

Commission Évaluation Économique et Santé Publique

13 septembre 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. Adoption d'un projet d'avis : Avis économique KAFTRIO (VERTEX PHARMACEUTICALS) – ECO-EFFI 548

M^{me} PARIS.- Nous pouvons commencer l'avis KAFTRIO. Vous avez peut-être remarqué que nous passons l'avis directement en CEESP. J'aurais peut-être dû le dire. Il y a beaucoup d'éléments de cet avis qui avaient déjà été jugés dans le dossier que nous avons vu pour KAFTRIO à partir de 12 ans. Il y a bien sûr de nouveaux éléments pour intégrer le fait que le traitement peut être instauré à partir de 6 ans.

D'ailleurs, cela m'a posé beaucoup de problèmes à la première lecture, mais je suis convenue avec les chefs de projet que nous étions sur la bonne voie. En particulier, sur l'impact budgétaire, je n'étais pas très sûre de savoir ce que nous devions évaluer comme impact. Est-ce l'impact de cette nouvelle instauration en sachant qu'on pouvait déjà le prescrire avant 12 ans ou est-ce l'impact de KAFTRIO en association dans l'absolu, puisque c'est ce que nous faisons sur l'efficacité ?

Je pense que les chefs de projet seront clairs sur ces aspects.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Aujourd'hui, nous sommes là pour vous présenter le dossier KAFTRIO en association à l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose, âgés de 6 ans et plus. Nos rapporteurs étaient Emmanuelle Fourneyron et Hassan Serrier, que nous remercions pour l'aide sur ce dossier.

Je vais tout d'abord vous donner quelques éléments de contexte, notamment du contexte administratif, ce qui est particulièrement important dans le cadre de ce dossier. KAFTRIO a obtenu son AMM en procédure centralisée en date du 20 janvier 2022 en association à l'ivacaftor dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose âgés de 6 ans et plus, homozygotes, que l'on appellera par la suite patients F/F ou hétérozygotes, que l'on appellera par la suite patients F/MF.

Pour votre information, c'est une extension d'indication pédiatrique. En effet, KAFTRIO a déjà eu son AMM et a déjà obtenu son remboursement, et a également été évalué par la CEESP en février 2021 pour les patients âgés de 12 ans et plus. Le présent dossier concerne donc une extension pédiatrique incluant deux sous-populations, la population de 6 à 11 ans et la population de 12 ans et plus. Il a obtenu son statut de médicament orphelin en février 2019 et la demande de remboursement actuelle est identique à l'AMM. C'est-à-dire qu'elle intègre les patients de 6 ans et plus, donc de 6 à 11 ans, et de 12 ans et plus.

En termes de revendication, l'industriel revendique un SMR important et une ASMR II obtenue en mai 2022. L'industriel revendique une population cible d'environ 1 377 patients pour les patients hétérozygotes et de 2 475 patients pour les patients homozygotes.

En termes de montant annuel remboursable, l'industriel revendique, pour KAFTRIO uniquement et pas pour l'association, un montant annuel remboursable de 443 millions d'euros. Il revendique également une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les modes de prise en charge des malades.

Nous avons eu une contribution de patients de l'association française Vaincre la mucoviscidose, qui insiste notamment sur l'importance de l'arrivée de ce produit qui transforme la vie des patients avec des résultats qui ont été mentionnés comme spectaculaires.

En termes de contexte clinique, nous sommes sur une maladie génétique autosomique récessive rare avec un âge moyen des patients au décès d'environ 34 ans. Ce sont donc des patients qui décèdent jeunes, d'où la mise en place d'un dépistage néonatal systématique en France depuis 2002.

C'est une pathologie qui affecte de nombreux organes. La plus connue est la détérioration de la fonction respiratoire, et nous avons également une insuffisance pancréatique et un retard de croissance staturopondéral, ce qui va forcément lourdement impacter la qualité de vie de l'enfant.

En termes de prise en charge, il y a deux types de prise en charge. Il y a tout d'abord une prise en charge symptomatique qui consiste en une prise en charge respiratoire à l'aide de kinésithérapie et d'antibiothérapie pour gérer les exacerbations pulmonaires, avec également une prise en charge nutritionnelle et digestive pour augmenter la croissance staturopondérale de l'enfant. Il y a également des traitements actifs. Nous avons deux sous-populations génétiques, les patients hétérozygotes, chez lesquels il n'y a aucun traitement actif aujourd'hui disponible, et les patients dits homozygotes, où il y a aujourd'hui déjà plusieurs traitements qui sont l'ORKAMBI et le SYMKEVI en association à l'ivacaftor.

Comme je vous l'ai dit, nous avons déjà vu ce dossier dans une précédente évaluation économique chez les patients âgés de 12 ans et plus en février 2021. Pour l'analyse de l'efficacité et l'analyse de l'impact budgétaire, le précédent avis avait obtenu 1 réserve majeure, 10 réserves importantes et 5 réserves mineures. L'objectif était complètement semblable à celui que nous verrons aujourd'hui, c'est-à-dire de documenter l'efficacité de KAFTRIO chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints de mucoviscidose, qu'ils soient homozygotes ou hétérozygotes.

