

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

11 octobre 2022

TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

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

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

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

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

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

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

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

1. Examen en phase contradictoire Avis économique KAFTRIO (VERTEX PHARMACEUTICALS)

M^{me} PARIS.- Nous pouvons reprendre la CEESP avec l'examen en phase contradictoire de KAFTRIO.

Un chef de projet, pour la CEESP.- Nous allons vous présenter le dossier KAFTRIO en phase contradictoire. KAFTRIO est composé de l'elixacaftor, du tezacaftor et de l'ivacaftor en association avec l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de la mucoviscidose âgé de six ans et plus. Nous remercions nos rapporteurs Emmanuelle Fourneyron et Hassan Serrier pour leur analyse sur ce dossier.

Le produit a obtenu une AMM en procédure centralisée le 20 janvier 2022 en association à l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de six ans et plus, homozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR, que nous appellerons les patients FF, ou hétérozygotes pour la mutation F508del du gène CFTR et porteurs d'une mutation du gène CFTR à fonction minimale, que nous appellerons les patients FMF.

Le produit obtenu a un statut de médicament orphelin depuis février 2019 et la demande de remboursement est identique à l'AMM. Le laboratoire a revendiqué un SMR important et une ASMR II. Une population cible de 1 377 patients hétérozygotes et 2 474 patients homozygotes.

Un montant annuel remboursable pour KAFTRIO uniquement de [REDACTED] d'euros.

Le laboratoire a également revendiqué une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les modes de prise en charge des malades.

À noter qu'une contribution de l'association française Vaincre la mucoviscidose a été versée à ce dossier.

Au niveau du contexte clinique, il s'agit de la mucoviscidose, une maladie génétique autosomique récessive, rare et grave, qui touche plus de 7 100 patients en France en 2018, avec un âge moyen des patients décédés de 33,7 ans. En France, un dépistage néonatal systématique a été mis en place depuis 2002.

La mucoviscidose affecte de nombreux organes. Elle détériore la fonction respiratoire, crée une insuffisance pancréatique et un retard de croissance staturo-pondérale dès le plus jeune âge. La prise en charge est symptomatique, soit respiratoire, nutritionnelle, digestive, la mise en place d'une prévention optimale des infections pulmonaires, une éducation thérapeutique des patients et des traitements à visée symptomatique, mais également sur des traitements visant des anomalies spécifiques, les modulateurs de CFTR.

Chez les patients hétérozygotes, actuellement, il n’y a que les soins de support et chez les patients homozygotes, les alternatives disponibles visant des anomalies spécifiques sont orkambi et symkevi en association à l’ivacaftor.

Au niveau de la précédente évaluation économique, KAFTRIO a déjà fait l’objet d’une évaluation de l’efficience et d’impact budgétaire en février 2021. Il avait eu une réserve majeure, dix réserves importantes et cinq réserves mineures. L’objectif était de documenter l’efficience de KAFTRIO chez les patients de 12 ans et plus homozygotes et hétérozygotes. Nous sommes actuellement sur les 6-11 ans. La présente évaluation concernait les 12 ans et plus.

Au niveau des interventions comparées, était comparé KAFTRIO/meilleurs soins de support versus :

- pour les patients homozygotes, les soins de support seuls/orkambi/soins de support et symkevi/soins de support ;
- pour les patients homozygotes, les soins de support uniquement.

La CEESP avait conclu que les résultats de l’analyse de référence étaient invalidés en raison d’une réserve majeure portant sur l’estimation de l’utilité. La CEESP avait présenté les résultats d’une analyse de sensibilité qui s’affranchissait de cette réserve majeure.

Au niveau de la phase contradictoire, nous vous proposons :

- d’accepter les corrections de forme, d’accepter la clarification sur la présentation au sein des populations par groupes d’âge dans l’avis, notamment dans le tableau d’analyses critiques ;
- d’ajouter une précision dans les données complémentaires ;
- de refuser la requalification de la réserve majeure.

