique à partir des données d'une étude rétrospective conduite aux Etats-Unis sur un faible nombre de patients âgés de 6 ans et plus Ce taux n'est pas suffisamment discuté, d'autant plus que l'extrapolation des données d'efficacité se fonde sur un taux d'observance proche de 100% (observé au cours de l'essai clinique) et que la diminution de l'observance appliquée post essai clinique est susceptible de diminuer l'efficacité observée. Ainsi, l'observance intégrée dans le modèle tient compte d'une efficacité augmentée et d'un coût de traitement diminué. L'impact du taux d'observance sur le résultat est important. Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021 7/ Transplantation pulmonaire Population 6-11 ans Acceptable.	Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
transplantation est issue d'une étude complémentaire du registre français de la mucoviscidose et est calculée à partir des données de 2018 : – Population F/MF : parmi les patients âgés de 6 ans et plus, 21 des 41 patients présentant un VEMS inférieur à 30% en 2018 avaient reçu une transplantation pulmonaire soit 51,2%. – Population F/F : parmi les patients âgés de 6 ans et plus, 26 des 55 patients présentant un VEMS inférieur à 30% en 2018 avaient reçu une transplantation pulmonaire soit 47,3%. La transplantation pulmonaire implique un arrêt du traitement par modulateur du CFTR, une mortalité accrue, des coûts supplémentaires et des utilités spécifiques. Le taux de mortalité est alors défini pour la 1^{re} année et est constant (suivant une loi exponentielle) pour les années suivantes la transplantation, et défini à partir des données disponibles de l'Agence de Biomédecine (13). <i>Analyse en scénario : nombre de patients greffés en 2018 rapporté au nombre de patients ayant un VEMS<40% : 17,6% pour la population F/MF et 17,8% pour la population F/F</i> Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021 8/ Effets indésirables Population 6 -11 ans Les effets indésirables intégrés sont les effets indésirables apparus chez au moins 5% des patients dans le groupe Kaftrio de l'étude 102 et qui étaient associés à une augmentation d'au moins 1% par rapport au groupe contrôle (à l'exception des exacerbations pulmonaires qui sont prises en compte par ailleurs dans le modèle) sont pris en compte dans le modèle. Les différentes sources ayant permis de documenter les taux d'EI inclus dans le modèle sont présentées en complément C (cf. Tableau 16 et Tableau 17) : – Population F/MF : les données intégrées dans le modèle sont issues de l'essai clinique GALILEO pour le bras Kaftrio + MSS et de l'essai pivot d'Orkambi pour le bras MSS. – Population F/F : les données intégrées dans le modèle sont issues de l'essai clinique 109 pour le bras MSS et Orkambi + MSS, de l'étude EMBRACE pour le bras Symkevi + MSS et de l'étude AURORA 6-11 pour le bras Kaftrio + MSS. Afin de pouvoir documenter les taux d'EI pour l'intégralité des bras du modèle pour les deux sous-populations, l'industriel a fait l'hypothèse que pour le bras MSS seul	Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021 8/ Effets indésirables Population 6-11 ans Population F/MF : Les données de tolérance de l'étude GALILEO n'ont pas été utilisées pour documenter les EIs du groupe MSS seul chez les patients F/MF âgés de 6 à 11 ans alors que ces dernières étaient disponibles. Ce choix n'est pas discuté par l'industriel. L'incertitude associée à ce choix n'a pas été explorée et ainsi l'impact sur le résultat n'est pas connu. Population F/F : Les sources permettant de documenter les taux d'Eis intégrés dans les bras MSS, Kaftrio + MSS, Orkambi + MSS et Symkevi + MSS chez les patients de 6 à 11 ans sont acceptables Au total, l'industriel n'a pas fourni la part des EIs modélisés dans chaque groupe de traitement par rapport aux EIs observés. Aucune analyse en scénario n'a été modélisée. La bonne représentativité du profil de tolérance modélisé ne peut pas être garantie. Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021	Réserve mineure Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
les taux d'EI observés dans le bras placebo de l'étude 109, essai pivot d'Orkambi chez les patients F/F âgés de 6 à 11 ans, pouvaient être appliqués à tous les patients tous génotypes confondus. Les probabilités observées sur les périodes des études cliniques ont été converties en taux d'incidence annuels pour leur utilisation dans le modèle. Les EI sont présentés dans le Tableau 18 du complément C. Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021 9/ Mortalité Aucune modification par rapport à l'avis précédent (Cf. avis KAFTRIO 02/2021)	9/ Mortalité Acceptable cf. avis KAFTRIO 02/2021	
Méthodes d'estimation des courbes de survie Aucune modification par rapport à l'avis précédent (Cf. avis KAFTRIO 02/2021)	La méthode d'extrapolation est acceptable. Cf. avis KAFTRIO 02/2021	Aucune
Validation		
Vérification technique – Vérifications des bonnes entrées des données et du bon fonctionnement du modèle. Validation interne – Validation des choix structurants par un comité scientifique Validation externe Population 6-11 ans – Comparaison du niveau de VEMS atteint au bout de 5 ans de simulation chez les patients âgés de 6 ans et plus dans le bras MSS, avec les niveaux de VEMS observés au début de la simulation dans le modèle Kafrio adapté pour son indication chez les patients âgés de 12 ans et plus. – Comparaison du nombre de patients transplantés issus du modèle avec ceux observé dans l'étude de Burch et al (14) et de Martin et al. (15)	Vérification technique : Acceptable Validation interne : Acceptable Validation externe Population 6-11 ans L'industriel n'a pas présenté de validation externe suffisante. La comparaison du niveau de VEMS avec le précédent modèle de Kafrio ne constitue pas une validité externe. Seule la validité externe du nombre de patients transplantés est acceptable et conforte les résultats du modèle. Il était 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 en termes d'évolution du VEMS, du z-score du poids pour l'âge ainsi que de la mortalité.	Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021	Population F/MF et F/F 12 ans et plus : cf. avis KAFTRIO 02/2021	
Estimation de l'utilité		
Sources de données Aucune modification par rapport à l'avis précédent (Cf. avis KAFTRIO 02/2021) Valorisation des scores d'utilité Aucune modification par rapport à l'avis précédent (Cf. avis KAFTRIO 02/2021) <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. Les résultats sont disponibles dans le Tableau 33 et le Tableau 34 en complément C.</i>	Source des données Population F/MF et F/F 6 ans et plus : la réserve émise dans l'avis de KAFTRIO du 02/2021 s'applique également à ce dossier et concerne ainsi l'ensemble de la population des 6 ans et plus (cf. avis KAFTRIO 02/21). Valorisation des scores d'utilité Population F/MF et F/F 6 ans et plus : les réserves émises dans l'avis de KAFTRIO du 02/2021 s'appliquent également à ce dossier et concerne ainsi l'ensemble de la population des 6 ans et plus (cf. avis KAFTRIO 02/21). Population 6-11 ans Aucune donnée spécifique à cette population pédiatrique n'a été intégrée dans le modèle sans que cela ne soit présenté ni discuté par l'industriel. L'incertitude est explorée à partir de l'analyse coût-efficacité montrant un impact important sur le résultat pour les 2 populations : – Population F/MF : Augmentation du RDCR de Kaftrio de 14,5% par rapport aux MSS. – Population F/F : Modification de la frontière d'efficacité plaçant Symkevi sur cette dernière et augmentant ainsi le RDCR de Kaftrio par rapport à Symkevi de 28,5%. Ainsi, dans un contexte de pathologie chronique où les symptômes altèrent considérablement la qualité de vie des patients et dont l'un des objectifs des traitements est d'améliorer cette dernière, une estimation robuste des scores d'utilité est essentielle.	Réserve importante
Estimation des coûts		
Une synthèse des postes de coûts des ressources intégrés au modèle ainsi que les références utilisées est disponible en complément (Tableau 20). Les coûts sont actualisés en euro 2021. 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	Population F/MF et F/F 6 ans et plus : la réserve émise dans l'avis de KAFTRIO du 02/2021 s'applique également à ce dossier et concerne ainsi l'ensemble de la population des 6 ans et plus (cf. avis KAFTRIO 02/21). Comme mentionné dans l'avis précédent, la CEESP souligne qu'il ne s'agit pas du premier produit que détient Vertex dans la mucoviscidose, et qu'à ce jour	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
par Vertex pour ceux qui ne le sont pas encore. A ces coûts s'ajoute l'honoraire de dispensation de 1,02 €. Le Tableau 20 présent dans le complément C présente les coûts annuels d'acquisition des traitements considérés dans le modèle. Les modulateurs du CFTR considérés dans l'analyse s'administrent par voie orale. Par conséquent, aucun coût d'administration n'est considéré. Coût de suivi spécifique des modulateurs CFTR : – consultation ophtalmologique : incluse au début de la simulation pour l'ensemble des patients initiant le traitement par modulateurs CFTR. Valorisée selon le tarif du site Ameli. – bilan de la fonction hépatique : surveillance de la fonction hépatique avant l'instauration du traitement, tous les 3 mois durant la 1^{re} année puis au moins une fois par an les années suivantes. Valorisé à partir de la nomenclature des actes de biologie médicale (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. de 2015 (16) 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. Les coûts de l'étude de Chevreul et al. (2015) ont été actualisés en €2021. Toutefois, ces derniers n'étant pas stratifiés en fonction de l'atteinte de la fonction pulmonaire (VEMS), ils ont été stratifiés selon les résultats de l'étude italienne de Colombo et al. de 2013 (17) reposant sur 106 patients, âgés de 5 ans ou plus souffrant de mucoviscidose dans le centre de référence de Milan. Les postes de coûts stratifiés par niveau de sévérité tels que reportés dans cette étude ont été récupérés. Un coût moyen pondéré par poste a été calculé en fonction de la répartition de niveau de sévérité par patient. Ainsi, 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 21 du Complément C. Coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires : stratifié selon le niveau de VEMS ($\geq 70\%$, 40-70% ou $< 40\%$). Les données du registre français de la mucoviscidose ont été utilisées pour estimer le nombre annuel de cures d'antibiotiques par	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.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
patient. 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 de la mucoviscidose des patients F/F et F/MF de 6 ans et plus. En l'absence d'information permettant d'identifier les exacerbations pulmonaires, la fréquence moyenne d'exacerbations pulmonaires a été estimée à partir du registre français de la mucoviscidose en considérant que les patients pour lesquels l'évènement nécessitait une antibiothérapie constituaient un proxy de la fréquence des exacerbations pulmonaires. Le détail de la prise en charge des exacerbations pulmonaires est présenté en complément C. De façon à ne pas prendre en compte deux fois le coût des exacerbations pulmonaires, les coûts annuels de prise en charge estimés à partir de Chevreul et al. (2015) ont été ajustés en leur soustrayant le coût correspondant à la fréquence moyenne d'exacerbation pulmonaire par patient par an. Ces coûts sont présentés dans le Tableau 23, Tableau 24, Tableau 25 et Tableau 26 du Complément C. Coûts de transplantations pulmonaires : coût de la procédure, valorisée via l'ENC 2018 (GHM « transplantation pulmonaire »). Prise en compte du coût de suivi hospitalier annuel valorisé via ENC 2018 (GHM « Suivis de greffe pulmonaire »). Des coûts de suivi en ambulatoire sont considérés, sur la base d'avis d'un expert (consultations, traitements, examens biologique et radiologique), valorisés via les tarifs en vigueur (NABM, CCAM, Ameli...). Ces coûts sont présentés dans le Tableau 27 du Complément C. Événements indésirables : il est considéré que les événements indésirables sont pris en charge de manière ponctuelle via une consultation auprès d'un médecin référent. Une hospitalisation valorisée via l'ENC est toutefois comptabilisée pour les éruptions cutanées graves. Les autres EI sont valorisés au coût d'une consultation chez le spécialiste à partir des coûts disponibles sur le site Ameli de l'Assurance Maladie. Ces coûts sont présentés dans le Tableau 28 et Tableau 29 du Complément C. Coûts des aidants : Le salaire horaire moyen d'un aide-soignant a été utilisé pour calculer le coût. Le poste « assistance par un aidant professionnel » de l'étude de Chevreul et al. (2015) n'ayant pas de correspondance dans l'étude de Colombo et al. (2013), la variation du coût total de prise en charge de cette étude a été utilisée pour estimer les coûts liés aux aidants dans le modèle. Les coûts moyens pondérés entre les adultes et les enfants par niveau de VEMS sont présentés dans le Tableau 30 du Complément C.		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses en scénario : réduction des prix des traitements à l'arrivée des génériques –44% la 1^{re} année et -63% au-delà de 2 ans) ; Variation de prix de l'association Kaftrio + ivacaftor +/-20%, +/- 15% et +/-10% ; Pas de prise en compte de ces coûts des aidants. Les résultats sont disponibles dans le Tableau 33 et le Tableau 34 en complément C.</i>		
Analyse de l'incertitude		
Analyses de sensibilité sur les hypothèses du modèle : – Sur les choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation – 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 ; score d'utilité par niveau de VEMS ; décrement d'utilité lié aux exacerbations pulmonaires pourcentage de patients greffés. – Changement du seuil de VEMS ouvrant l'éligibilité à la transplantation. – Changement de l'hypothèse d'interruption de traitement et d'observance. – Absence d'incrément d'utilité lié aux domaines non respiratoires. – Sur les coûts : réduction des prix des traitements modulateurs du CFTR via l'arrivée des génériques, variation du coût d'acquisition de Kaftrio, baisse du coût des hospitalisations et des coûts liés aux médicaments dans les bras des modulateurs du CFTR et MSS, non prise en compte du coût des aidants. Le détail des analyses de sensibilité menées par l'industriel sur les choix structurants et les choix de modélisation est disponible dans le Tableau 31 en complément C. Analyse déterministe sur les paramètres : variation à partir des bornes supérieure et inférieures des IC95% disponibles ou variation arbitraire de $\pm 20\%$. – Paramètre d'efficacité : Évolution du VEMS en l'absence de traitement par modulateur du CFTR, fréquence annuelle et risque relatif des exacerbations pulmonaires, évolution du VEMS en présence de traitement par modulateur du CFTR, réduction de la dégradation du VEMS, évolution du z-score pour l'âge. – Seuil et probabilité de transplantation pulmonaire et de décès post-transplantation.	Cf. avis KAFTRIO 02/2021	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Interruption de traitement sur les périodes RCT et post-RCT. – Observance sur les périodes RCT et post-RCT. – Variation des coûts annuels de prise en charge de la maladie, des exacerbations pulmonaires, de la transplantation pulmonaire, de suivi, de la prise en charge des EI, – Utilités. Analyse probabiliste : – 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. – Distribution gamma pour le seuil de transplantation pulmonaire, et beta pour les probabilités. – 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. – Distribution gamma pour les coûts. – Distribution beta pour les utilités post-transplantation et en fonction du VEMS. Distribution normale pour les décrets et l'incrément d'utilité sous Kafrio ainsi que pour la durée des EIs. Le détail des paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes est disponible dans le Tableau 32 en complément C.		