En termes d'interventions comparées, je viens de vous en parler, chez les patients homozygotes nous sommes avec deux traitements actifs qui sont l'ORKAMBI et le SYMKEVI en association aux meilleurs soins de support et chez les patients hétérozygotes, nous avons seulement les meilleurs soins de support.

Le point important à retenir sur cette slide concerne la conclusion de la CEESP sur le précédent dossier. Les résultats de l'analyse de référence ont été invalidés en raison d'une réserve majeure qui porte sur l'estimation de l'utilité. Les résultats d'une analyse de sensibilité qu'avait présentée l'industriel permettaient en fait de s'affranchir de cette réserve majeure et donc de pouvoir retenir un RDCR à 40 ans qui a été présenté par la CEESP dans le précédent avis. Nous avons un RDCR d'environ 850 000 euros par QALY pour les deux sous-populations.

L'autre point important est de retenir que l'arrivée de KAFTRIO, toujours dans la précédente indication, multiplierait le budget de l'assurance maladie par deux par rapport à la dépense actuelle. C'est le premier point à retenir sur le précédent avis qui a été invalidé en raison de la réserve majeure sur l'estimation de l'utilité.

Je vais brièvement vous rappeler les sources de données intégrées, mais cette fois-ci spécifiques à la population 6-11 ans, donc sur l'extension pédiatrique, et donc les données qui ont été intégrées et qui sont spécifiques à KAFTRIO sur cette sous-population pédiatrique. Nous avons eu deux études cliniques. La première, que vous voyez sur la gauche, est l'étude AURORA dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique de l'association KAFTRIO + ivacaftor pendant 24 semaines. C'était une étude non comparative, multicentrique, qui intégrait des patients de 6 à 11 ans. Elle intégrait des patients homozygotes ou hétérozygotes.

Nous avons une deuxième étude, GALILEO, dont l'objectif était vraiment de démontrer la supériorité de l'association par rapport aux meilleurs soins de support. C'est une étude de phase 3 qui a été randomisée en double aveugle. Les patients qui étaient inclus étaient des patients âgés de 6 à 11 ans, mais uniquement hétérozygotes.

Voilà rapidement présentés les deux essais cliniques qui ont été menés pour démontrer l'efficacité de KAFTRIO dans ces deux sous-populations.

En termes de résultats, il y a eu de nombreux critères d'efficacité qui ont été présentés dans ces études cliniques. Nous vous présentons ici uniquement le VEMS, qui est une variation absolue d'un débit de capacité respiratoire jusqu'à la semaine 24. Pour information, ce VEMS était le critère secondaire dans les deux études. C'est un critère secondaire qui était non hiérarchisé, et donc non contrôlé sur le risque alpha. L'industriel vous présente ici des résultats qui sortent statistiquement significatifs sur un critère secondaire non contrôlé, que ce soit pour l'étude AURORA ou l'étude GALILEO.

En termes d'analyse critique toujours spécifique à la sous-population de 6 à 11 ans, nous avons fait le choix de faire un avant-propos vraiment important pour ne pas se perdre dans ce dossier plutôt complexe. L'ensemble des réserves et de la conclusion qui ont été émises par la CEESP dans l'avis précédent, donc l'avis de février 2021 chez les patients âgés de 12 ans et plus, vont

également s'appliquer à ce dossier. En effet, l'industriel n'a modifié aucun des choix qu'il avait déjà faits pour la population de 12 ans et plus et qui avaient déjà été validés par la CEESP. En ce sens, l'analyse coût-résultat a été invalidée pour la population de 12 ans et plus en raison de la réserve majeure portant sur l'estimation de l'utilité.

Ici, nous avons fait le choix de vous présenter uniquement les réserves spécifiques à la population de 6-11 ans et donc à l'extension pédiatrique de ce dossier. En effet, tout le reste demeure valable puisque l'industriel n'a pas modifié les choix de sa population de 12 ans et plus.

Je vais laisser la main pour la suite.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci. L'objectif de ce dossier est d'évaluer l'efficacité de KAFTRIO au regard des alternatives thérapeutiques disponibles dans le traitement des patients atteints de mucoviscidose homozygotes ou hétérozygotes. La population d'analyse est cohérente avec la demande de remboursement, c'est-à-dire les patients âgés de 6 ans et plus atteints de mucoviscidose, homozygotes (F/F) ou hétérozygotes (F/MF).

Le laboratoire a déposé une analyse coût-utilité complétée d'une analyse coût-efficacité dans une perspective collective avec un horizon temporel à durée déterminée de 40 ans. Au niveau du taux d'actualisation, celui-ci est conforme au guide méthodologique, donc 2,5 % sur les coûts et les résultats jusqu'à 30 ans et 1,5 % après. Pour les interventions comparées, encore une fois, rien ne change par rapport au dossier précédent. On a KAFTRIO + meilleurs soins de support versus les soins de support pour les patients hétérozygotes, ou ORKAMBI et SYMKEVI associés aux meilleurs soins de support pour les patients homozygotes.

Au niveau des événements de la microsimulation, le modèle est un modèle de microsimulation associé à un modèle de survie. Au cours de chaque cycle du modèle, les paramètres de facteurs de risque sont actualisés en fonction du traitement reçu et/ou de l'évolution de la maladie. Le VEMS est le volume expiratoire maximal par seconde. C'est donc un débit respiratoire. Dans le modèle, l'effet traitement sur le VEMS est considéré sur deux périodes distinctes.