Concernant les données intégrées, les données qui appuient la demande d’évaluation reposent sur trois études, deux études de phase III et de phase IIIB et une étude d’extension :

- Les deux études de phase III et IIIB sont l’étude AURORA chez les patients homozygotes et hétérozygotes âgés de 6 à 11 ans. C’est une étude de phase III non comparative multicentrique en ouvert en deux parties.
- L’étude GALILEO menée chez les patients hétérozygotes uniquement. Il s’agit d’une étude de phase IIIB multicentrique randomisée en double aveugle en groupe parallèle comparatif versus placebo.

En termes de résultats, notamment sur la variation absolue du VEMS puisque c'est l'objet de la réserve :

- Dans l'étude AURORA, le VEMS varie de 9,1 pour la population hétérozygote grâce à KAFTRIO et pour la population homozygote de 11,2.
- Dans l'étude GALILEO pour la population hétérozygote uniquement, la différence de variation absolue du VEMS entre KAFTRIO et le placebo est de 11 points.

Je laisse la parole à la chef de projet concernant l'analyse critique en phase contradictoire.

Une chef de projet, pour la CEESP.- Merci beaucoup. On va vous présenter uniquement le point qui fait l'objet de la demande de requalification de l'industriel.

En termes d'avant-propos, pour bien recentrer le contexte de ce dossier, c'est un avis qui avait déjà été émis par la CEESP dans son avis de février 2021 chez les patientes de 12 ans et plus. L'ensemble des réserves précédemment émises s'appliquent également sur ce dossier.

On propose de vous présenter uniquement les réserves spécifiques à la population 6-11 ans. La précédente évaluation avait été invalidée pour la population 12 ans et plus en raison d'une réserve majeure portant sur l'estimation non conforme de l'utilité. On revient uniquement sur les réserves spécifiques à la population 6-11 ans.

Les choix structurants, il n'y a pas eu de point spécifique sur la phase contradictoire.

Le point qui fait l'objet de la question aujourd'hui concerne l'intégration du VEMS, l'un des critères clés dans l'évaluation de l'efficacité des traitements de la mucoviscidose. Il y a deux sous-populations :

- La population hétérozygote dont l'efficacité a été estimée à partir de l'essai clinique GALILEO, sur laquelle nous n'avons pas de problème majeur.
- La population homozygote dont l'efficacité a été estimée à partir d'une comparaison indirecte qui compare KAFTRIO aux trois comparateurs, à savoir placebo, orkambi et symkevi.

Concernant l'événement du VEMS et l'analyse que nous vous en proposons :

- Chez la population hétérozygote, la variation absolue est un critère de jugement secondaire non contrôlé, ce qui est source d'une incertitude.
- Chez la population homozygote, nous avons proposé la réserve majeure suivante : « *En raison des données issues de la comparaison indirecte basées sur trois points, notamment l'estimation d'intégrer des données d'efficacité d'orkambi à partir de données poolées de*

deux études cliniques, ce point et la méthode de pool n'ont pas été présentés par l'industriel. Nous n'avons pas eu de discussion sur l'homogénéité des populations des essais et nous n'avons pas eu de présentation de la proportion de données manquantes, alors que la méthode d'estimation de cet effet traitement est estimée à partir d'un modèle mixte à mesures répétées ».

Pour toutes ces raisons, nous avons un manque de documentation concernant la comparaison indirecte réalisée, ce qui ne permet pas de juger de sa recevabilité. Nous avons proposé, lors de la CEESP précédente, une réserve majeure.

L'industriel est revenu sur ce point et nous a apporté des éléments de clarification qui répondent à certains points soulevés au sein de la réserve majeure, notamment la justification méthodologique du type de comparaison indirecte, les variables d'ajustement du modèle mixte, la définition des différents modèles tester et la discussion des limites.

Sur ce point, il nous demande une requalification de la réserve majeure.

Les éléments apportés par l'industriel ne permettent pas de lever l'ensemble de la réserve majeure. Ce sont des éléments de clarification importants et utiles. Nous avons rajouté en complément d'informations dans l'avis les éléments de clarification apportés par l'industriel, mais ils ne permettent pas de soulever la réserve majeure.