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

Résultats de l'analyse de référence - Population F/MF						Résultats de l'analyse de référence - Population F/F					
L'analyse de référence conduit à un RDCR de 495 596 €/QALY versus MSS sur un horizon temporel de 40 ans. Soit, 7 QALY supplémentaires associés à Kafrio versus MSS sur 40 ans pour un coût supplémentaire de plus de 3,4 millions d'euros.						L'analyse de référence conduit à un RDCR de 488 520 €/QALY versus MSS sur un horizon temporel de 40 ans. Soit, 7,2 QALY supplémentaires associé à Kafrio versus MSS sur 40 ans, pour un coût supplémentaire de plus de 3,4 millions d'euros.					
Résultats						Résultats					
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
MSS	609 537	11,5	17,1	-	-	MSS	628 250	11,4	17,2	-	-
Kafrio	4 080 014	18,5	23,2	567 681	495 596						

Résultats sur les critères principaux de santé

Statut à la fin de l'horizon temporel de 40 ans pour les patients F/MF

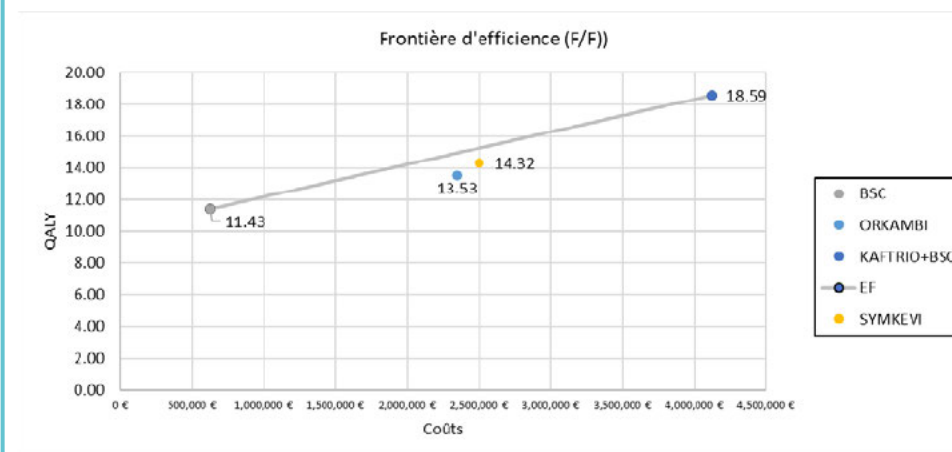
	Kaftrio + MSS	MSS seul
Patients vivants	73,4%	18,8%
Patients décédés	26,6%	81,3%
Age moyen au décès	73,7	47,4
Age médian au décès	78,9	45,8

Résultats sur les coûts – Population F/MF

	Kaftrio + MSS (€)	MSS seul (€)
Traitement		
Prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires)		
Exacerbations pulmonaires	14 798	47 407
Transplantation pulmonaire	2 479	31 216
Événements indésirables	7 908	3 723
Suivi du traitement actif	547	0
Coûts totaux (actualisés)	4 080 014	609 537

Orkambi	2 346 877	13,5	20,0	Dominance généralisée	Dominance généralisée
Symkevi	2 502 559	14,3	20,8	512 913	Dominance généralisée
Kaftrio	4 124 292	18,6	23,4	628 054	488 520

Frontière d'efficacité



Résultats sur les critères principaux de santé

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

	Kaftrio + MSS	Symkevi + MSS	Orkambi + MSS	MSS seul
Patients vivants	75,2%	49,6%	40,2%	18,9%
Patients décédés	24,8%	50,4%	59,9%	81,1%
Age moyen au décès	74,8	60,6	56,0	47,7
Age médian au décès	80,6	60,6	56,6	45,9

Résultats sur les coûts – Population F/F

	Kaftrio + MSS (€)	Symkevi + MSS (€)	Orkambi + MSS (€)	MSS seul (€)
Traitement				
Prise en charge de la ma- ladie				
(hors exacerbations pul- monaires)				
Exacerbations pulmo- naires	15 237	32 863	30 077	49 191
Transplantation pulmo- naire	2 944	12 198	18 267	31 646
Événements indésirables	5 950	2 601	3 997	3 730
Suivi du traitement actif	550	458	426	0
Coûts totaux (actualisés)	4 124 292	2 502 559	2 346 877	628 250

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Seules les analyses par sous-population faisant varier le RDCR de plus de 10% sont reprises ici.

– Population F/MF (cf. Tableau 33 en complément) :

		Coût Incrémental	Qaly incrémental	RDCR en €/QALY	%Variation
Analyse de référence		3 470 477,67 €	7,00	495 595,92	
Analyse complémentaire					
AC1a	Horizon Temporel 30 ans	2 891 921,93 €	5,04	573 388,52	15,7%

AC1c	Horizon Temporel Vie Entière	4 642 721,06 €	11,52	402 949,71	-18,7%
AC2b	Taux d'Actualisation : 0%	5 319 039,75 €	12,11	439 102,57	-11,4%
AC4b	Source de dégradation annuelle du VEMS : Caley & al	3 462 823,16 €	6,34	546 150,87	10,2%
AC6a	Taux d'observance : 70% sur l'HT	3 039 252,46 €	7,00	434 015,50	-12,4%
AC6b	Taux d'observance : 91% sur l'HT	3 944 825,39 €	7,00	563 334,37	13,7%
AC7b	Taux d'arrêt de traitement : non nul après la fin des études en ouvert	2 416 474,62 €	5,83	424 244,41	-14,4%
AC9a	Source des scores d'utilités selon le niveau du VEMS : Tappenden & Al / Bradley & Al	3 470 477,67 €	8,04	431 732,60	-12,9%
AC11a	Incrément d'utilité spécifique au traitement non appliqué	3 470 477,67 €	5,30	655 056,54	32,2%
AC12a	Variation du prix de Kaftrio/Kalydeco : -20%	2 758 917,31 €	7,00	393 982,70	-20,5%
AC12b	Variation du prix de Kaftrio/Kalydeco: -15%	2 936 807,40 €	7,00	419 386,00	-15,4%
AC12c	Variation du prix de Kaftrio/Kalydeco: -10%	3 114 697,49 €	7,00	444 789,31	-10,3%
AC13a	Considération de l'arrivée des génériques	2 163 597,72 €	7,00	308 969,05	-37,7%

– Population F/F (cf. Tableau 34 en complément) :

		Coût Incrémental	Qaly incrémental	RDCR en €/QALY	%Variation
--	--	------------------	------------------	----------------	------------

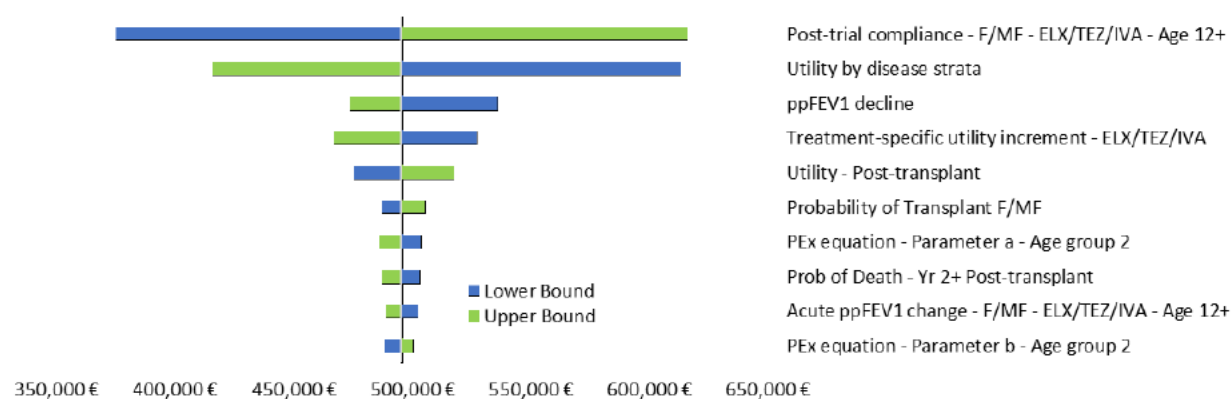
Analyse de référence		3 496 042,39 €	7,16	488 519,59	
Analyse complémentaire					
AC1a	Horizon Temporel 30 ans	2 905 274,48 €	5,16	563 324,00	15,3%
AC1c	Horizon Temporel Vie Entière	4 693 867,60 €	11,73	400 171,71	-18,1%
AC2b	Taux d'Actualisation : 0%	5 372 290,42 €	12,37	434 150,71	-11,1%
AC4b	Source de dégradation annuelle du VEMS : Caley & al	3 474 274,33 €	6,47	537 260,70	10,0%
AC6a	Taux d'observance : 70% sur l'HT	3 061 284,75 €	7,16	427 768,72	-12,4%
AC6b	Taux d'observance : 91% sur l'HT	3 974 275,78 €	7,16	555 345,55	13,7%
AC7b	Taux d'arrêt de traitement : non nul après la fin des études en ouvert	2 416 474,62 €	5,83	414 327,51	-15,2%
AC9a	Source des scores d'utilités selon le niveau du VEMS : Tappenden & Al / Bradley & Al	3 496 042,39 €	8,21	425 980,15	-12,8%
AC11a	Incrément d'utilité (bump) spécifique au traitement non appliqué	3 496 042,39 €	5,44	642 874,73	31,6%
AC12a	Variation du prix de Kaftrio/Kalydeco: - 20%	2 778 649,53 €	7,16	388 274,68	-20,5%

AC12b	Variation du prix de Kaftrio/Kalydeco: -15%	2 957 997,74 €	7,16	413 335,90	-15,4%
AC12c	Variation du prix de Kaftrio/Kalydeco: -10%	3 137 345,96 €	7,16	438 397,13	-10,3%
AC13a	Considération de l'arrivée des génériques	2 202 536,62 €	7,16	307 771,52	-37,0%

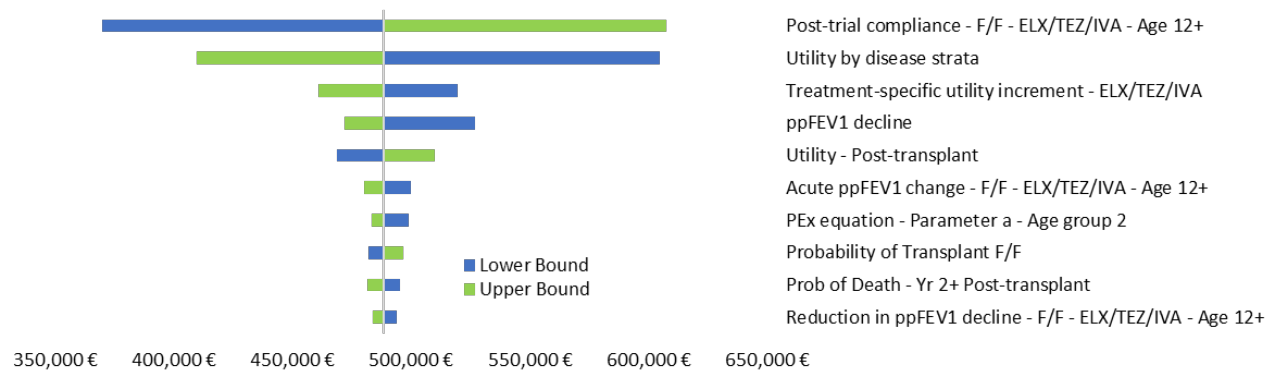
Principales variables sources d'incertitude statistique

D'après les diagrammes de Tornado de chaque sous-population, les variables ayant le plus d'influence sur le RDCR sont les valeurs des paramètres l'observance post-RCT de Kaftrio chez les patients âgés de 6 ans et plus et l'utilité par niveau de VEMS (cf. Tableau 35 et Tableau 36 en complément).

– Population F/MF - diagramme de Tornado pour les patients F/MF pour Kaftrio versus MSS seul (source : rapport technique mai 2022) :



– Population F/F - diagramme de Tornado pour les patients F/F pour Kaftrio versus MSS seul (source : rapport technique mai 2022) :



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

Pour rappel l'ensemble des réserves et la conclusion émises par la CEESP dans son avis du 9 février 2021 dans la précédente indication s'applique également à ce dossier. Cet avis détaillera uniquement les réserves spécifiques à la population 6-11 ans.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'impact budgétaire à 3 ans de l'introduction de Kaftrio dans le cadre de son extension d'indication chez les patients âgés de 6 ans et plus : – Hétérozygotes (F/MF) ; – Homozygotes (F/F) ; L'analyse d'impact budgétaire fournie porte sur les patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose et porteurs d'au moins une mutation F508del du gène CFTR, à savoir les patients F/MF, F/F, F/RF et F/Gating. Seuls les résultats associés aux populations F/MF et F/F sont reportés dans le présent avis, une ASMR II ayant été revendiquée pour ces deux populations uniquement.	Acceptable	Aucune
Perspective		
Assurance maladie obligatoire (AMO)	Conforme	Aucune
Horizon temporel		
3 ans avec une date de début au 1^{er} janvier 2022 par hypothèse de simplification Conformément au guide méthodologique, aucune actualisation des résultats n'est réalisée.	Acceptable	Aucune
Population cible		
La population d'analyse correspond aux patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose porteurs d'au moins une mutation F508del composée des sous-population : F/MF, F/F. Le calcul de la population cible se fonde sur l'évaluation de la primo-inscription par la Commission de la Transparence pour la population 12 ans et plus, ainsi que	Acceptable	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
les données du registre français de la mucoviscidose pour la population 6 ans et plus, et de l'incidence de la maladie estimée à 3,09% par an. – Population F/MF : La population cible F/MF âgée de 6 à 11 ans est estimée par le laboratoire à 289 patients en année 1, 298 patients en année 2 et 307 patients en année 3. La population cible F/MF âgée de 12 ans et plus est estimée à 1 088 patients en année 1 puis 1 122 et 1 157 pour la deuxième et troisième année. Ainsi, la population cible totale F/MF est estimée à 1 377 patients l'année 1, 1 420 patients l'année 2 et 1 464 patients l'année 3. – Population F/F : La population cible F/F âgée de 6 à 11 ans est estimée par le laboratoire à 530 patients en année 1, 546 patients en année 2 et 563 patients en année 3. La population cible F/F âgée de 12 ans et plus est estimée à 1 944 patients en année 1 puis 2 004 et 2 066 pour la deuxième et troisième année. Ainsi, la population cible totale F/F est estimée à 2 474 patients l'année 1, 2 550 patients l'année 2 et 2 629 patients l'année 3.		
Modélisation		
Dynamique de la population : cohorte incidente. Le modèle tient compte de l'évolution de la taille de la population des patients atteints de mucoviscidose d'une année à une autre. L'évolution de la population cible est prise en compte de la même manière pour les deux sous-populations représentant la population cible de Kaftrio afin de tenir compte de la dynamique de la population atteinte de mucoviscidose et âgée de 6 ans et plus.	Acceptable	Aucune
Identification des comparateurs		
Environnements comparés : • Population F/MF - Environnement sans Kaftrio : • Population 6-11 ans : <i>MSS seul</i> • Population 12 ans et plus : <i>MSS seul, Kaftrio</i> - Environnement avec Kaftrio : • Population 6-11 ans : <i>MSS seul, Kaftrio</i>	Acceptable	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve								
- Population 12 ans et plus : MSS seul, Kaftrio - Population F/F - Environnement sans Kaftrio - Population 6-11 ans : MSS seul, Orkambi, Symkevi - Population 12 ans et plus : MSS seul, Orkambi, Symkevi, Kaftrio - Environnement avec Kaftrio - Population 6-11 ans : MSS seul, Orkambi, Symkevi, Kaftrio - Population 12 ans et plus : MSS seul, Orkambi, Symkevi, Kaftrio Ainsi, le scénario SANS Kaftrio illustre la prise en charge actuelle, dans laquelle Kaftrio n'est pas disponible pour les patients âgés de 6 à 11 ans. Dans ce scénario Kaftrio est disponible chez les patients âgés de 12 ans et plus. Le scénario AVEC Kaftrio illustre les changements attendus dans la prise en charge après l'arrivée de Kaftrio chez les patients de 6 à 11 ans. L'impact budgétaire représente la différence de coût total entre ces deux scénarios.											
Méthode d'estimation de l'évolution des patients dans le modèle											
Les données d'efficacité retenues pour conduire cette analyse d'impact budgétaire sont celles retenues dans l'analyse coût-efficacité pour les populations F/MF et F/F. Les résultats cliniques sont donc repris du modèle d'efficacité, auxquels sont appliqués les coûts calculés selon la perspective assurance maladie.		Comme dans le modèle d'efficacité, les données d'efficacité intégrées dans l'AIB pour la population homozygote ne peuvent être validées en raison d'un manque de documentation concernant la comparaison indirecte.	Majeure								
Estimation des parts de marché											
Les parts de marché sont issues d'estimations internes du laboratoire. Population F/MF : Parts de marché de l'analyse de référence dans l'environnement sans Kaftrio <table border="1"> <thead> <tr> <th>Parts de marché</th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients F/MF de 6 à 11 ans</td><td></td><td></td><td></td></tr> </tbody> </table>		Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3	Patients F/MF de 6 à 11 ans				Aucune justification des parts de marché n'est présentée par l'industriel. Concernant la population 12 ans et plus, les parts de marché étant identiques à l'avis de Kaftrio de février 2020, il est supposé que la justification dans le présent avis soit la même et est donc acceptable. Concernant la population 6-11 ans en l'absence de justification il n'est pas possible d'évaluer la plausibilité de ces estimations et leur impact sur le résultat.	Réserve mineure
Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3								
Patients F/MF de 6 à 11 ans											