Vous avez la période observée de l'essai clinique. Pour cette période, l'industriel, pour les patients hétérozygotes, a utilisé les données de l'essai clinique GALILEO. Pour les patients homozygotes pendant la période observée de l'essai clinique, l'industriel a eu recours à une comparaison indirecte pour comparer l'efficacité sur 24 semaines. On a donc des comparaisons ajustées via des modèles mixtes à mesures répétées. Vous avez sur la droite le diagramme du réseau de la comparaison indirecte. On voit qu'il y a une étude pour l'estimation indirecte de KAFTRIO versus placebo, deux études pour l'estimation indirecte de KAFTRIO versus ORKAMBI et une étude pour l'estimation indirecte de KAFTRIO versus SYMKEVI.

Pour la période post-essai clinique, on distingue les patients sous meilleurs soins de support des patients sous modulateur de CFTR. Pour les patients sous meilleurs soins de support, le taux de dégradation annuel de la fonction respiratoire est estimé via un registre américain pour les patients homozygotes. Le même taux est utilisé pour les patients hétérozygotes. Pour les patients sous modulateur de CFTR, on a une dégradation qui est réduite par rapport aux patients sous meilleurs soins de support sur la base des résultats d'une étude d'extension basée sur les 12 ans et plus uniquement.

Nous vous proposons tout d'abord une réserve majeure sur cela. Pour les patients hétérozygotes, la variation absolue du VEMS est un critère de jugement secondaire non contrôlé sur le risque alpha. C'est sur cette population hétérozygote que nous vous proposons une réserve majeure. En effet, les données issues de la comparaison indirecte sont inexploitable en raison de l'absence de présentation de la méthode et du rationnel d'intégration des données d'efficacité d'ORKAMBI à partir des données poolées de deux études cliniques, comme je le disais dans le diagramme précédent. On a une absence de discussion sur l'homogénéité des populations des essais et on a une absence de présentation de la proportion des données manquantes au cours du temps concernant le niveau de VEMS et la méthode de sélection des variables du modèle mixte à mesures répétées.

Si vous en êtes d'accord, la réserve majeure porte sur un manque de documentation concernant la comparaison indirecte réalisée pour estimer les données d'efficacité relatives de la population homozygote qui ne permet pas de juger de sa recevabilité.

C'était donc pour la période observée de l'essai clinique. Pour la période post-essai clinique, l'utilisation du registre américain est acceptable pour les patients sous meilleurs soins de support. Pour les patients sous modulateur de CFTR âgés de 6 à 11 ans, en revanche, l'hypothèse faite par le laboratoire d'appliquer les données cliniques observées chez les patients âgés de 12 ans et plus conduit en réalité à appliquer une réduction de la dégradation du VEMS de 90 % chez les patients âgés de 6 à 11 ans sous KAFTRIO. On a donc une réduction plus importante que celle appliquée pour les comparateurs.

Nous vous proposons donc une réserve importante. En l'absence de données cliniques chez les patients âgés de 6 à 11 ans, il est fait l'hypothèse que la réduction de la dégradation du VEMS est équivalente à celle observée chez les patients âgés de 12 ans et plus, et l'incertitude associée à ce choix n'a pas été explorée et l'impact sur le résultat n'est pas connu.

Un autre événement de la microsimulation sur lequel nous souhaitons nous attarder est l'observance. Pour les meilleurs soins de support, l'observance n'est pas modifiée dans le temps. Seule l'observance des modulateurs du CFTR est considérée et donc la non-observance au

traitement est intégrée via un coefficient associé au coût d'acquisition du traitement. Pour la période d'essai clinique, le taux d'observance est fondé sur les résultats des études cliniques, et il a été observé à 100 %. Pour la période post-essai clinique, ce taux d'observance est basé sur une étude rétrospective américaine ayant évalué l'impact de l'ivacaftor, donc KALYDECO, aux États-Unis. L'industriel a donc appliqué une observance de 80 % post-essai clinique.

Nous vous proposons donc une réserve importante sur ce point puisque l'observance intégrée dans le modèle post-essai clinique tient compte d'une efficacité augmentée et donc d'un coût de traitement diminué du fait de ce taux de 80 %. Ainsi, la réserve importante porte sur l'application d'un taux de 80 % après la période d'essai clinique qui n'est pas suffisamment justifié, d'autant plus que les résultats d'efficacité appliqués correspondent en réalité à une meilleure observance. L'impact de cette hypothèse sur les résultats est important.

Concernant la validité du modèle, la validation interne du modèle est acceptable. En revanche, sur la validité externe, nous avons une comparaison du niveau de VEMS atteint au bout de cinq ans de simulation chez les patients âgés de 6 ans et plus dans le bras des meilleurs soins de support avec les niveaux de VEMS obtenus et observés au début de la simulation dans le modèle KAFTRIO chez les patients âgés de 12 ans et plus, donc dans le précédent modèle.