Ainsi, on vous propose de la conserver telle quelle, sans modifier la rédaction, en ajoutant un complément d'information sur la clarification qui nous a été apportée par l'industriel.

L'ensemble des réserves est maintenu. Nous avons deux réserves majeures, huit réserves importantes et huit réserves mineures sur l'analyse de l'efficience que nous vous proposons de ne pas modifier suite à la phase contradictoire.

Pour l'analyse d'impact budgétaire, nous avons une réserve majeure, trois réserves importantes et une réserve mineure qui n'ont pas fait l'objet de demandes de l'industriel.

M^{me} PARIS.- Merci. Hassan Serrier est l'un des rapporteurs. Emmanuelle n'est pas là. Je pense qu'elle enverra son rapport plus tard. J'imagine que s'il y avait un problème de fond, elle se serait manifestée.

M. SERRIER.- Je vais être extrêmement court. Je suis d'accord avec le refus de la modification de la prise en compte des demandes de l'industriel. Il faut rappeler dans ce dossier que les industriels bénéficiaient du premier avis lorsqu'ils ont soumis le second et qu'ils n'ont pas pris en compte les remarques du premier avis pour le second. Certes, il y avait des histoires de délais. Je trouve, malgré tout, que c'est un peu facile de demander une requalification quand on voit l'investissement qui a été fait dans le dossier initial.

Pour ma part, je valide totalement le fait de rester sur ce qu'on avait prévu au départ.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Pierre-Jean.

M. le D^r BÉNÉZET.- Ce n'est pas une question sur le fond du dossier, je partage l'avis, mais une question technique dans la mesure où, de façon évidente, on distingue deux populations, la population homozygote et la population hétérozygote. Sur les deux populations, les éléments d'appréciation ne sont pas les mêmes du tout et les réserves majeures, de ce que l'on peut constater, ne s'appliquent qu'à la population homozygote. L'avis global inclut les deux populations, même si les résultats ne sont pas les mêmes.

Une chef de projet, pour la CEESP.- On a les deux populations, mais on a eu une présentation du résultat par sous-population puisque les comparateurs étaient différents selon la sous-population d'analyses, ce qui amène à faire des analyses différenciées. La réserve majeure que nous avons émise pour la population spécifique 6-11 ans est valable uniquement pour la population homozygote. Par contre, la précédente réserve majeure qui avait été émise sur les données d'utilité s'appliquait à l'ensemble de la population totale du remboursement. C'est pour cela que sur la population hétérozygote, elle est invalidée par la réserve majeure portant sur les utilités, mais on peut quand même présenter un résultat s'affranchissant de cette réserve.

M. le D^r BÉNÉZET.- Merci.

M^{me} POLTON.- En année de vie, donc ?

Une chef de projet, pour la CEESP.- Non, en QALY puisque l'analyse de sensibilité s'affranchissant de la réserve majeure sur les utilités n'intègre pas l'incrément d'utilité du traitement. Ils avaient les éléments pour nous présenter une analyse s'affranchissant de la précédente réserve majeure du dossier de 2021.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup pour cette précision. Y a-t-il d'autres commentaires ? Madame la chef de projet.

Une chef de projet, pour la CEESP.- C'est pour signaler qu'on a modifié une phrase dans les données complémentaires puisque dans le dossier, aucune étude n'avait été mentionnée par l'industriel. Suite à la phase contradictoire, il nous a précisé que des études en vie réelle sont prévues pour l'année à venir.

M^{me} PARIS.- Driss.

M. BERDAÏ.- Est-ce qu'ils sont allés aussi sur la précision du moment de la mise à disposition des données relatives à ces études ?

Une chef de projet, pour la CEESP.- Non. On a exactement la phrase qui est écrite dans les données complémentaires.

M^{me} PARIS.- L'avis vous avait été transmis avec les quelques révisions de forme qui ont été apportées, y compris dans les tableaux d'analyse, pour rendre la rédaction plus claire. S'il n'y a pas d'autres commentaires, je propose qu'on passe au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M^{me} PARIS.- L'avis est adopté avec 13 voix.