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM		Réserve
MSS seul	100%	100%	100%			
Kaftrio	0%	0%	0%			
Patients F/MF de 12 ans et plus						
MSS seul						
Kaftrio						
Parts de marché de l'analyse de référence dans l'environnement avec Kaftrio						
Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3			
Patients F/MF de 6 à 11 ans						
MSS seul						
Kaftrio						
Patients F/MF de 12 ans et plus						
MSS seul						
Kaftrio						
Population F/F :						
Parts de marché de l'analyse de référence dans l'environnement sans Kaftrio						
Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3			
Patients F/F de 6 à 11 ans						
MSS seul						
Orkambi						
Symkevi						
Kaftrio						

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM		Réserve
Patients F/F de 12 ans et plus						
MSS seul						
Orkambi						
Symkevi						
Kaftrio						
Parts de marché de l'analyse de référence dans l'environnement avec Kaftrio						
Parts de marché	Année 1	Année 2	Année 3			
Patients F/F de 6 à 11 ans						
MSS seul						
Orkambi						
Symkevi						
Kaftrio						
Patients F/F de 12 ans et plus						
MSS seul						
Orkambi						
Symkevi						
Kaftrio						
Coûts pris en compte						
Les postes de consommations de ressources sélectionnés dans le modèle d'impact budgétaire sont les mêmes que ceux l'analyse d'efficience. Ils sont néanmoins valorisés selon la perspective de l'assurance maladie autant que possible :				Cf. avis KAFTRIO 02/2021		
– Coût d'acquisition des traitements : valorisé selon les prix unitaires des médicaments ;						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Suivi spécifique aux modulateurs du CFTR : valorisé selon la perspective collective provenant de Chevreul et al. (2015) ; – Coût de prise en charge hors exacerbations pulmonaires : valorisé selon la perspective assurance maladie ; – Coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires : valorisé selon la perspective assurance maladie et ramené à un coût par année dans le modèle ; – Coût des événements indésirables : valorisé selon la perspective assurance maladie ; – Coût des transplantations pulmonaires (procédure et suivi) : valorisé selon la perspective assurance maladie.		
Analyses de sensibilité		
Aucune analyse de sensibilité déterministe n'a été menée. L'industriel présente trois analyses en scénario : – Une analyse portant sur le scénario avec Kaftrio chez les patients âgés de 6 à 11 ans simulant une proportion de patients traités par Kaftrio moins importante dans l'ensemble des sous-populations que celle retenue dans l'analyse principale et une absence de nouveaux patients éligibles au traitement par un modulateur du CFTR se traduisant par un nombre de patients sous <i>MSS</i> identiques dans le scénario avec Kaftrio et le scénario sans Kaftrio. – Une analyse portant sur le scénario avec Kaftrio chez les patients de 6 à 11 ans simulant une proportion de patients traités et une vitesse de pénétration sur le marché proche du maximum versus analyse principale. – Une analyse considérant un taux d'observance de 100% pour tous les traitements actifs et des taux d'arrêts de traitement nuls pour tous les traitements actifs. La synthèse des choix méthodologiques proposés dans l'AIB de Kaftrio est disponible dans le complément D (cf. Tableau 37).	Cf. avis KAFTRIO 02/2021	

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

Résultats de l'analyse de référence - Population F/MF

L'industriel présente une population cible F/MF totale (âgée de 6 ans et plus) de 1 377 patients prévalents en année 1, augmentant à 1 464 patients en année 3. La population rejointe associée est estimée à [REDACTED] patients en année 1 et augmente tous les ans pour atteindre [REDACTED] patients en année 3.

Effectifs de la population des patients hétérozygotes sur 3 ans – population F/MF

	Scénario SANS Kaftrio			Scénario AVEC Kaftrio		
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
Chez les patients F/MF âgés de 6 à 11 ans						
Kaftrio						
MSS						
Chez les patients F/MF âgés de 12 ans et plus						
Kaftrio						
MSS						
Chez les patients F/MF âgés de 6 ans et plus						
Kaftrio						
MSS						
Total	1377	1420	1464	1377	1420	1464

Impact budgétaire

L'impact budgétaire cumulé sur 3 ans relatif à l'introduction de Kaftrio chez les patients F/MF âgés de 6 à 11 ans est de [REDACTED] € pour le traitement par Kaftrio de [REDACTED] patients hétérozygotes supplémentaires âgés de 6 – 11 ans augmentant ainsi la population rejointe de Kaftrio chez les 6 ans et plus à [REDACTED] patients en année 3. L'impact budgétaire de cette extension d'indication chez les patients de 12 ans et plus est nul.

Résultats de l'analyse de référence - Population F/F

L'industriel présente une population cible F/F totale (âgée de 6 ans et plus) de 2 474 patients prévalents en année 1, augmentant à 2 629 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.

Effectifs de la population des patients homozygotes sur 3 ans – population F/F

	Scénario SANS Kaftrio			Scénario AVEC Kaftrio		
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
Chez les patients F/F âgés de 6 à 11 ans						
Kaf trio						
Symkevi						
Orkambi						
MSS						
Chez les patients F/F âgés de 12 ans et plus						
Kaftrio						
Symkevi						
Orkambi						
MSS						
Chez les patients F/F âgés de 6 ans et plus						
Kaftrio						
Symkevi						
Orkambi						
MSS						

Impacts budgétaires relatif à l'introduction de Kaftrio chez les patients âgés de 6 ans et plus sur le marché – population F/MF

Poste de coûts (€)	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Traitement				
Prise en charge de la maladie (hors exacerbation pulmonaire)				
Exacerbations pulmonaires	-392 079	-404 289	-416 499	-1 212 868
Événements indésirables	27 431	28 285	29 139	84 856
Suivi du traitement actif	14 204	14 646	15 088	43 938
Transplantation pulmonaire	-2 675	-2 759	-2 842	-8 276
TOTAL				

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 FM/F passant ainsi de [] € à [] soit une diminution de 15% par rapport à l'analyse de référence.
- « Cinétique de pénétration de Kaftrio maximum » : Ce scénario induit un changement de l'impact budgétaire à 3 ans dans la population FM/F passant ainsi de [] € à [] soit une augmentation de 3% par rapport à l'analyse de référence.
- « Taux d'observance de 100% et aucun arrêt de traitement » : Ce scénario induit un changement de l'impact budgétaire à 3 ans dans la population FM/F passant ainsi de [] € à [] soit une augmentation de 22% par rapport à l'analyse de référence.

Total

Impact budgétaire

L'impact budgétaire cumulé sur 3 ans relatif à l'introduction de Kaftrio chez les patients F/F âgés de 6 à 11 ans est de [] pour le traitement par Kaftrio de [] patients homozygotes supplémentaires âgés de 6-11 ans augmentant ainsi la population rejointe de Kaftrio chez les 6 ans et plus à [] patients en année 3. L'impact budgétaire de cette extension d'indication chez les patients de 12 ans et plus est nul.

Impacts budgétaires relatif à l'introduction de Kaftrio chez les patients âgés de 6 ans et plus sur le marché - population F/F

Poste de coûts (€)	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Traitement				
Prise en charge de la maladie (hors exacerbation pulmonaire)				
Exacerbations pulmonaires	-291 967	-312 035	-321 750	-925 752
Événements indésirables	21 621	23 713	24 452	69 786
Suivi du traitement actif	2 664	2 568	2 647	7 879
Transplantation pulmonaire	-619	-478	-493	-1 590
TOTAL				

Analyses en scénario

- « Cinétique de pénétration de Kaftrio moins rapide » : Ce scénario induit un changement de l'impact budgétaire à 3 ans dans la population F/F passant ainsi de [] € à [] soit une diminution de [] par rapport à l'analyse de référence.

- « Cinétique de pénétration de Kaftrio maximum » : Ce scénario induit un changement de l'impact budgétaire à 3 ans dans la population F/F passant ainsi de [REDACTED] à [REDACTED] €, soit une augmentation de 1,6% par rapport à l'analyse de référence.
- « Taux d'observance de 100% et aucun arrêt de traitement » : Ce scénario induit un changement de l'impact budgétaire à 3 ans dans la population F/F passant ainsi de [REDACTED] à [REDACTED] soit une augmentation de 9% par rapport à l'analyse de référence.

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

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 à l'inclusion des patients utilisées pour construire les cohortes des sous-populations d'analyse dans le modèle (source : rapport technique mai 2022)

Caractéristiques	F/MF			F/F		
Catégorie d'âge	6-11 ans	12 ans et plus	6 ans et plus	6-11 ans	12 ans et plus	6 ans et plus
Age (années), moyenne	9,2	26,1	22,7	9,1	25,9	22,9
Femmes, %	58,0	48,8	50,6	56,9	49,2	50,8
VEMS moyen, %	89,6	61,9	67,5	89,5	60,4	66,5
Z-score du poids pour l'âge, moyenne	-0,26	-0,38	-0,36	-0,14	-0,43	-0,37
Source (étude clinique)	VX18-445-106 (AURORA 6-11) VX19-445-116 (GALILEO) VX17-445-102 (AURORA F/MF)			VX12-809-103/ VX-809-104 (TRAFFIC/ TRANSPORT) VX14-661-106(EVOLVE) Etude VX13-809-011B VX14-809-109 VX18-445-106 (AURORA 6-11), VX15-661-113 (ENTRUST), VX15-661-115 (EMBRACE)		

Tableau 6 : Caractéristiques des deux sous-populations (patients âgés de 6 ans et plus) dans le registre français de la mucoviscidose (source : rapport technique mai 2022)

	F/MF	F/F
Taille de la sous population	1218	2154
Age en années Moyenne (ET)	22,2 (11,1)	22,0 (10,5)
Femmes (%)	46,6%	46,7%
VEMS moyen (ET)	76,9 (25,9)	79,6 (24,5)

IMC, kg/m2	19,3 (3,2)	19,4 (3,2)
Moyenne (ET)		
Z-score du poids pour l'âge	-0,3 (1,6)	-0,2 (1,5)
Moyenne (ET)		

4.1.1.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 1 Structure du modèle (source : rapport technique mai 2022)

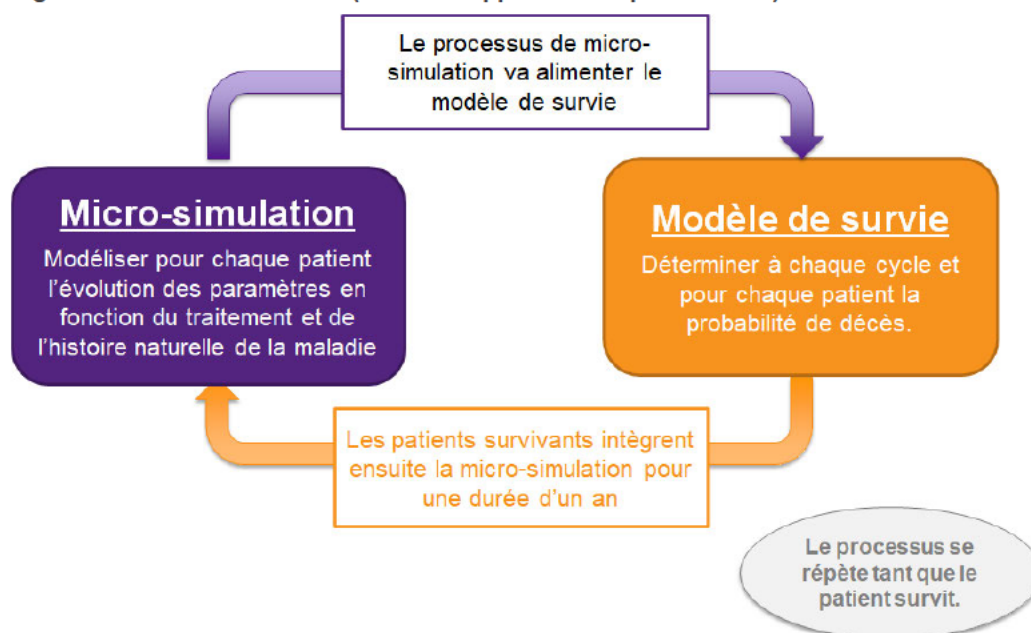
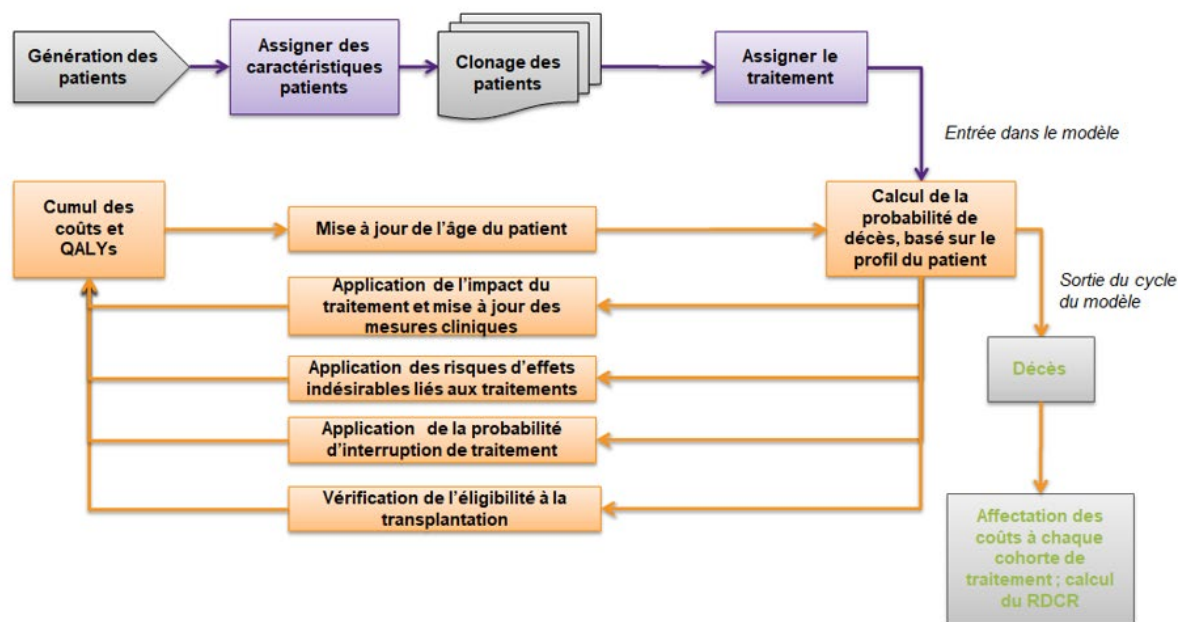