La comparaison du niveau de VEMS avec le précédent modèle de KAFTRIO ne constitue donc en rien une validité externe. Le laboratoire a également effectué une comparaison entre le nombre de patients transplantés issu du modèle et ceux observés dans deux études, Burgel et al. et Martin et al. Cette validité externe du nombre de patients transplantés est acceptable et conforte les résultats du modèle. Toutefois, il aurait été attendu, en plus de ces éléments, une discussion sur la faisabilité d'une comparaison des sorties du modèle aux données de la littérature et a minima, pour le bras « meilleurs soins de support », en termes d'évolution du VEMS, de mortalité et de Z-score du poids pour l'âge. Nous vous proposons donc une réserve importante portant sur une validation externe des résultats du modèle qui est insuffisante.

Sur la qualité de vie, nous n'avons aucune donnée spécifique à la population pédiatrique qui a été intégrée dans ce modèle. On a une absence totale de discussion et de présentation de la part de l'industriel. L'incertitude explorée à partir de l'analyse coût-efficacité montre toutefois un impact important sur le résultat pour les deux sous-populations. Dans un contexte de pathologie chronique où les symptômes altèrent considérablement la qualité de vie des patients et dont l'un des objectifs du traitement est d'améliorer cette dernière, une estimation robuste des scores d'utilité était attendue et est essentielle. Nous vous proposons donc une réserve importante sur ce point car aucune donnée spécifique à la population pédiatrique des 6 à 11 ans n'a été intégrée dans le modèle sans que cela ne soit ni présenté ni discuté par l'industriel.

Les résultats de l'analyse de référence pour les patients hétérozygotes sont invalidés par la réserve majeure portant sur l'utilité. Nous avons présenté les résultats d'une analyse de sensibilité qui s'affranchit de cette réserve majeure portant sur l'utilité, comme c'était fait sur le dossier précédent. Ce résultat est interprétable et cette analyse de sensibilité montre que KAFTRIO est associé à un RDCR, sur un horizon temporel de 40 ans, de 655 057 euros par QALY. Toutefois, ces résultats ne font pas l'objet d'une exploration complète de l'incertitude.

Pour la population homozygote, les résultats sont invalidés par les réserves majeures, aussi bien la réserve sur les utilités que la réserve portant sur la comparaison indirecte.

En termes d'analyse d'impact budgétaire, s'agissant des choix structurants, l'objectif est d'évaluer l'impact budgétaire à 3 ans de l'introduction de KAFTRIO dans le cadre de l'extension de son indication chez les patients âgés de 6 ans et plus. On est dans une perspective assurance maladie obligatoire. L'horizon temporel est de 3 ans, conformément au guide.

La population cible s'agissant des patients hétérozygotes est de 1 377 patients pour l'année 1, 1 420 patients pour l'année 2 et 1 464 patients pour l'année 3. Pour les homozygotes, elle est de 2 474 patients pour l'année 1, 2 550 patients pour l'année 2 et 2 629 patients pour l'année 3. Le modèle est un modèle à cohorte incidente basé sur le modèle d'efficience. Il faut bien noter que les données du modèle d'analyse d'impact budgétaire reprennent les données intégrées dans le modèle d'efficience.

L'environnement comparé est un environnement sans KAFTRIO, donc avec les meilleurs soins de support pour les patients hétérozygotes car c'est la seule option disponible, et ORKAMBI-SYMKEVI pour les patients homozygotes versus un environnement avec KAFTRIO. Pour rappel, dans l'environnement sans KAFTRIO, le produit est tout de même disponible et commercialisé chez les 12 ans et plus. C'est donc vraiment un environnement sans KAFTRIO dans la sous-population des 6-11 ans, mais il est déjà commercialisé chez les 12 ans et plus.

Comme pour le modèle de l'efficience, nous vous proposons une réserve majeure portant sur le manque de documentation concernant la comparaison indirecte réalisée pour estimer les données d'efficacité relatives à la population homozygote puisque le modèle d'analyse d'impact budgétaire reprend les données intégrées pour le modèle de l'efficience.

Nous allons rapidement vous présenter les résultats. S'agissant des résultats de l'impact budgétaire pour les patients hétérozygotes, l'impact budgétaire cumulé sur trois ans, relatif à l'introduction de KAFTRIO chez les patients hétérozygotes âgés de 6 à 11 ans, est de [REDACTED] d'euros pour le traitement de 1 426 patients hétérozygotes âgés de 6 ans et plus. L'impact budgétaire de cette extension d'indication chez les 12 ans et plus est nul puisqu'il est déjà commercialisé.

Pour les patients homozygotes, donc les patients F/F âgés de 6 ans et plus, les résultats sont invalidés par la réserve majeure portant sur la comparaison indirecte.

Je repasse la parole au chef de projet qui va vous présenter la synthèse des réserves.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Merci. Je pense que vous l'avez compris, l'ensemble des réserves présentées se sont vraiment focalisées sur la population de 6-11 ans, puisque tout restait valable de l'avis précédent chez la population de 12 ans et plus.

Nous avons ici fait le choix de vous proposer une nouvelle présentation avec les tableaux de synthèse pour pouvoir différencier les réserves qui étaient spécifiques à la population de 6-11 ans de celles spécifiques à la population de 12 ans et plus et de celles qui étaient communes pour l'ensemble de la population du remboursement, donc les patients âgés de 6 ans et plus.

Pour la population totale des 6 ans et plus, nous avons eu 2 réserves majeures, 8 réserves importantes et 8 réserves mineures sur l'analyse de l'efficacité. Vous le voyez, nous avons fait cela avec deux colonnes. Je ne vais peut-être pas revenir sur l'ensemble des 18 réserves, ce serait un peu long, mais je vais uniquement vous rappeler les réserves majeures.