Figure 2 Diagramme du modèle (source : rapport technique mai 2022)



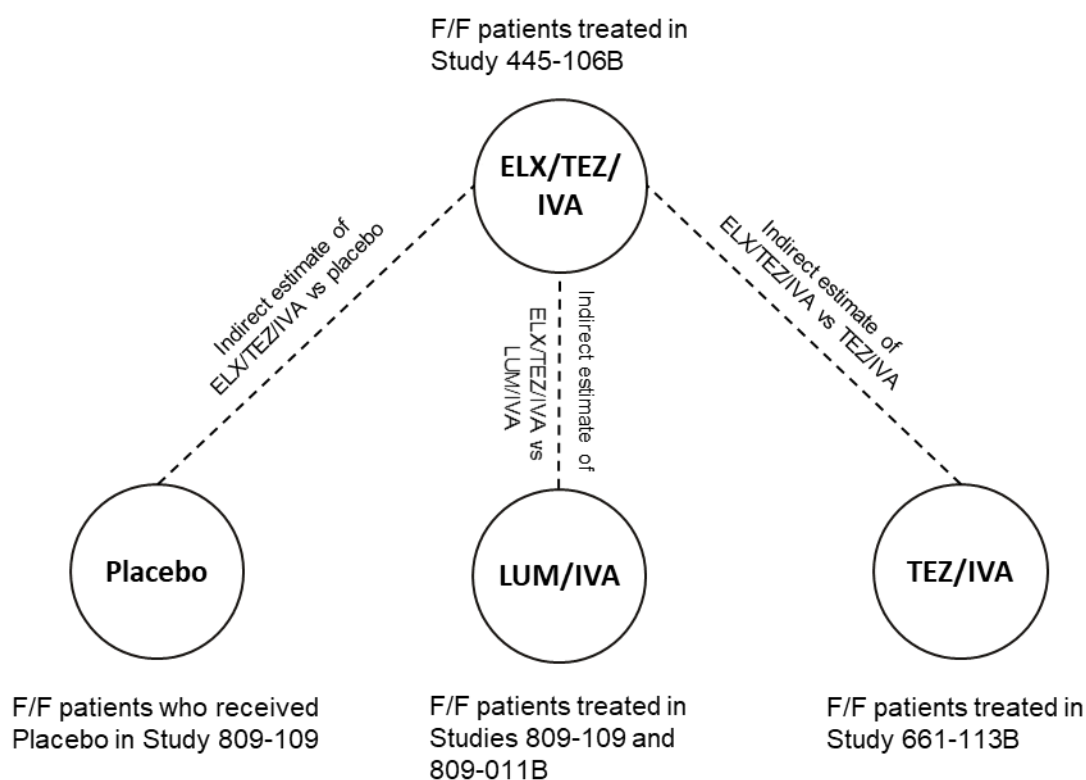
4.1.1.3. Intégration des données cliniques dans le modèle

Comparaison indirecte (population homozygote F/F 6-11 ans)

La comparaison indirecte des traitements a été menée pour comparer l'efficacité de Kaftrio sur 24 semaines aux comparateurs pertinents chez les patients F/F âgés de 6 à 11 ans. Les comparaisons ajustées ont été menées selon l'approche de modèles mixtes à mesures répétées.

Le réseau est présenté ci-dessous.

Figure 3 : Réseau du modèle mixte à mesures répétées pour la population F/F (rapport industriel mai 2022)



Note : Les ITCs de ELX/TEZ/IVA vs. LUM/IVA, TEZ/IVA, et placebo ont été réalisées en utilisant une approche méta-analytique à MMRSE
 Abréviations : ELX/TEZ/IVA = elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor; LUM/IVA = lumacaftor/ivacaftor; MMRM = mixed model repeated measures;
 PBO = placebo; TEZ/IVA = tezacaftor/ivacaftor.

Les principaux résultats utilisés dans le modèle sont rapportés dans le tableau suivant.

Tableau 7. Résultats de la comparaison indirecte des traitements Kaftrio vs Placebo, Orkambi et Symkevi chez les patients âgés de 6 à 11 ans, analyse principale (source : rapport technique mai 2022)

Critère	Kaftrio VX18-445-106 AURORA (N=29) 6-11	Orkambi VX14-809-109 & VX13-809-011B (N=160)	Symkevi VX15-661-113 ENTRUST (N=61)	Placebo VX14-809-109 (N=101)
Variation absolue du VEMS pendant les 24 semaines de traitement.				
Moyenne des moindres carrés au sein du groupe (IC95) Valeur p	11,7 (8,4 ; 15,1) < 0,0001	0,2 (-1,0 ; 1,4) 0,6906	1,8 (-0,2 ; 3,7) 0,0724	-2,1 (-3,6 ; -0,6) 0,0059
Moyenne des moindres carrés entre les différents groupes (IC95) (Kaftrio - comparateur) Valeur p		11,5 (7,9 ; 15,1) < 0,0001	10,0 (6,0 ; 13,9) < 0,0001	13,9 (10,2 ; 17,6) < 0,0001
Moyenne des moindres carrés du placebo avec différences ajustées (IC95) (comparateur- placebo) Valeur p	13,9 (10,2 ; 17,6) < 0,0001	2,4 (0,4 ; 4,3) 0,0165	3,9 (1,4 ; 6,4) 0,0020	
Variation absolue de l'ICP pendant les 24 semaines de traitement.				
Moyenne des moindres carrés au sein du groupe (IC95) Valeur p	-2,00 (-2,68 ; -1,33) <0,0001	-1,11 (-1,35 ; -0,88) <0,0001	-0,38 (-0,87 ; 0,10) 0,1222	-0,05 (-0,31 ; 0,22) 0,7293
Moyenne des moindres carrés entre les différents groupes (IC95) (Kaftrio - comparateur) Valeur p		-0,89 (-1,60 ; -0,18) 0,0148	-1,54 (-2,42 ; -0,66) 0,0007	-1,96 (-2,68 ; -1,23) <0,0001
Moyenne des moindres carrés du placebo avec différences ajustées (IC95)	-1,96 (-2,68 ; -1,23) <0,0001	-1,07 (-1,42 ; -0,71) <0,0001	-0,42 (-1,00 ; 0,15) 0,1494	

(comparateur- placebo) Valeur p				
Variation absolue du z-score du poids par rapport à l'âge pendant les 24 semaines de traitement.				
Moyenne des moindres carrés au sein du groupe (IC95) Valeur p	0,28 (0,18 ; 0,39) <0,0001	0,09 (0,05 ; 0,12) <0,0001	0,00 (-0,06 ; 0,06) 0,9309	0,02 (-0,02 ; 0,07) 0,2886
Moyenne des moindres carrés entre les différents groupes (IC95) (Kaftrio - comparateur) Valeur p		0,20 (0,08 ; 0,31) 0,0006	0,28 (0,16 ; 0,40) < 0,0001	0,26 (0,14 ; 0,37) < 0,0001
Moyenne des moindres carrés du placebo avec différences ajustées (IC95) (comparateur- placebo) Valeur p	0,26 (0,14 ; 0,37) < 0,0001	0,06 (0,01 ; 0,12) 0,0331	-0,02 (-0,10 ; 0,05) 0,5610	
Variation absolue du z-score de l'IMC par rapport à l'âge pendant les 24 semaines de traitement.				
Moyenne des moindres carrés au sein du groupe (IC95) Valeur p	0,40 (0,25 ; 0,55) <0,0001	0,10 (0,05 ; 0,16) <0,0001	-0,02 (-0,10 ; 0,06) 0,6755	0,05 (-0,02 ; 0,11) 0,1574
Moyenne des moindres carrés entre les différents groupes (IC95) (Kaftrio - comparateur) Valeur p		0,29 (0,13 ; 0,46) 0,0004	0,42 (0,24 ; 0,59) <0,0001	0,35 (0,19 ; 0,52) <0,0001
Moyenne des moindres carrés du placebo avec différences ajustées (IC95) (comparateur- placebo) Valeur p	0,35 (0,19 ; 0,52) <0,0001	0,06 (-0,02 ; 0,14) 0,1562	-0,06 (-0,17 ; 0,04) 0,2330	
Variation absolue par rapport au niveau de référence des scores CFQ-R RD pendant les 24 semaines de traitement.				
Moyenne des moindres carrés au sein du groupe	7,8 (4,3 ; 11,3) <0,0001	4,6 (3,1 ; 6,1) <0,0001	5,3 (3,1 ; 7,6) <0,0001	2,6 (0,6 ; 4,6) 0,0101

(IC95) Valeur p				
Moyenne des moindres carrés entre les différents groupes (IC95) (Kaftrio - comparateur) Valeur p		3,2 (-0,6 ; 7,0) 0,0969	2,5 (-1,7 ; 6,6) 0,2412	5,2 (1,2 ; 9,2) 0,0108
Moyenne des moindres carrés du placebo avec différences ajustées (IC95) (comparateur- placebo) Valeur p	5,2 (1,2 ; 9,2) 0,0108	2,0 (-0,5 ; 4,5) 0,1122	2,7 (-0,2 ; 5,7) 0,0697	

Z-score du poids pour l'âge

Tableau 8. Données d'entrée de l'efficacité des modulateurs du CFTR sur z-score du poids pour l'âge dans la population F/MF l'âge (source : rapport technique mai 2022)

Traitement	Incrément du z-score du poids pour l'âge ajusté sur le placebo appliqué dans le modèle	Source
MSS seul		
Patients âgés de 6 à 11 ans	Non applicable	Non applicable
Patients âgés de 12 ans et plus		
Kaftrio+MSS		
Patients âgés de 6 à 11 ans	+0,23 sur 24 semaines	Etude VX19-445-116 (GALILEO)
Patients âgés de 12 ans et plus	+0,30 sur 24 semaines	Etude VX17-445-102 (AURORA F/MF)

Tableau 9. Données d'entrée de l'efficacité des modulateurs du CFTR sur z-score du poids pour l'âge dans la population F/F (source : rapport technique mai 2022)

Traitement	Incrément du z-score du poids pour l'âge ajusté sur le placebo appliqué dans le modèle	Source
MSS seul		
Patients âgés de 6 à 11 ans	Non applicable	-
Patients âgés de 12 ans et plus		
Orkambi +MSS		
Patients âgés de 6 à 11 ans	+0,06 sur 24 semaines	

Patients âgés de 12 ans et plus	+0,06 sur 24 semaines	Cf. Tableau 24 et Annexe 7
Symkevi +MSS		
Patients âgés de 6 à 11 ans	Pas de variation sur 24 semaines	Cf. Tableau 24 et Annexe 7
Patients âgés de 12 ans et plus	Pas de variation sur 24 semaines	Etude VX14-661-106 (EVOLVE)
Kaftrio+MSS		
Patients âgés de 6 à 11 ans	+0,26 sur 24 semaines	Cf. Tableau 24 et Annexe 7
Patients âgés de 12 ans et plus	+0,41 sur 24 semaines	Cf. Tableau 27 et Annexe 8

Prévalence et incidence du diabète

Tableau 10. Prévalence du diabète par tranche d'âge observée dans le registre français de la mucoviscidose chez la population F/MF âgée de 6 ans et plus et la population F/F âgée de 6 ans et plus (source : rapport technique mai 2022)

Tranche d'âge (années)	Prévalence du diabète	
	F/MF	F/F
6-11	4,3 %	2,6 %
12-14	12,1 %	9,1 %
15-19	12,7 %	15,1 %
20-24	22,4 %	27,4 %
25-29	25,0 %	30,9 %
30-34	37,2 %	34,6 %
35-39	35,6 %	41,1 %
40-100	43,7 %	52,0 %
Total	20,4 %	22,3 %

Tableau 11. Données d'entrée de l'incidence du diabète par tranche d'âge et sexe (Source : données UK)

Age (années)	Hommes	Femmes
0 – 9	0,8%	1,6%
10 – 19	3,9%	6,0%
20 – 29	4,9%	7,1%
30 – 39	6,5%	7,2%
≥40	5,1%	2,9%

Arrêts de traitement

Tableau 12. Arrêts de traitement des patients traités par modulateur du CFTR dans la population F/MF (source : rapport technique mai 2022)

Traitement	Taux annuel d'arrêt du traitement par patient-année et durée	Source
MSS seul		
Période RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	Non applicable	-
Patients âgés de 12 ans et plus		
Période Post-RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	Non applicable	-
Patients âgés de 12 ans et plus		
Kaftrio+MSS		
Période RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	0,036 sur 24 semaines	Etude VX19-445-116 (GALILEO)
Patients âgés de 12 ans et plus	0,033 sur 24 semaines	Etude VX17-445-102 (AURORA F/MF)
Période Post-RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	0,000	Etude VX19-445-107 (AURORA 6-11 OLS)
Patients âgés de 12 ans et plus	0,047 sur 96 semaines	Etude VX17-445-105 (AURORA OLS)

Tableau 13. Arrêts de traitement des patients traités par modulateur du CFTR dans la population F/F (source : rapport technique mai 2022)

Traitement	Taux annuel d'arrêt du traitement par patient-année et durée	Source
MSS seul		
Période RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	Non applicable	-
Patients âgés de 12 ans et plus		
Période Post-RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	Non applicable	-
Patients âgés de 12 ans et plus		
Orkambi +MSS		
Période RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	0,130 sur 24 semaines	Etude VX14-809-109
Patients âgés de 12 ans et plus	0,152 sur 24 semaines	Etudes VX12-809-103/ VX12-809-104 (TRAFFIC/TRANSPORT)
Période Post-RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	0,047 sur 96 semaines	Etude VX15-809-110

Patients âgés de 12 ans et plus	0,140 sur 72 semaines	Etude VX12-809-105 (PROGRESS)
Symkevi +MSS		
Période RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	0,121 sur 8 semaines	Etude VX16-661-115 (EMBRACE)
Patients âgés de 12 ans et plus	0,143 sur 24 semaines	Etude VX14-661-106 (EVOLVE)
Période Post-RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	0,034 sur 96 semaines	Etude VX16-661-116
Patients âgés de 12 ans et plus	0,069 sur 96 semaines	Etude VX14-661-110 (EXTEND)
Kaftrio+MSS		
Période RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	0,067 sur 24 semaines	Etude VX18-445-106 (AURORA 6-11)
Patients âgés de 12 ans et plus	0,025 sur 24 semaines	Etude VX18-445-109 (KEPLER)
Période Post-RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	0,000	Etude VX19-445-107 (AURORA 6-11 OLS)
Patients âgés de 12 ans et plus	0,047 sur 24 semaines	Etude VX17-445-105 (AURORA OLS)

Observance

Tableau 14. Taux d'observance retenus dans l'analyse principale pour la population F/MF (source : rapport technique mai 2022)