La première réserve est spécifique aux patients de 6-11 ans. Elle concerne le manque de documentation concernant la comparaison indirecte. En plus d'être spécifique aux patients de 6-11 ans, elle est spécifique à la sous-population homozygote.

La deuxième réserve majeure est commune à l'ensemble de la population des 6 ans et plus et concerne en fait la méthode d'estimation de l'utilité. Rapidement, puisque nous ne vous l'avons pas présentée dans le détail, l'industriel intègre dans son modèle un incrément d'utilité pour les patients traités par KAFTRIO puisque l'ensemble du questionnaire ne permettait pas selon eux de capter l'impact sur la qualité de vie. Cette réserve majeure est donc commune aux deux sous-populations.

Concernant l'analyse de l'impact budgétaire, nous restons sur la même présentation. Pour la population de 6 ans et plus nous avons 1 réserve majeure, 3 réserves importantes et 1 réserve mineure, avec la réserve majeure qui vous a été présentée et qui est complètement le miroir de celle qui a été émise pour l'analyse de l'efficacité, c'est-à-dire liée à la comparaison indirecte puisque les données d'efficacité de l'AIB sont exactement les mêmes que celles de l'analyse de l'efficacité.

Nous allons à présent vous présenter la conclusion que nous allons vous proposer. Je vais vous la partager.

Dans le premier point, nous rappelons bien évidemment que l'efficacité du produit ne peut être démontrée en raison des réserves majeures, la première spécifique à la population de 6-11 ans

et à la sous-population homozygote sur la comparaison indirecte, et la deuxième, qui avait déjà été émise dans l'avis précédent sur la population 12 ans et plus, portant sur l'estimation des scores d'utilité et qui reste aujourd'hui valable.

Nous souhaitons rappeler que pour la population hétérozygote, il y a des résultats d'une analyse de sensibilité qui peuvent s'interpréter puisque l'industriel nous a présenté une analyse de sensibilité qui s'affranchit de la réserve majeure. Pour cette population, nous présentons donc un RDCR sur un horizon temporel de 40 ans de 655 000 euros par QALY.

Deuxièmement, pour la population homozygote, nous ne pouvons pas nous positionner et valider le RDCR qu'ils nous présentent. Nous souhaitons quand même souligner qu'il n'y a pas eu d'analyse faisant varier le prix des comparateurs, qui sont pourtant tous détenus par un seul et même laboratoire qui est le laboratoire VERTEX. On aurait pu, avec des analyses de sensibilité faisant varier les prix, se rapprocher d'une situation un peu plus réelle de celle qui est observée.

En plus de cela, dans les résultats il y a eu une exclusion des comparateurs de la frontière d'efficience, ce qui revient à faire une comparaison versus les meilleurs soins de support. Premièrement, ce n'est pas vraiment représentatif de la vraie vie puisqu'aujourd'hui les patients sont traités par des traitements actifs. Deuxièmement, c'est peu informatif comme aide à la négociation puisque le CEPS devrait se positionner par rapport aux meilleurs soins de support.

Concernant l'impact budgétaire, nous rappelons ici qu'il ne peut être retenu en raison de la réserve majeure invalidant les résultats de l'efficience. Nous nous proposons quand même de vous présenter les résultats de l'analyse d'impact budgétaire chez les patients hétérozygotes avec un total de la dépense cumulée à trois ans de [REDACTED] d'euros, avec près de 90 % de ce total qui est occupé par les coûts de traitement.

Enfin, nous souhaitons rappeler deux points, le premier étant l'absence d'utilité pédiatrique qui induit une incertitude forte et dont l'impact sur le résultat est difficilement explorable, d'autant plus dans le contexte de la mucoviscidose qui est une pathologie chronique, comme l'a souligné la contribution de patients, où les symptômes altèrent considérablement la qualité de vie des patients. Il est donc essentiel d'avoir une estimation robuste de ces scores d'utilité.

Pour finir, dans un contexte de maladie rare et lorsque plusieurs traitements sont disponibles et détenus et commercialisés par un même laboratoire, nous souhaitons insister à nouveau — parce que cela avait déjà été mentionné dans le précédent avis — la nécessité de documenter le profil des patients, la prise en charge, les ressources consommées et l'efficacité en pratique clinique courante à partir du registre français de la mucoviscidose, qui est un registre qui a quelques années de recul, et qui permettrait vraiment d'améliorer le recueil des données et leur intégration dans le modèle de l'efficience.

Enfin, en lien avec ce dernier point, nous demandons du coup des recueils de données complémentaire, comme cela avait déjà été demandé dans l'avis précédent, toujours dans un but d'intégrer l'évaluation de critères d'efficacité multiples comme c'est le cas dans la mucoviscidose, et également de recueillir des données de qualité de vie et le recueil des coûts associés.

Nous rappelons également que cela pourrait s'inscrire dans le registre déjà existant que j'ai mentionné précédemment. Si ce registre ne permet pas de répondre à l'ensemble des questions qui ont été émises dans la demande de données complémentaires, nous recommandons de mettre en place des études spécifiques. Ce point avait déjà été mentionné en février 2021. À ce jour, aucune étude en cours n'a été mentionnée par l'industriel.