Traitement	Taux d'observance et durée	Source
MSS seul		
Période RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	Non applicable	-
Patients âgés de 12 ans et plus		
Période Post-RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	Non applicable	-
Patients âgés de 12 ans et plus		
Kaftrio+MSS		
Période RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	99,4% sur 24 semaines	Etude VX19-445-116 (GALILEO)
Patients âgés de 12 ans et plus	98,8% sur 24 semaines	Etude VX17-445-102 (AURORA F/MF)
Période Post-RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	80,0%	Suthoff et al, 2016

Patients âgés de 12 ans et plus	80,0%	Suthoff et al, 2016
---------------------------------	-------	---------------------

Tableau 15. Taux d'observance retenus dans l'analyse principale pour la population F/F (source : rapport technique mai 2022)

Traitement	Taux d'observance et durée	Source
MSS seul		
Période RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	Non applicable	-
Patients âgés de 12 ans et plus		
Période Post-RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	Non applicable	-
Patients âgés de 12 ans et plus		
Orkambi +MSS		
Période RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	97,9% sur 24 semaines	Etude VX14-809-109
Patients âgés de 12 ans et plus	96,5% sur 24 semaines	Etudes VX12-809-103/ VX12-809-104 (TRAFFIC/TRANSPORT)
Période Post-RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	80,0%	Suthoff et al, 2016
Patients âgés de 12 ans et plus	80,0%	Suthoff et al, 2016
Symkevi +MSS		
Période RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	100,0% sur 24 semaines	Etude VX16-661-115 (EMBRACE)
Patients âgés de 12 ans et plus	99,8% sur 24 semaines	Etude VX14-661-106 (EVOLVE)
Période Post-RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	80,0%	Suthoff et al, 2016
Patients âgés de 12 ans et plus	80,0%	Suthoff et al, 2016
Kaftrio+MSS		
Période RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	100,0% sur 24 semaines	Etude VX18-445-106 (AURORA 6-11)
Patients âgés de 12 ans et plus	99,7% sur 24 semaines	Etude VX17-445-102 (AURORA F/MF)

Période Post-RCT		
Patients âgés de 6 à 11 ans	80,0%	Suthoff et al, 2016
Patients âgés de 12 ans et plus	80,0%	Suthoff et al, 2016

Événements indésirables

Tableau 16. Sources des EI intégrés dans le modèle dans la population F/MF (source : rapport technique mai 2022)

Traitement	Source des taux d'EI intégrés dans le modèle
MSS seul	
Patients âgés de 6 à 11 ans	Bras MSS de l'étude VX14-809-109
Patients âgés de 12 ans et plus	Bras MSS de l'étude VX17-445-102 (AURORA F/MF)
Kaftrio+MSS	
Patients âgés de 6 à 11 ans	Etude VX19-445-116 (GALILEO)
Patients âgés de 12 ans et plus	Etude VX17-445-102 (AURORA F/MF)

Tableau 17. Sources des EI intégrés dans le modèle dans la population F/F (source : rapport technique mai 2022)

Traitement	Source des taux d'EI intégrés dans le modèle
MSS seul	
Patients âgés de 6 à 11 ans	Bras MSS de l'étude VX14-809-109
Patients âgés de 12 ans et plus	Bras MSS de l'étude VX17-445-102 (AURORA F/MF)
Orkambi +MSS	
Patients âgés de 6 à 11 ans	Etude VX14-809-109
Patients âgés de 12 ans et plus	Etudes VX12-809-103/ VX12-809-104 (TRAFFIC/TRANSPORT)
Symkevi +MSS	
Patients âgés de 6 à 11 ans	Etude VX16-661-115 (EMBRACE)
Patients âgés de 12 ans et plus	Etude VX14-661-106 (EVOLVE)
Kaftrio+MSS	
Patients âgés de 6 à 11 ans	VX18-445-106 (AURORA 6-11)
Patients âgés de 12 ans et plus	VX18-445-109 (KEPLER)

Tableau 18. Données d'entrée des taux annuel d'incidence des EI par traitement et par sous-population (source : rapport technique mai 2022)

EI	Population F/F				Population F/MF	
	MSS seul	Orkambi	Symkevi	Kaftrio	MSS seul	Kaftrio
Patients âgés de 6 à 11 ans						
Céphalée	0,202	0,292	1,042	0,602	0,202	0,773

Infection des respiratoires supérieures	0,226	0,292	0,245	0,395	0,226	0,111
Douleur abdominale	0,226	0,221	0,372	0,280	0,226	0,189
Diarrhée	0,088	0,130	0,245	0,243	0,088	0,149
Eruptions cutanées (Rash)	0,022	0,130	0,121	0,280	0,022	0,228
Augmentation des ALAT	0,202	0,175	0,121	0,243	0,202	0,189
Congestion nasale	0,179	0,391	0,372	0,356	0,179	0,111
Augmentation de la créatine kinase sanguine	0,000	0,000	0,245	0,067	0,000	0,036
Augmentation des ASAT	0,156	0,130	0,000	0,067	0,156	0,111
Rhinorrhée	0,110	0,221	0,372	0,280	0,110	0,269
Rhinite	0,110	0,130	0,000	0,000	0,110	0,111
Grippe	0,133	0,086	0,000	0,243	0,133	0,000
Sinusite	0,088	0,042	0,000	0,033	0,088	0,000
Augmentation de la bilirubine	0,000	0,000	0,000	0,033	0,000	0,000
Patients âgés de 12 ans et plus						
Céphalée	0,350	0,371	0,418	0,734	0,350	0,412
Infection des respiratoires supérieures	0,288	0,229	0,061	0,237	0,288	0,374
Douleur abdominale	0,203	0,203	0,208	0,102	0,203	0,336
Diarrhée	0,156	0,282	0,152	0,209	0,156	0,299
Eruptions cutanées (Rash)	0,111	0,152	0,035	0,182	0,111	0,238
Augmentation des ALAT	0,077	0,000	0,070	0,155	0,077	0,226
Congestion nasale	0,168	0,146	0,097	0,155	0,168	0,214
Augmentation de la créatine kinase sanguine	0,099	0,165	0,009	0,102	0,099	0,214
Augmentation des ASAT	0,044	0,000	0,061	0,128	0,044	0,214
Rhinorrhée	0,066	0,127	0,070	0,076	0,066	0,190
Rhinite	0,122	0,096	0,088	0,102	0,122	0,167
Grippe	0,033	0,115	0,000	0,076	0,033	0,156
Sinusite	0,088	0,096	0,000	0,050	0,088	0,121
Augmentation de la bilirubine	0,022	0,000	0,017	0,025	0,022	0,110

4.1.2. Mesure et valorisation des coûts

4.1.2.1. Coûts pris en compte

Tableau 19. Références pour l'estimation des coûts (source : rapport technique mai 2022)

Ressource	Référence	Coûts publiés
Coût de traitement		
Acquisition	Prix public TTC (avec honoraires de dispensation) Base des médicaments et informations tarifaires (BdM_IT)	Euros 2021
Coût de prise en charge des patients		
Coût de suivi des traitements actifs	Consultations médicales AM Examens biologiques NABM Méthode des APE appliquée dans ce dossier comme recommandé dans le nouveau guide méthodologique de la CEESP	Euros 2021
Coût de prise en charge de la maladie	Chevreur et al. 2015 Colombo et al. 2013 Registre français de la mucoviscidose Méthode des APE appliquée dans ce dossier comme recommandé dans le nouveau guide méthodologique de la CEESP	Euros 2012
Coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires		
Coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires	Part de la prise en charge à domicile et à l'hôpital : Registre français de la mucoviscidose 2018 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 2018 GHM « Infections et inflammations respiratoires, âge inférieur à 18 ans » (04M061, 04M062, 04M063, 04M064, 04M06T) ENC 2018	Euros 2018
Coût de prise en charge des transplantations pulmonaires		
Coût de prise en charge des transplantations pulmonaires	Coût de la procédure de transplantation : GHM « Transplantations pulmonaires » (27C041, 27C042, 27C043, et 27C044) ENC 2018 Coûts engendrés post-procédure Coûts des séjours hospitaliers = GHM « Suivis de greffe pulmonaire » (GHM 04M211, 04M212, 04M213 et 04M214) ENC 2018 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	Euros 2018
Coût de prise en charge des événements indésirables		

Coût de la prise en charge des événements indésirables	Etudes cliniques Pour l'ensembles des EIs : Consultations médicales AM Pour les éruptions cutanées : GHM « Autres affections dermatologiques » (09M071, 09M072, 09M073, 09M074) ENC 2018 pour les EIs de grade 3 à 4 et consultations médicales pour les EIs de grade 1 à 2	Euros 2018
Coûts liés aux aidants		
Coûts liés aux aidants	Chevreul et al. 2015 Colombo et al. 2013	Euros 2012

4.1.2.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₁.

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 20. Coûts annuels d'acquisition des traitements (source : rapport technique mai 2022)

Traitement	Posologie	Prix PPTTC (€), avec honoraires de dispensa- ...	Coût annuel d'acquisition
Kaftrio	Matin : 2 comprimés de Kaftrio	Boîte de 56 comprimés : 10 159,29 €	= (10 159,29 €/(56/2)*365,25)+ (5 749,28 €/(28/1)*365,25) =207 521,61 €
	Soir : 1 comprimé de Kalydeco	Boîte de 28 comprimés : 5 749,28 €	
Symkevi	Matin : 1 comprimé de Symkevi	Boîte de 28 comprimés : 4 533,80 €	= (4 533,80 €/(28/1)*365,25)+ (5 749,28 €/(28/1)*365,25) =134 139,11 €
	Soir : 1 comprimé de Kalydeco	Boîte de 28 comprimés : 5 749,28 €	
Orkambi	2 comprimés de Orkambi matin et 2 comprimés de Orkambi soir	Boîte de 112 comprimés : 10 184, 26 €	= (10 184, 26 €/(112/4)*365,25) =132 850,03 €

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 21. Coûts de Chevreul et al. 2015 actualisés à 2021 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 mai 2022)

Poste	VEMS ≥ 70%	VEMS 40-70%	VEMS < 40%
Hospitalisation	1 912 €	4 970 €	11 247 €
Médicaments	4 835 €	7 031 €	9 858 €
Ambulatoire	3 726 €	4 474 €	5 814 €
Consultations + Analyses	2 777 €	3 641 €	4 034 €
Dispositifs médicaux	921 €	790 €	1 711 €
Transport	28 €	44 €	69 €

Total (enfant)	10 472,82 €	16 475,40 €	26 919,05 €
----------------	-------------	-------------	-------------

Tableau 22. Coûts de Chevreul et al. 2015 actualisés à 2021 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 mai 2022)

Poste	VEMS ≥ 70%	VEMS 40-70%	VEMS < 40%
Hospitalisation	6 371 €	16 561 €	37 473 €
Médicaments	7 006 €	10 188 €	14 285 €
Ambulatoire	3 960 €	4 690 €	6 222 €
Consultations + Analyses	2 827 €	3 706 €	4 107 €
Dispositifs médicaux	1 116 €	957 €	2 073 €
Transport	17 €	27 €	41 €
Total (adulte)	17 337,06 €	31 438,21 €	57 979,52 €

Coût de prise en charge des exacerbations pulmonaires

Les recommandations du PNDS (18) préconisent une durée d'antibiothérapie de 14 jours en cas d'exacerbations pulmonaires, peu importe que ce traitement soit reçu en ville ou à l'hôpital. Les exacerbations pulmonaires prises en charge à domicile étant associées à une antibiothérapie IV, elles requièrent la mise en place d'une chambre implantable. La posologie des antibiothérapies IV administrés dépend du poids du patient ainsi, un poids pondéré moyen des patients âgé de 6 ans et plus a été calculé à partir des données du registre de la mucoviscidose (26,35 kg pour les 6-11 ans et 54,6 kg pour les patients de 12 ans et plus) soit un poids moyen pondéré de 49,1 kg. En ce qui concerne la prise en charge à l'hôpital, le coût de prise en charge hospitalière est une moyenne pondérée des coûts rapportés dans l'ENC 2018 des GHM correspondants pour les patients adultes et pour les patients enfants.

Tableau 23. Coût annuel des exacerbations pulmonaires dans la population F/MF (source : rapport technique mai 2022)

Paramètres	VEMS ≥70%	VEMS 40-70%	VEMS <40%	Total
Part des exacerbations pulmonaires avec hospitalisation	25,50%	29,09%	36,20%	29,87%
Coût d'hospitalisation pour une exacerbation pulmonaire				
Adultes	5 281,17 €			
Enfants	4 181,48 €			
Part des exacerbations pulmonaires traitées à domicile avec antibiothérapie IV	74,50%	70,91%	63,80%	70,13%
Durée du traitement antibiotique IV (nombre de jours)	14			
Coût journalier du traitement antibiotique (incluant coût d'administration et sans la chambre implantable)	126,29 €			
Coût de prise en charge moyen d'une EP				
Adultes	2 681,53 €	2 807,91 €	3 057,69 €	2 835,32 €

Enfants	2 401,16 €	2 487,98 €	2 659,58 €	2 506,81 €
Ajout coût chambre implantable (déjà actualisé)	17,84 €			
Nombre de cures par patient par an	0,64			
Coût des exacerbations pulmonaires par patient par an				
Adultes	1 729,13 €	1 810,62 €	1 971,69 €	1 828,30 €
Enfants	1 548,34 €	1 604,32 €	1 714,97 €	1 616,47 €

Tableau 24. Coût annuel des exacerbations pulmonaires dans la population F/F (source : rapport technique mai 2022)

Paramètres	VEMS ≥70%	VEMS 40-70%	VEMS <40%	Total
Part des exacerbations pulmonaires avec hospitalisation	24,80%	24,30%	22,49%	24,06%
Coût d'hospitalisation pour une exacerbation pulmonaire				
Adultes	5 281,17 €			
Enfants	4 181,48 €			
Part des exacerbations pulmonaires traitées à domicile avec antibiothérapie IV	75,20%	75,70%	77,51%	75,94%
Durée du traitement antibiotique IV (nombre de jours)	14			
Coût journalier du traitement antibiotique (incluant coût d'administration et sans la chambre implantable)	126,29 €			
Coût de prise en charge moyen d'une EP				
Adultes	2 657,12 €	2 639,37 €	2 575,87 €	2 631,03 €
Enfants	2 384,39 €	2 372,20 €	2 328,58 €	2 366,47 €
Ajout coût chambre implantable (déjà actualisé)	17,84 €			
Nombre de cures par patient par an	0,64			
Coût des exacerbations pulmonaires par patient par an				
Adultes	1 713,39 €	1 701,95 €	1 661,00 €	1 696,57 €
Enfants	1 537,53 €	1 529,67 €	1 501,54 €	1 525,97 €

Tableau 25. Coût des exacerbations pulmonaires par patient par an, estimé par niveau de sévérité chez les enfants et les adultes, pondéré par la répartition des adultes et des enfants tous génotypes confondus (source : rapport technique mai 2022)

	VEMS ≥70%	VEMS 40-70%	VEMS <40%	Total
Coût des exacerbations pulmonaires par patient par an				
Adultes	1 719,39 €	1 745,51 €	1 803,36 €	1 749,55 €
Enfants	1 541,50 €	1 558,56 €	1 596,28 €	1 561,12 €

Tableau 26. Coûts de prise en charge annuels de la maladie par niveau de VEMS chez les patients âgés de 6 à 11 ans et de 12 ans et plus, avant correction (source : rapport technique mai 2022)

Poste	Coûts de prise en charge annuels avant correction	Coût annuel de prise en charge des exacerbations pulmonaires par patient	Coûts de prise en charge annuels hors exacerbations pulmonaires	Part des coûts de prise en charge annuels hors (ExP) par rapport au coût total de prise en charge (en %)
Adultes				
VEMS ≥ 70%	17 337 €	1 719,39 €	15 617,67 €	90,1%
VEMS 40-70%	31 438 €	1 745,51 €	29 692,70 €	94,4%
VEMS < 40%	57 980 €	1 803,36 €	56 176,17 €	96,9%
Enfants				
VEMS ≥ 70%	10 473 €	1 541,50 €	8 931,32 €	85,3%
VEMS 40-70%	16 475 €	1 558,56 €	14 916,84 €	90,5%
VEMS < 40%	26 919 €	1 596,28 €	25 322,77 €	94,1%

Coûts de transplantations pulmonaires

Tableau 27. Coût total annuel de suivi post-transplantation (source : rapport technique mai 2022)

Années	Coût du suivi hospitalier (€ 2021)	Coût des consultations en ambulatoire (€ 2021)	Coût des traitements (€ 2021)	Coût des examens supplémentaires (€ 2021)	Coût total (€ 2021)
Première année	8 231,74 €	2 460,94 €	10 945,50 €	167,82 €	21 806,00 €
Deuxième année	2 669,87 €	1 476,56 €	7 049,45 €	167,82 €	11 363,70 €
Troisième année	2 669,87 €	984,38 €	7 049,45 €	167,82 €	10 871,51 €
Années 4 et +	1 391,29 €	738,28 €	7 049,45 €	167,82 €	9 346,83 €

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 28. Coûts moyens par GHS reporté dans l'ENC pour la prise en charge des éruptions cutanées (source : rapport technique mai 2022)

GHM	Nombre de séjours ENC 2021	Coût complet avec structure - DGF	Nombre de séjours ENC 2021	Coût complet avec structure - OQN
09M071	7 036	1 252,09 €	752	920,34 €
09M072	3 100	2 946,58 €	227	2 425,41 €
09M073	3 460	4 361,44 €	302	3 720,32 €
09M074	568	7 555,39 €	53	— -

Total pondéré	14 164	2 635,28 €	979	1 269,32 €
Total pondéré actualisé				2 532,24 €

Les coûts pris en compte pour valoriser les Eis sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 29. Coûts des événements indésirables (source : rapport technique mai 2022)

Effets indésirables	Consultation spécialiste	
Sinusite	ORL	62,02 €
Mal de tête	Neurologue	73,33 €
Diarrhée	Gastro-entérologue	86,85 €
Infection des voies respiratoires supérieures	Pneumologue	64,06 €
Douleur abdominale	Gastro-entérologue	86,85 €
Rash	20% x Coût de prise en charge d'une éruption cutanée sévère + 80% x coût d'une consultation avec un dermatologue	544,00 € (80%*46,93 € + 20%*2 532,24 €)
Augmentation des ALAT	Gastro-entérologue	86,85 €
Congestion nasale	ORL	62,02 €
Augmentation des CPK sanguine	Gastro-entérologue	86,85 €
Augmentation des ASAT	Gastro-entérologue	86,85 €
Rhinorrhée	ORL	62,02 €
Rhinite	ORL	62,02 €
Rhume (Influenza)	ORL	62,02 €
Augmentation de la bilirubine sanguine	Gastro-entérologue	86,85 €

Coût des aidants

Tableau 30. Coûts des aidants pondéré enfant/adulte stratifiés par niveau de VEMS (source : rapport technique mai 2022)

	VEMS ≥ 70%	VEMS 40-70%	VEMS < 40%
Coûts liés aux aidants pour une population pondérée adultes/enfants selon la répartition observée dans le registre	1 826 €	2 893 €	4 515 €

4.2. Exploration de l'incertitude

4.2.1. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants et aux choix de modélisation

Tableau 31. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (source : rapport technique mai 2022)

Paramètre	Analyse principale	N° de l'analyse de sensibilité	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Choix structurants				
Horizon temporel	40 ans	AC1a	30 ans	-
		AC1b	50 ans	
		AC1c	Vie entière	
Actualisation	2,5% jusqu'à 30 ans, décroissant jusqu'à 1,5% au-delà	AC2a	4% pour les coûts et les résultats de santé	Guide méthodologique HAS
		AC2b	0% pour les coûts et les résultats de santé	
		AC2c	1,5% pour les résultats de santé 2,5% pour les coûts	
Population simulée				
Caractéristiques de la population	Génération d'une cohorte reproduisant les caractéristiques des populations des études cliniques des traitements par modulateurs du CFTR	AC3a	Génération d'une cohorte avec un profil unique (égal à la moyenne des caractéristiques des patients du registre de la population F/F âgés de 6 ans et plus)	Explorer l'impact sur les résultats lorsque les caractéristiques des patients observées en vie réelle en France sont appliquées
		AC3b	Génération d'une cohorte avec un profil unique (égal à la moyenne des caractéristiques des patients du registre de la population F/MF âgés de 6 ans et plus)	
Mortalité				
Données de survie	La survie de la population des patients atteints de mucoviscidose en France est estimée par les données du registre français de la mucoviscidose et une valeur médiane de survie estimée à 50 ans estimé par les experts.	AC8	Utilisation de la survie des patients UK atteints de mucoviscidose	-
Données cliniques				

Taux de dégradation annuelle du VEMS en fonction de l'âge en l'absence de traitement par modulateur du CFTR	Taux de dégradation du groupe MSS provenant des données de l'étude Sawicki et al.2017	AC4a	Taux de dégradation du groupe MSS provenant des données de l'étude de Wagener et al. 2017(AC4a)	Tester des sources de données alternatives
		AC4b	Taux de dégradation du groupe MSS provenant des données de l'étude de Caley et al. 2020 (AC4b)	
Transplantation pulmonaire	Les patients avec un VEMS inférieur à 30% sont éligibles à la transplantation pulmonaire avec une proportion de patients transplantés de : — 47,3% dans la population F/F — 51,2% dans la population F/MF	AC5	Considération des taux de transplantation estimés si le seuil de VEMS ouvrant l'éligibilité à la transplantation est <40%. Les taux de transplantations sont dans cette analyse de : — 17,8% dans la population F/F — 17,6% dans la population F/MF	
Interruption de traitement				
Taux annuels d'interruption des traitements par modulateur du CFTR	Les taux annuels d'interruption des traitements par modulateur du CFTR observés dans les études cliniques sont appliqués sur la période RCT	AC7a	Pas d'interruption de traitement	Tester l'impact de la non-considération des arrêts de traitement
	Aucune interruption des traitements modulateurs du CFTR n'est supposée au-delà de la période d'extension en ouvert	AC7b	Une analyse complémentaire considérant un taux d'arrêt non nul après la fin des études en ouvert (le taux observé pendant la période d'extension en ouvert ou pendant l'essai est utilisé)	Tester l'impact de considérer une interruption de traitement après la fin de la période des études en ouvert
Variables d'observance				
Taux d'observance	Un taux d'observance de 80% est appliqué aux traitements par modulateur du CFTR après la période RCT et sur la vie restante dans le modèle	AC6a	Taux d'observance de 70% après la période de RCT	Tester d'autres sources de données
		AC6b	Taux d'observance issu d'étude Française portant sur Orkambi (91%)	
Variables d'utilité				

Scores d'utilité par niveau de VEMS	Données issues d'Acaster. 2015	AC9a	Utilisation des scores d'utilité bruts issus de Tappenden et al./Bradley et al	Tester d'autres sources de données
		AC9b	Utilisation des données de Whiting et al.	
Décrément d'utilité associé à une exacerbation pulmonaire	Données de Solem et al. 2016 : Décrément d'utilité de - 0,07 avec une durée de 30 jours	AC10	Donnée du poster de Solem et al. 2016 : décrément d'utilité de - 0,043 avec une durée de 24,7 jours observée dans l'étude EVOLVE	Tester d'autres sources de données
Incrément d'utilité spécifique à l'effet du traitement	Incrément d'utilité associé à l'impact sur la qualité de vie sur les domaines autres que respiratoires appliqué (0,08 pour Kaftrio)	AC11	Pas d'incrément d'utilité appliqué	Tester l'impact de cet incrément d'utilité sur les résultats de l'analyse
Variables de coûts				
Prix de Kaftrio	Prix dans l'analyse principale : 10 158,27 €	AC12a	Baisse de 20%	Variations requises par la HAS
		AC12b	Baisse de 15%	
		AC12c	Baisse de 10%	
Hypothèse de baisse de prix	Non incluse	AC13a	Considération d'une hypothèse de baisse de prix dans le temps de -44% la première année et de -63% au-delà	Evaluer l'impact de l'arrivée des génériques sur le marché sur les résultats
Coûts de prise en charge de la maladie	Coûts d'hospitalisations et coûts liés aux médicaments considérés identiques dans les bras des modulateurs du CFTR et le bras MSS	AC14a	Baisse du coût des hospitalisations de 81% et des coûts liés aux médicaments de 22%	Evaluer l'impact des variations reportées par Feng et al. et par Hassan et al. sur les résultats
Coûts liés aux aidants	Inclus	AC15a	Exclusion	Explorer l'incertitude liée au choix d'inclure les coûts liés aux aidants dans l'analyse principale

4.2.1.2. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse de sensibilité déterministe et probabiliste

Tableau 32. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilités déterministes et probabilistes (source : rapport technique mai 2022)

	Valeur en analyse de référence	Distribution statistique dans la PSA	Borne basse dans DSA/PSA	Borne haute dans DSA/PSA	Justification des bornes
Progression de la maladie					

Evolution du VEMS en l'absence de traitement par modulateur du CFTR						
F/MF - Age 6 à 9	-1,32	Normale	-1,056	-1,584	Hypothèse (± 20%)	
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 6 à 9	-1,32	Normale	-1,056	-1,584	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%)	
Equation de la fréquence annuelle des exacerbations pulmonaires						
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%)	
Transplantation pulmonaire						
Seuil de transplantation pulmonaire	30	Gamma	20	40	Hypothèse	
Probabilité de transplantation pulmonaire chez la population F/F	47,3%	Bêta	37,8%	56,8%	Hypothèse (± 20%)	
Probabilité de transplantation pulmonaire chez la population F/MF	51,2%	Bêta	41,0%	61,5%	Hypothèse (± 20%)	
Probabilité de décès post-transplantation – Année 1	18,8%	Bêta	15,0%	22,6%	Hypothèse (± 20%)	

Probabilité de décès post-transplantation – Année 2	4,0%	Bêta	3,2%	4,8%	Hypothèse (± 20%)
Efficacité des traitements par modulateurs du CFTR					
Evolution du VEMS sur la période RCT					
F/F – Orkambi – 6-11	2,4	Normale	0,4	4,3	95% CI
F/F – Orkambi – 12+	2,8	Normale	1,9	3,6	95% CI
F/F – Symkevi – 6-11	3,9	Normale	1,4	6,4	95% CI
F/F – Symkevi – 12+	3,9	Normale	3,1	4,8	95% CI
F/F – Kaftrio-6-11	13,9	Normale	10,2	17,6	95% CI
F/F – Kaftrio-12+	14,1	Normale	11,9	16,2	95% CI
F/MF – Kaftrio-6-11	11,0	Normale	6,9	15,1	95% CI
F/MF – Kaftrio-12+	14,3	Normale	12,7	15,8	95% CI
Réduction de la dégradation du VEMS					
F/MF - Kaftrio	90,0%	Log-Normale	85%	95%	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	90,0%	Log-Normale	85%	95%	95% CI
RR des exacerbations pulmonaires (calibrés)*					
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	0,31	Log-Normale	0,159	0,606	95% CI
Evolution du z-score pour l'âge sur la période RCT					
F/MF – Kaftrio-6-11	0,23	Normale	0,140	0,320	95% CI
F/MF – Kaftrio-12+	0,30	Normale	0,240	0,350	95% CI
F/F – Orkambi -6-11	0,06	Normale	0,010	0,120	95% CI
F/F – Orkambi -12+	0,06	Normale	0,020	0,110	95% CI
F/F – Symkevi -6-11	0	Normale	-0,010	0,050	95% CI
F/F – Symkevi -12+	0	Normale	-0,030	0,050	95% CI
F/F – Kaftrio-6-11	0,26	Normale	0,14	0,37	95% CI
F/F – Kaftrio-12+	0,41	Normale	0,31	0,51	95% CI
Interruption de traitement et observance					

Interruption de traitement sur la période RCT					
F/MF - Kaftrio-6-11	0,036	Bêta	0,029	0,043	Hypothèse (± 20%)
F/MF - Kaftrio-12+	0,033	Bêta	0,026	0,040	Hypothèse (± 20%)
F/F - Orkambi -6-11	0,130	Bêta	0,104	0,156	Hypothèse (± 20%)
F/F - Orkambi -12+	0,152	Bêta	0,122	0,182	Hypothèse (± 20%)
F/F - Symkevi -6-11	0,121	Bêta	0,097	0,145	Hypothèse (± 20%)
F/F - Symkevi -12+	0,143	Bêta	0,114	0,172	Hypothèse (± 20%)
F/F - Kaftrio-6-11	0,067	Bêta	0,054	0,080	Hypothèse (± 20%)
F/F - Kaftrio-12+	0,025	Bêta	0,020	0,030	Hypothèse (± 20%)
Interruption de traitement sur la période post-RCT (jusqu'à deux ans)					
F/MF - Kaftrio-12+	0,047	Bêta	0,038	0,056	Hypothèse (± 20%)
F/F - Orkambi -6-11	0,047	Bêta	0,038	0,056	Hypothèse (± 20%)
F/F - Orkambi -12+	0,140	Bêta	0,112	0,168	Hypothèse (± 20%)
F/F - Symkevi – 6-11	0,034	Bêta	0,027	0,041	Hypothèse (± 20%)
F/F - Symkevi -12+	0,069	Bêta	0,055	0,083	Hypothèse (± 20%)
F/F - Kaftrio-12+	0,047	Bêta	0,038	0,056	Hypothèse (± 20%)
Observance sur la période RCT					
F/MF - Kaftrio– 6-11	99,4%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/MF - Kaftrio-12+	98,8%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/F - Orkambi - 6-11	97,9%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/F - Orkambi -12+	96,5%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/F - Symkevi – 6-11	100,0%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/F - Symkevi – 12+	99,8%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/F - Kaftrio– 6-11	100,0%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
F/F - Kaftrio– 12+	99,7%	Bêta	80%	100%	Hypothèse
Observance sur la période post-RCT					