Voilà ce que nous voulions vous présenter.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Je pense que nous allons laisser parler les rapporteurs, Emmanuelle et Hassan.

M^{me} FOURNEYRON.- Je vais faire un rapport qui va reprendre avec mes mots ce qui a été présenté de manière extrêmement claire par les chefs de projet sur un dossier qui est un peu compliqué en termes de mécanique. Bravo à toutes les deux pour cette présentation que j'ai trouvé vraiment claire.

Je vais surtout axer mon intervention sur un certain nombre de points qui sont, de mon point de vue, des points assez spécifiques au dossier et qui peuvent être intéressants pour tous les membres de la CEESP en termes de compréhension globale.

Je vais peut-être déjà bien rappeler que le dossier porte sur KAFTRIO, mais qu'il se prend en association avec l'ivacaftor, donc KALYDECO, dans ce traitement de la mucoviscidose. Comme cela a été assez clairement expliqué, en termes de périmètre, c'est une extension pédiatrique sur un dossier que nous avons étudié en 2021. J'étais rapporteur sur ce dossier et à l'époque nous étions sur des patients âgés de 12 ans et plus, et là nous avons un dossier à partir de 6 ans.

C'est un élément qui était un peu compliqué quand nous avons repris le dossier donc il faut bien préciser que le dossier qui nous est soumis n'est pas simplement sur la tranche 6-11 ans mais bien sur 6 ans et plus. Je le dis parce que de mon point de vue, quand on lit le dossier cela complique la lecture et l'analyse, mais je crois qu'il est utile aussi de préciser que ce n'est pas un choix du laboratoire mais que c'est « dicté » par nos règles. Je pense qu'il faut dire aussi que ce choix de reprendre vraiment la population intégrale de 6 ans et plus est conforme à nos règles.

S'agissant des éléments de contexte qu'il me semble nécessaire d'avoir en tête dans ce dossier, vous l'aurez compris, KAFTRIO en association avec KALYDECO est un traitement de la mucoviscidose, une maladie rare d'origine génétique qui est évolutive, létale, qui génère des

complications assez graves, notamment respiratoires mais pas uniquement malheureusement, et dans un contexte où la plupart des traitements actuellement sont essentiellement symptomatiques. Les épisodes qui dégénèrent peuvent faire en sorte qu'en cas de dégradation, pour certains patients, seule la greffe pulmonaire peut enrayer l'atteinte pulmonaire.

KAFTRIO arrive dans ce contexte et apparaît un peu comme une innovation que je qualifie de rupture dans mon vocabulaire. Je ne sais pas si c'est un terme correct, mais il apparaît vraiment comme un traitement innovant et de rupture dans ce contexte particulier de la maladie et de ses conséquences sur la qualité de vie des patients. On le voit dans ce qu'a pu produire la HAS jusqu'à présent puisque la commission de la transparence a reconnu le caractère présumé innovant de l'association KAFTRIO-KALYDECO, qui permettrait aux patients, je cite, « de mieux respirer, d'être moins souvent malades et de reprendre du poids », avec une ASMR attribuée de niveau II, ce qui est quand même assez notable.

Je voulais aussi revenir sur l'association de patients. J'invite toute la CEESP à lire la contribution si vous ne l'avez pas déjà fait parce que nous sommes habitués à avoir des contributions d'association de patients et je trouve que celle-ci a des mots particulièrement forts. Dans le dossier que nous avons eu il y a deux ans, c'était la même chose. L'association Vaincre la mucoviscidose avait également contribué à ce précédent dossier. Je voulais juste citer quelques mots parce que je trouve qu'ils montrent vraiment très fortement le soutien et l'attente qu'exprime l'association de patients par rapport à l'association KAFTRIO-KALYDECO. Ils disent que « les résultats sont qualifiés de spectaculaires, marquant un véritable tournant dans la lutte contre cette maladie. L'espoir qui est formulé est de transformer la mucoviscidose, maladie génétique mortelle, en une maladie chronique stabilisée ». Nous sommes quand même dans ce contexte et je pense qu'il faut avoir en tête ces mots assez forts.

Le dernier élément de contexte que je voulais apporter, qui bien sûr est mentionné dans l'avis, c'est d'avoir en tête que les quatre traitements et comparateurs dont nous parlons, KALYDECO, ORKAMBI, SYMKEVI et KAFTRIO appartiennent tous les quatre au laboratoire VERTEX. On est sur une sorte de gamme de produits du laboratoire dans ce cadre-là, y compris les comparateurs qui ont servi dans le dossier. Je pense que c'est un point important à mettre en avant.

Sur les caractéristiques méthodologiques du dossier, le seul commentaire que j'ai est sous la forme d'un regret. Vous avez compris qu'on a fait le choix de proposer un avis dont le contenu se réfère et intègre toutes les réserves et les conclusions du précédent avis du dossier déposé il y a deux ans. C'est un choix qui était dicté par le fait qu'il s'agit d'une extension pédiatrique, mais surtout par le fait que même si le dossier est déposé près de deux ans avant, les choix

méthodologiques sont similaires à ceux du précédent dossier, y compris les choix méthodologiques qui avaient dicté chez nous la formulation de réserves.