F/MF - Kaftrio– 6-11	80%	Bêta	60%	100%	Hypothèse
F/MF - Kaftrio-12+	80%	Bêta	60%	100%	Hypothèse
F/F - Orkambi - 6-11	80%	Bêta	60%	100%	Hypothèse
F/F - Orkambi -12+	80%	Bêta	60%	100%	Hypothèse
F/F - Symkevi – 6-11	80%	Bêta	60%	100%	Hypothèse
F/F - Symkevi – 12+	80%	Bêta	60%	100%	Hypothèse
F/F - Kaftrio– 6-11	80%	Bêta	60%	100%	Hypothèse
F/F - Kaftrio– 12+	80%	Bêta	60%	100%	Hypothèse
Coûts					
Coûts annuels de prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires) sous MSS					
Hospitalisation VEMS≥70%	- 4 936 €	Gamma	3 949 €	5 924 €	Hypothèse (± 20%)
Hospitalisation VEMS 40-70%	- 13 464 €	Gamma	10 771 €	16 157 €	Hypothèse (± 20%)
Hospitalisation VEMS<40%	- 31 279 €	Gamma	25 023 €	37 535 €	Hypothèse (± 20%)
Ambulatoire VEMS≥70%	- 3 491 €	Gamma	2 793 €	4 189 €	Hypothèse (± 20%)
Ambulatoire VEMS 40-70%	- 4 355 €	Gamma	3 484 €	5 227 €	Hypothèse (± 20%)
Ambulatoire VEMS<40%	- 5 919 €	Gamma	4 735 €	7 103 €	Hypothèse (± 20%)
Médicaments VEMS≥70%	- 5 884 €	Gamma	4 707 €	7 060 €	Hypothèse (± 20%)
Médicaments VEMS 40-70%	- 8 986 €	Gamma	7 188 €	10 783 €	Hypothèse (± 20%)
Médicaments VEMS<40%	- 12 948 €	Gamma	10 358 €	15 538 €	Hypothèse (± 20%)
Aidants VEMS≥70%	- 1 826 €	Gamma	1 461 €	2 192 €	Hypothèse (± 20%)
Aidants - VEMS 40-70%	2 893 €	Gamma	2 314 €	3 471 €	Hypothèse (± 20%)
Aidants VEMS<40%	- 4 515 €	Gamma	3 612 €	5 418 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts annuels de prise en charge de la maladie (hors exacerbations pulmonaires) sous modulateurs du CFTR					
Hospitalisation VEMS≥70%	- 4 936 €	Gamma	3 949 €	5 924 €	Hypothèse (± 20%)
Hospitalisation VEMS 40-70%	- 13 464 €	Gamma	10 771 €	16 157 €	Hypothèse (± 20%)

Hospitalisation VEMS<40%	-	31 279 €	Gamma	25 023 €	37 535 €	Hypothèse (± 20%)
Ambulatoire VEMS≥70%	-	3 491 €	Gamma	2 793 €	4 189 €	Hypothèse (± 20%)
Ambulatoire VEMS 40-70%	-	4 355 €	Gamma	3 484 €	5 227 €	Hypothèse (± 20%)
Ambulatoire VEMS<40%	-	5 919 €	Gamma	4 735 €	7 103 €	Hypothèse (± 20%)
Médicaments VEMS≥70%	-	5 884 €	Gamma	4 707 €	7 060 €	Hypothèse (± 20%)
Médicaments VEMS 40-70%	-	8 986 €	Gamma	7 188 €	10 783 €	Hypothèse (± 20%)
Médicaments VEMS<40%	-	12 948 €	Gamma	10 358 €	15 538 €	Hypothèse (± 20%)
Aidants VEMS≥70%	-	1 826 €	Gamma	1 461 €	2 192 €	Hypothèse (± 20%)
Aidants - VEMS 40-70%		2 893 €	Gamma	2 314 €	3 471 €	Hypothèse (± 20%)
Aidants VEMS<40%	-	4 515 €	Gamma	3 612 €	5 418 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts de prise en charge des exacerbations pulmonaires (par événement) sous MSS						
EP - VEMS≥70%		2 613 €	Gamma	2 090 €	3 135 €	Hypothèse (± 20%)
EP - VEMS 40-70%		2 650 €	Gamma	2 120 €	3 180 €	Hypothèse (± 20%)
EP - VEMS<40%		2 734 €	Gamma	2 187 €	3 281 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts de prise en charge des exacerbations pulmonaires (par événement) sous modulateurs du CFTR						
EP - VEMS≥70%		2 613 €	Gamma	2 090 €	3 135 €	Hypothèse (± 20%)
EP - VEMS 40-70%		2 650 €	Gamma	2 120 €	3 180 €	Hypothèse (± 20%)
EP - VEMS<40%		2 734 €	Gamma	2 187 €	3 281 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts de transplantation pulmonaire						
Coûts de la transplantation pulmonaire		63 409 €	Gamma	50 728 €	76 091 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts post-transplantation – Année 1		21 806 €	Gamma	17 445 €	26 167 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts post-transplantation – Année 2		11 364 €	Gamma	9 091 €	13 636 €	Hypothèse (± 20%)

Coûts post-transplantation – Année 3	10 872 €	Gamma	8 697 €	13 046 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts post-transplantation – Année 4+	9 347 €	Gamma	7 477 €	11 216 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts de suivi des modulateurs du CFTR					
Coûts de suivi des modulateurs du CFTR – Année 1	126,21 €	Gamma	100,97 €	151,45 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts de suivi des modulateurs du CFTR – Année 2+	20,52 €	Gamma	16,85 €	25,27 €	Hypothèse (± 20%)
Coûts de prise en charge des EI					
Mal de tête	73,33 €	Gamma	58,66 €	88,00 €	Hypothèse (± 20%)
Infection des voies respiratoires supérieures	64,06 €	Gamma	51,25 €	76,88 €	Hypothèse (± 20%)
Douleur abdominale	86,85 €	Gamma	69,48 €	104,22 €	Hypothèse (± 20%)
Diarrhée	86,85 €	Gamma	69,48 €	104,22 €	Hypothèse (± 20%)
Rash	544,00 €	Gamma	435,20 €	652,79 €	Hypothèse (± 20%)
Augmentation des ALAT	86,85 €	Gamma	69,48 €	104,22 €	Hypothèse (± 20%)
Congestion nasale	62,02 €	Gamma	49,61 €	74,42 €	Hypothèse (± 20%)
Augmentation des CPK sanguine	86,85 €	Gamma	69,48 €	104,22 €	Hypothèse (± 20%)
Augmentation des ASAT	86,85 €	Gamma	69,48 €	104,22 €	Hypothèse (± 20%)
Rhinorrhée	62,02 €	Gamma	49,61 €	74,42 €	Hypothèse (± 20%)
Rhinite	62,02 €	Gamma	49,61 €	74,42 €	Hypothèse (± 20%)
Rhume (Influenza)	62,02 €	Gamma	49,61 €	74,42 €	Hypothèse (± 20%)
Sinusite	62,02 €	Gamma	49,61 €	74,42 €	Hypothèse (± 20%)
Augmentation de la bilirubine sanguine	86,85 €	Gamma	69,48 €	104,22 €	Hypothèse (± 20%)
Utilités					

Désutilité liée aux EP	-0,07	Normale	-0,1092	-0,0308	95% CI
Durée des EP (jours)	30	Normale	24	36	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	0,08	Normale	0,060	0,100	Hypothèse (± 20%)

* IC95% calculé à partir des données de l'essai pivot

** IC95% calculé en considérant l'écart type de 20% de la moyenne

4.2.1.3. Résultats des analyses de sensibilité

Tableau 33. Résultats des analyses de sensibilité complémentaires menées - population F/MF (source : rapport technique mai 2022)

		Coût Incremental	Qaly incremental	RDCR en €/QALY	%Variation
Analyse de référence		3 470 477,67 €	7,00	495 595,92	
Analyse complémentaire					
AC1a	Horizon Temporel 30 ans	2 891 921,93 €	5,04	573 388,52	15,7%
AC1b	Horizon Temporel 50 ans	3 934 921,67 €	8,73	450 607,49	-9,1%
AC1c	Horizon Temporel Vie Entière	4 642 721,06 €	11,52	402 949,71	-18,7%
AC2a	Taux d'actualisation : 4%	2 774 144,77 €	5,16	538 035,14	8,6%
AC2b	Taux d'Actualisation : 0%	5 319 039,75 €	12,11	439 102,57	-11,4%
AC2c	Taux d'actualisation 1 5% (santé) et 2 5% (coûts)	3 449 785,16 €	7,69	448 685,20	-9,5%
AC3a	Caractéristiques des patients : profils moyens F/F				
AC3b	Caractéristiques des patients : profils moyens F/MF	3 382 709,67 €	7,41	456 428,34	-7,9%
AC4a	Source de dégradation annuelle du VEMS : Wagener & al	3 446 916,77 €	6,67	516 545,43	4,2%
AC4b	Source de dégradation annuelle du VEMS : Caley & al	3 462 823,16 €	6,34	546 150,87	10,2%

AC5a	Probabilité de recevoir une greffe en considérant les patients avec un VEMS<40 comme étant éligibles (sans modification du seuil de VEMS=30)	3 414 508,87 €	7,31	467 353,63	-5,7%
AC6a	Taux d'observance : 70% sur l'HT	3 039 252,46 €	7,00	434 015,50	-12,4%
AC6b	Taux d'observance : 91% sur l'HT	3 944 825,39 €	7,00	563 334,37	13,7%
AC7a	Pas d'arrêts de traitement	3 843 106,32 €	7,56	508 119,22	2,5%
AC7b	Taux d'arrêt de traitement : non nul après la fin des études en ouvert	2 416 474,62 €	5,83	424 244,41	-14,4%
AC8a	Source de la mortalité spécifique à la mucoviscidose : UK	3 471 596,91 €	7,01	495 400,79	-0,04%
AC9a	Source des scores d'utilités selon le niveau du VEMS : Tappenden & Al / Bradley & Al	3 470 477,67 €	8,04	431 732,60	-12,9%
AC9b	Source des scores d'utilités selon le niveau du VEMS : Whiting	3 470 477,67 €	7,14	485 913,75	-2,0%
AC10a	Décroissement d'utilité associé à une exacerbation pulmonaire d'après Solem & Al	3 470 477,67 €	6,97	497 983,54	0,5%
AC11a	Incrément d'utilité spécifique au traitement non appliqué	3 470 477,67 €	5,30	655 056,54	32,2%
AC12a	Variation du prix de Kaftrio/Kalydeco : -20%	2 758 917,31 €	7,00	393 982,70	-20,5%
AC12b	Variation du prix de Kaftrio/Kalydeco: -15%	2 936 807,40 €	7,00	419 386,00	-15,4%
AC12c	Variation du prix de Kaftrio/Kalydeco: -10%	3 114 697,49 €	7,00	444 789,31	-10,3%
AC13a	Considération de l'arrivée des génériques	2 163 597,72 €	7,00	308 969,05	-37,7%
AC14a	Baisse des coûts d'hospitalisation et des coûts de médication pour les bras des modulateurs du CFTR	3 304 340,44 €	7,00	471 870,96	-4,8%
AC15a	Exclusion des coûts liés aux aidants	3 467 056,05 €	7,00	495 107,30	-0,1%

Tableau 34. Résultats des analyses de sensibilité complémentaires menées - population F/F (source : rapport technique mai 2022)

	Coût Incrémental	Qaly incrémental	RDCR en €/QALY	%Variation
Analyse de référence	3 496 042,39 €	7,16	488 519,59	
Analyse complémentaire				

AC1a	Horizon Temporel 30 ans	2 905 274,48 €	5,16	563 324,00	15,3%
AC1b	Horizon Temporel 50 ans	3 974 581,74 €	8,92	445 395,86	-8,8%
AC1c	Horizon Temporel Vie Entière	4 693 867,60 €	11,73	400 171,71	-18,1%
AC2a	Taux d'actualisation : 4%	2 790 193,10 €	5,27	529 339,60	8,4%
AC2b	Taux d'Actualisation : 0%	5 372 290,42 €	12,37	434 150,71	-11,1%
AC2c	Taux d'actualisation 1 5% (santé) et 2 5% (coûts)	3 474 886,83 €	7,86	442 300,62	-9,5%
AC3a	Caractéristiques des patients : profils moyens F/F	3 378 616,58 €	7,54	447 803,01	-8,3%
AC3b	Caractéristiques des patients : profils moyens F/MF				
AC4a	Source de dégradation annuelle du VEMS : Wagner & al	3 471 802,66 €	6,76	513 588,10	5,1%
AC4b	Source de dégradation annuelle du VEMS : Caley & al	3 474 274,33 €	6,47	537 260,70	10,0%
AC5a	Probabilité de recevoir une greffe en considérant les patients avec un VEMS<40 comme étant éligibles (sans modification du seuil de VEMS=30)	3 436 919,53 €	7,36	467 110,90	-4,4%
AC6a	Taux d'observance : 70% sur l'HT	3 061 284,75 €	7,16	427 768,72	-12,4%
AC6b	Taux d'observance : 91% sur l'HT	3 974 275,78 €	7,16	555 345,55	13,7%

AC7a	Pas d'arrêts de traitement	3 862 599,90 €	7,69	502 323,68	2,8%
AC7b	Taux d'arrêt de traitement : non nul après la fin des études en ouvert	2 416 474,62 €	5,83	414 327,51	-15,2%
AC8a	Source de la mortalité spécifique à la mucoviscidose : UK	3 494 621,46 €	7,15	488 703,48	0,04%
AC9a	Source des scores d'utilités selon le niveau du VEMS : Tappenden & Al / Bradley & Al	3 496 042,39 €	8,21	425 980,15	-12,8%
AC9b	Source des scores d'utilités selon le niveau du VEMS : Whiting	3 496 042,39 €	7,26	481 547,50	-1,4%
AC10a	Décroissement d'utilité associé à une exacerbation pulmonaire d'après Solem & Al	3 496 042,39 €	7,12	490 912,61	0,5%
AC11a	Incrément d'utilité (bump) spécifique au traitement non appliqué	3 496 042,39 €	5,44	642 874,73	31,6%
AC12a	Variation du prix de Kaftrio/Kalydeco : -20%	2 778 649,53 €	7,16	388 274,68	-20,5%
AC12b	Variation du prix de Kaftrio/Kalydeco : -15%	2 957 997,74 €	7,16	413 335,90	-15,4%
AC12c	Variation du prix de Kaftrio/Kalydeco : -10%	3 137 345,96 €	7,16	438 397,13	-10,3%
AC13a	Considération de l'arrivée	2 202 536,62 €	7,16	307 771,52	-37,0%

	des g�n�- riques				
AC14a	Baisse des coûts d'hospi- talisation et des coûts de médication pour les bras des modula- teurs du CFTR	3 321 417,53 �	7,16	464 118,38	-5,0%
AC15a	Exclusion des coûts liés aux aidants	3 492 407,27 �	7,16	488 011,64	-0,1%

Tableau 35. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres intégrés dans le modèle (Kaftriovs MSS seul) pour les patients F/MF (source : rapport technique mai 2022)

Variable	Valeur d'entrée			RDCR (€/QALY)	
	Analyse de référence	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Observance post RCT de Kaftrio chez les patients âgés de 12 ans et plus	80%	60%	100%	375 050 (-24,3%)	616 142 (24,3%)
Utilité par niveau de VEMS	VEMS >70% : 0,74 VEMS entre 40 et 70% : 0,7 VEMS<40% :0,54	Respectivement : 0,592 0,56 0,432	Respectivement : 0,888 0,84 0,648	613 301 (23,8%)	415 796 (-16,1%)
Dégradation du niveau de VEMS	Cf. Tableau 133			536 439 (+8,2%)	474 092 (-4,3%)
Incrément d'utilité spécifique au traitement par Kaftrio	0,08	0,06	0,10	527 711 (+6,5%)	467 165 (-5,7%)
Utilité post-transplantation	0,81	0,648	0,972	475 365 € (-4,1%)	517 625 € (+4,4%)
Probabilité de recevoir une transplantation	51,2%	41,0%	61,5%	487 426 (-1,6%)	506 010 (+2,1%)
Paramètre a de l'équation de calcul du nombre d'exacerbations pulmonaires	Paramètre a – Age<18 : 8,5938 Paramètre a – Age≥18 : 3,7885	Respectivement : 6,87504 3,0308	Respectivement : 10,31256 4,5462	503 916 (+1,7%)	485 887 (-2,0%)
Probabilité de décès à l'année 2 post transplantation	4,0%	3,2%	4,8%	503 366 (+1,6%)	487 331 (-1,7%)
Augmentation initiale du VEMS chez les patients âgés de 12 ans et plus traités par Kaftrio	14,3	12,7	15,8	502 493 (+1,4%)	489 228 (-1,3%)
Paramètre b de l'équation de calcul du nombre d'exacerbations pulmonaires	Paramètre b – Age<18 : 0,035 Paramètre b – Age≥18 : 0,026	Respectivement : 0,028 0,0208	Respectivement : 0,042 0,0312	488 081 (-1,5%)	500 617 (+1,0%)

Tableau 36. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres intégrés dans le modèle (Kaftrio+MSS vs MSS seul) pour les patients F/F (source : rapport technique mai 2022)

Variable	Valeur d'entrée			RDCR (€/QALY)	
	Analyse de référence	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Observance post RCT de Kaftrio chez les patients âgés de 12 ans et plus	80%	60%	100%	369 774 (-24,3%)	607 265 (+24,3%)
Utilité par niveau de VEMS	VEMS >70% : 0,74 VEMS entre 40 et 70% : 0,7 VEMS<40% :0,54	Respectivement : 0,592 0,56 0,432	Respectivement : 0,888 0,84 0,648	604 654 (+23,8%)	409 809 (-16,1%)
Incrément d'utilité spécifique au traitement par Kaftrio	0,08	0,06	0,10	519 716 (+6,4%)	460 857 (-5,7%)
Dégradation du niveau de VEMS	Cf. Tableau 133			526 996 (+7,9%)	471 869 (-3,4%)
Utilité post transplantation	0,81	0,648	0,972	468 796 (-4,0%)	509 976 (+4,4%)
Augmentation initiale du VEMS chez les patients âgés de 12 ans et plus traités par Kaftrio	14,1	11,9	16,2	499 965 (+2,3%)	480 082 (-1,7%)
Paramètre a de l'équation de calcul du nombre d'exacerbations pulmonaires	Paramètre a – Age<18 : 8,5938 Paramètre a - Age≥18 : 3,7885	Respectivement : 6,87504 3,0308	Respectivement : 10,31256 4,5462	499 111 (+2,2%)	483 458 (-1,0%)
Probabilité de recevoir une transplantation pulmonaire	47,3%	37,8%	56,8%	481 826 (-1,4%)	496 440 (+1,6%)
Probabilité de décès à l'année 2 post transplantation	4,0%	3,2%	4,8%	495 460 (+1,4%)	481 570 (-1,4%)
Réduction de la dégradation du VEMS chez les patients âgés de 12 ans et plus traités par Kaftrio	0,90	0,85	0,95	493 957 (+1,1%)	483 700 (-1,0%)

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

5.1. Synthèse des choix méthodologiques de l'AIB

Tableau 37: Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB de Kaftrio (source industriel 05/2022)

	Choix méthodologiques	Argumentaire/hypothèses	Références : guide HAS ou autres
Perspective	Assurance maladie obligatoire	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Horizon temporel	3 ans	Délai au bout duquel il est attendu que Kaftrio ait atteint le maximum de population cible.	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Actualisation	Résultats de l'AIB non actualisés	Présentation des résultats sous forme de flux annuels	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Populations d'intérêt	Patients âgés de 6 ans et plus : F/MF F/F F/Gating F/RF L'estimation de la taille de ces populations est basée sur les données du registre français de la mucoviscidose.	Ensemble des populations chez qui Kaftrio est indiqué.	Données du registre français de la mucoviscidose 2018
Scénarios à comparer	Scénario Sans Kaftrio chez les patients âgés de 6 à 11 ans (Cf. Tableau 6) Scénario Avec Kaftrio chez les patients âgés de 6 à 11 ans (Cf. Tableau 7)	Deux scénarios permettant de déterminer l'impact de l'introduction de Kaftrio chez les patients âgés de 6 à 11 ans sur le marché.	Les comparateurs considérés dans le scénario sans Kaftrio chez les patients âgés de 6 à 11 ans reflètent la prise en charge actuelle des patients atteints de mucoviscidose et âgés de 6 ans et plus. (Cf Section 2.4.1)
Coûts	Les postes de coûts intégrés dans le modèle sont présentés dans le Tableau 16. Les coûts annuels moyens intégrés dans le modèle d'impact budgétaire proviennent du modèle coût-efficacité, et sont présentés dans le Tableau 57 pour	Le modèle coût-efficacité est un modèle de micro-simulation qui simule les coûts engendrés par les patients sur l'horizon temporel de la simulation. Il est plus précis de documenter le modèle d'impact budgétaire avec les coûts résultant de la microsimulation sur un horizon temporel de 3 ans.	

	la population F/MF et dans le Tableau 56 pour la population F/F. Il a été supposé que les coûts annuels moyens appliqués aux populations F/Gating et F/RF sont égaux à ceux de la population F/F.	La population F/MF et la population F/F présentent des profils similaires en termes de critères de gravité de la maladie, les coûts annuels générés par le modèle CE pour les deux populations étant très proches, les coûts annuels de la population F/F ont été considérés pour documenter les coûts de prise en charge des patients F/Gating et F/RF.	
Présentation des résultats	Les résultats sont présentés sous forme d'impact budgétaire (= coûts totaux dans le scénario Avec Kaftrio chez les patients âgés de 6 à 11 ans – coûts totaux dans le scénario Sans Kaftrio chez les patients âgés de 6 ans) au sein des population suivantes : F/MF F/F F/Gating F/RF Population totale	Considération des différentes populations affectées par la mise sur la liste des spécialités remboursables de Kaftrio dans son extension d'indication évaluée.	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Analyses de sensibilité	Les analyses de sensibilité menées portent sur les parts de marché, l'observance et les arrêts de traitements. Trois analyses complémentaires sont conduites : Le Tableau 61 présente les parts de marché testées dans l'analyse complémentaire n°1. Le Tableau 62 présente les parts de marché testées dans l'analyse complémentaire n°2. Les données d'observance sont de 100% et les taux d'arrêts de traitement testés sont considérés nuls dans l'analyse de sensibilité n°3.	L'observance et les arrêts de traitements puis les parts de marché représentent les paramètres les plus sensibles concernant la modélisation budgétaire	Données internes fournies par Vertex

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports.....	81
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel.....	82

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 13/05/2022) ;
- Rapport technique des modèles d'efficience et d'impact budgétaire (dépôt le 13/05/2022) ;
- Version électronique du modèle d'efficience au format Excel (dépôt le 13/05/2022) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (dépôt le 13/05/2022) ;

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

L'instruction du dossier n'a pas donné lieu à un échange technique.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 Structure du modèle (source : rapport technique mai 2022).....	45
Figure 2 Diagramme du modèle (source : rapport technique mai 2022).....	45
Figure 3 : Réseau du modèle mixte à mesures répétées pour la population F/F (rapport industriel mai 2022)	46

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience.....	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire.....	9
Tableau 3. Contexte administratif	11
Tableau 4. Contexte clinique	12
Tableau 5 : Caractéristiques à l'inclusion des patients utilisées pour construire les cohortes des sous-populations d'analyse dans le modèle (source : rapport technique mai 2022).....	44
Tableau 6 : Caractéristiques des deux sous-populations (patients âgés de 6 ans et plus) dans le registre français de la mucoviscidose (source : rapport technique mai 2022).....	44
Tableau 7. Résultats de la comparaison indirecte des traitements Kaftrio vs Placebo, Orkambi et Symkevi chez les patients âgés de 6 à 11 ans, analyse principale (source : rapport technique mai 2022)	47
Tableau 8. Données d'entrée de l'efficacité des modulateurs du CFTR sur z-score du poids pour l'âge dans la population F/MF l'âge (source : rapport technique mai 2022).....	49
Tableau 9. Données d'entrée de l'efficacité des modulateurs du CFTR sur z-score du poids pour l'âge dans la population F/F (source : rapport technique mai 2022).....	49
Tableau 10. Prévalence du diabète par tranche d'âge observée dans le registre français de la mucoviscidose chez la population F/MF âgée de 6 ans et plus et la population F/F âgée de 6 ans et plus (source : rapport technique mai 2022).....	50
Tableau 11. Données d'entrée de l'incidence du diabète par tranche d'âge et sexe (Source : données UK).....	50
Tableau 12. Arrêts de traitement des patients traités par modulateur du CFTR dans la population F/MF (source : rapport technique mai 2022)	51
Tableau 13. Arrêts de traitement des patients traités par modulateur du CFTR dans la population F/F (source : rapport technique mai 2022)	51
Tableau 14. Taux d'observance retenus dans l'analyse principale pour la population F/MF (source : rapport technique mai 2022)	52
Tableau 15. Taux d'observance retenus dans l'analyse principale pour la population F/F (source : rapport technique mai 2022)	53
Tableau 16. Sources des EIs intégrés dans le modèle dans la population F/MF (source : rapport technique mai 2022).....	54

Tableau 17. Sources des Els intégrés dans le modèle dans la population F/F (source : rapport technique mai 2022)	54
Tableau 18. Données d'entrée des taux annuel d'incidence des EI par traitement et par sous-population (source : rapport technique mai 2022)	54
Tableau 19. Références pour l'estimation des coûts (source : rapport technique mai 2022)	56
Tableau 20. Coûts annuels d'acquisition des traitements (source : rapport technique mai 2022)	57
Tableau 21. Coûts de Chevreul et al. 2015 actualisés à 2021 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 mai 2022)	57
Tableau 22. Coûts de Chevreul et al. 2015 actualisés à 2021 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 mai 2022)	58
Tableau 23. Coût annuel des exacerbations pulmonaires dans la population F/MF (source : rapport technique mai 2022)	58
Tableau 24. Coût annuel des exacerbations pulmonaires dans la population F/F (source : rapport technique mai 2022)	59
Tableau 25. Coût des exacerbations pulmonaires par patient par an, estimé par niveau de sévérité chez les enfants et les adultes, pondéré par la répartition des adultes et des enfants tous génotypes confondus (source : rapport technique mai 2022)	59
Tableau 26. Coûts de prise en charge annuels de la maladie par niveau de VEMS chez les patients âgés de 6 à 11 ans et de 12 ans et plus, avant correction (source : rapport technique mai 2022)	60
Tableau 27. Coût total annuel de suivi post-transplantation (source : rapport technique mai 2022)	60
Tableau 28. Coûts moyens par GHS reporté dans l'ENC pour la prise en charge des éruptions cutanées (source : rapport technique mai 2022)	60
Tableau 29. Coûts des événements indésirables (source : rapport technique mai 2022)	61
Tableau 30. Coûts des aidants pondéré enfant/adulte stratifiés par niveau de VEMS (source : rapport technique mai 2022)	61
Tableau 31. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (source : rapport technique mai 2022)	62
Tableau 32. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilités déterministes et probabilistes (source : rapport technique mai 2022)	64
Tableau 33. Résultats des analyses de sensibilité complémentaires menées - population F/MF (source : rapport technique mai 2022)	71
Tableau 34. Résultats des analyses de sensibilité complémentaires menées - population F/F (source : rapport technique mai 2022)	72
Tableau 35. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres intégrés dans le modèle (Kaftriovs MSS seul) pour les patients F/MF (source : rapport technique mai 2022)	76
Tableau 36. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres intégrés dans le modèle (Kaftrio+MSS vs MSS seul) pour les patients F/F (source : rapport technique mai 2022)	77

Tableau 37: Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB de Kaftrio (source industriel 05/2022)78

Références bibliographiques

1. **Haute Autorité de Santé.** Avis d'efficience de KAFTRIO dans la prise en charge des 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. [En ligne] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/kaftrio_09022021_avis_economique.pdf.
2. **Zemanick, ET, et al.** A Phase 3 open-label study of elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor in children 6 through 11 years of age with cystic fibrosis and at least one F508del allele. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021, 203(12), pp. 1522-1532.
3. **Vertex.** *A Phase 3b, Randomized, Placebo-controlled Study Evaluating the Efficacy and Safety of Elexacaftor/Tezacaftor/ivacaftor in Cystic Fibrosis Subjects 6 through 11 years of Age who are heterozygous for the F508del mutation and a minimal function mutation (FMF)*. s.l. : Clininal study report (study VX19-445-116, version 1.0), 2021b.
4. **Walker, S, et al.** A phase 3 study of tezacaftor in combination with ivacaftor in children aged 6 through 11 years with cystic fibrosis. *Journal of cystic fibrosis*. 2019, 18(5), pp. 708-713.
5. **Davies, JC, et al.** A phase 3, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of tezacaftor in combination with ivacaftor in participants 6 through 11 years of age with cystic fibrosis homozygous for F508del or heterozygous for the F508del-CFTR [...]. *Journal of cystic fibrosis*. 2021, 20(1), pp. 68-77.
6. **Milla, CE, et al.** Lumacaftor/ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis an homozygous for F508del-CFTR. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017, 195(7), pp. 912-920.
7. **Ratjen, F, et al.** Efficacy and safety of lumacaftor and ivacaftor in patients aged 6-11 years with cystic fibrosis homozygous for F508del-CFTR : a randomised, placebo-controlled phase 3 trial [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2017 Aug;5(8):e28]. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2017, 5(7), pp. 557-567.
8. **Registre français de la Mucoviscidose. Bilan des données 2018.** [En ligne] 2018. [Citation : 24 février 2021.] https://www.vaincrelamuco.org/sites/files/registre_francais_de_la_mucovscidose_bilan_donnees_2018.pdf.
9. **Liou, TG, et al.** Predictive 5-year survivorship model of cystic fibrosis. *American Journal of epidemiology*. 2001, 153(4), pp. 345-352.
10. **Rate of lung function decline in patients with cystic fibrosis (CF) having a residual function gene mutation.** Sawicki, GS, et al. Washington, DC : American Thoracic Society International Conference 2017, May 19-24, 2017.
11. **Adler, AL, et al.** Genetic determinants and epidemiology of cystic fibrosis-related diabetes : results from a British cohort of children and adults. *Diabetes care*. 2008, 31(9), pp. 1789-1794.
12. **Suthoff, BD, et al.** Healthcare resource utilization associated with ivacaftor use in patients with cystic fibrosis. *Journal of medical economics*. 2016, 19(9), pp. 845-851.
13. **Agence de la biomédecine. Bilan des données 2021 sur les patients ayant eu une greffe cardio-pulmonaire - Figure PCP8a.** [En ligne] [Citation : 12 novembre 2021.] https://rams.agence-biomedecine.fr/sites/default/files/pdf/2021-09/ABM_PG_Organes_Poumon_Coeur-poumons2020.pdf.

14. Burgel, PR, et al. Rapid improvement after starting elexacaftor-tezacaftor-ivacaftor in patients with cystic fibrosis and advanced pulmonary disease. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021, 204(1), pp. 64-73.
15. Martin, C, et al. Major decrease in lung transplantation for patients with cystic fibrosis in France [published online ahead of print, 2021 Dec 15]. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2021.
16. Chevreul, K, et al. Costs and health-related quality of life of patients with cystic fibrosis and their careers in France. *Journal of cystic fibrosis*. May 2015, 14(3), pp. 384-391.
17. Colombo, C, et al. Cost of cystic fibrosis: analysis of treatment costs in a specialized center in northern Italy. *Advances in therapy*. 2013, 30(2), pp. 165-175.
18. Filière MucoCTFR. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Mucoviscidose. [En ligne] Juillet 2017. [Citation : 13 janvier 2021.] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-09/pnds_2017_vf1.pdf.

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