Je peux comprendre des délais de dépôt courts, etc., mais je regrette ce choix de la part du laboratoire et j'avoue que cela m'interpelle que dans le nouveau dossier il y ait toujours les mêmes choix budgétaires et qu'il n'y a pas eu de prise en compte des remarques et des réserves que nous avons pu formuler dans le précédent dossier. Je trouve cela regrettable.

J'évoque un dernier point sur les résultats d'efficience et d'impact budgétaire. Vous avez vu qu'une partie des résultats sont invalidés par nos propres réserves, même si nous arrivons quand même à en interpréter une partie. Je pense que dans cette partie interprétable il est important de regarder les chiffres eux-mêmes dans ce qu'ils veulent dire. Nous sommes quand même dans un dossier qui permet d'estimer un RDCR et un impact budgétaire extrêmement élevés, et c'est en lien direct avec la revendication de prix qui est elle-même extrêmement élevée.

Dans le précédent avis CEESP, notre conclusion précisait la nécessité d'une baisse significative du prix de KAFTRIO et de ses comparateurs. C'est un point qu'il est important de rappeler et je pense qu'il faut appuyer sur cette demande clef de la conclusion.

Voilà ce que je voulais ajouter. La présentation et l'avis reflètent très bien le dossier, donc je vous propose bien sûr de voter cet avis.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Hassan ?

M. SERRIER.- L'intervention d'Emmanuelle confirme ce que je pensais déjà. C'est-à-dire que nous sommes vraiment sur la même longueur d'onde sur ce dossier. Je vais essayer de ne pas trop répéter, mais il y a des points sur lesquels il est important de revenir.

Je pense que vous avez tous compris que c'est un dossier qui est particulier sur plusieurs points. Je rejoins une première fois Emmanuelle. Il est important de souligner qu'il n'est pas fréquent d'évaluer un produit pour lequel il y a une attente aussi forte. Je la rejoins sur le fait que les mots de la contribution de l'association de patients sont très forts. Ce qui est marquant, c'est que c'était déjà le cas lors de la première évaluation dont je faisais partie. C'était une autre contribution, mais c'était déjà le cas. Les mots sont très forts. C'est déjà important de le souligner.

Le deuxième point sur lequel je rejoins également Emmanuelle est le suivant. L'industriel a peut-être eu peu de temps pour faire ce dossier, pour des raisons administratives ou autres, mais il n'empêche qu'on peut vraiment regretter qu'il n'y ait pas eu plus d'efforts pour au moins lever une partie des réserves qui étaient sur la précédente version. C'est ce qui en fait un dossier particulier, vous l'avez compris. On fait référence à un dossier, et quelque part, dans cette extension pédiatrique, les réserves viennent s'accumuler avec les réserves qui étaient déjà là

avant. J'entends aussi l'argument du temps, mais il n'empêche qu'il y avait des réserves qui étaient très simples à mener et qui ne nécessitaient pas beaucoup de temps, donc on peut regretter qu'il n'y ait pas eu plus d'efforts.

Un autre point, une autre particularité déjà soulignée par Emmanuelle, est le fait que l'industriel possède les comparateurs. Certes ce n'est pas complètement intuitif, ce n'est pas fréquent, mais du coup on a vraiment une information importante qui n'est pas exploitée. Il aurait été vraiment intéressant d'avoir des analyses de sensibilité un peu plus poussées puisque, par définition, l'industriel connaissait du coup le prix des produits « concurrents », ce qui aurait pu fournir une information intéressante.

Je vais revenir un peu plus en détail sur un point qui est important. C'est un dossier dans lequel il y a des réserves majeures. Ce sont des dossiers dans lesquels il y a des réserves majeures, si je reprends le précédent aussi puisque c'est la même réserve. Malgré tout, je pense qu'il y a de l'information à tirer et une conclusion à avoir. Sur le précédent dossier, grâce à une analyse de sensibilité, on arrivait à conclure que le ratio se situait probablement au-dessus de 850 000 euros par QALY. On avait des hypothèses qui étaient très conservatrices.

Là, on a une réserve majeure qui invalide, mais sur le même principe, pour une des populations, on a une analyse qui nous permet d'avoir un ratio à 650 000 euros par QALY. Cela paraît plutôt intuitif, pour un produit qui est efficace, qu'en élargissant la population on ajoute le bénéfice de la population pédiatrique dont on attend qu'il soit supérieur, donc c'est logique que le ratio diminue un peu.

Pour autant, les ratios dans lesquels on croit et les informations distillées dans ces deux avis laissent penser que le ratio coût par QALY est très, très élevé et que la stratégie reste loin d'être efficiente. Comme cela est dit dans l'avis, si on ajoute à cela sur le même principe les informations que nous avons sur l'analyse d'impact budgétaire que l'on peut exploiter, puisqu'on ne peut pas toutes les exploiter, il y a clairement une nécessité d'avoir une baisse de prix de ce produit et de ses comparateurs par la même occasion.

Pour conclure, je suis totalement en accord avec l'ensemble des réserves soulevées et avec la conclusion de l'avis.

M^{me} PARIS.- Merci beaucoup. Y a-t-il des questions ? En attendant, pouvons-nous revoir exactement la manière dont est formulée l'idée de la baisse de prix dans la conclusion ? Je laisse Dominique poser une question.

M^{me} POLTON.- Merci beaucoup, c'était très clair. J'ai juste une remarque. Je comprends que c'est sans doute la règle, et là en plus tous les produits sont chez le même industriel donc ce serait très

faisable, et par ailleurs je comprends que la CEESP doit donner son avis sur ce qu'il faut recueillir en vie réelle, mais pour le coup, je ne trouve pas évident de le faire alors qu'à l'évidence la CT a dû le demander aussi. C'est comme si personne d'autre ne demandait cela. Je ne trouve pas évident de faire comme si ce n'était pas un peu la HAS globalement, c'est-à-dire la commission de la transparence et la commission d'évaluation économique qui se mettaient d'accord pour dire « voilà ce qu'il faut faire pour avoir des données de vie réelle sérieuses sur ces produits ».

Cela ne me dérange pas du tout, c'est très bien fait, ce qui est écrit est parfait, mais ma réaction a été de me dire « j'imagine que la CT dit la même chose et on fait comme si chacun avançait un peu en silo par rapport à l'autre ».

C'est quelque chose qui me gêne et ce n'est pas la première fois que je note cela, mais les règles du jeu sont peut-être que la CEESP parle pour elle-même et ne parle pas pour la CT et réciproquement. En même temps cela fait quand même un peu bizarre.

M^{me} PARIS.- Je suis complètement d'accord avec toi. C'est vrai qu'en principe, les dossiers sont traités en même temps, avec le même délai. Maintenant, il ne me semble pas que ce soit une entorse, à moins que nous n'ayons pas encore l'avis CT. Vous m'avez dit que nous l'avions et qu'ils demandaient la même chose. Je pense que dans ces cas-là, quand l'avis CT est déjà rendu, ce n'est pas invraisemblable d'y faire référence, il me semble.

Je me souviens très bien que quand je suis arrivée, on m'a expliqué que les deux avis étaient indépendants et en principe traités en même temps. Dans l'absolu, peut-être qu'ils devraient être adoptés le même jour et donc que ce n'est pas possible, mais dans le cas précis où c'est fait, puisqu'il existe, il est publié, il ne me semble pas qu'il y ait un grand inconvénient à demander les deux.

M^{me} POLTON.- J'ai retrouvé ma deuxième remarque qui était un compliment. J'ai trouvé que la contribution de l'association de patients était remarquable, notamment en raison du fait qu'il y ait des recherches de patients qui avaient pris le traitement, un effort d'enquête, etc. C'est vraiment une contribution assez remarquable, outre le témoignage de l'efficacité. Vraiment, c'est très intéressant.

M^{me} PARIS.- Oui. Marc ?

M. le P^r BARDOU.- J'ai une série de toutes petites questions et remarques. Je voulais revenir sur la dernière conclusion, qui était de dire que le RDCR était extrêmement élevé, ce avec quoi je suis d'accord. C'est une question qui est peut-être naïve, mais si j'ai bien compris, dans le calcul il n'est pris en compte que le prix de KAFTRIO et pas celui de KALYDECO. Je ne comprends pas bien parce qu'in fine, il faudra que l'on paie pour les deux, et pour être traité par KAFTRIO, il faut que les

patients prennent aussi KALYDECO le soir. C'est juste une question naïve. Je ne comprends pas pourquoi on ne prend en compte qu'un seul des deux coûts.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Je peux peut-être répondre à cette première question. C'est à cause de moi, j'ai dû vous induire en erreur. Ils nous ont présenté l'ensemble du montant remboursable spécifique à KAFTRIO, donc sans intégrer KALYDECO. Par contre, le résultat qui a été jugé très élevé du RDCR, ainsi que l'analyse d'impact budgétaire, intègrent l'ensemble du coût de traitement et donc pas uniquement le coût de KAFTRIO, mais bien évidemment le coût de KALYDECO, le coût des hospitalisations et autres. C'est vraiment l'ensemble des coûts qui sont pris en compte. Vous avez été induit en erreur par moi.

M. le P^r BARDOU.- J'avais mal compris. J'ai une deuxième petite question. Les deux rapporteurs ont souligné la contribution des associations de patients. J'ai vu que les associations de patients expliquaient que c'était un changement très important, que cela modifiait beaucoup de choses. Or, quand on regarde les données de qualité de vie, elles ne sont pas terribles et c'est d'ailleurs pointé dans l'avis de la commission de transparence qui met qu'il n'y a pas de données robustes en termes de qualité de vie. D'une part, je m'interroge sur cette discordance, et d'autre part je me demande comment vous faites un coût par QALY quand les données de qualité de vie ne sont pas robustes.

M^{me} PARIS.- Je vous laisse répondre.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Il y a des données d'utilité que nous n'avons pas jugées robustes parce qu'il y a surtout une absence de données d'utilité pédiatriques. Toutefois, c'est difficile. Dans le cadre d'une pathologie orpheline qui a peu de données, même s'il y a quelques données d'utilité dans la mucoviscidose, on ne peut pas reprocher l'absence de données.

Ce que nous avons reproché, c'est une absence de discussion sur ce manque de données pédiatriques, mais il y a quand même de nombreuses données sur les adultes. Cela a été recueilli à l'étranger dans un autre contexte que le contexte français. On connaît bien sûr l'impact de ces différences sur le score d'utilité français. Effectivement, il peut y avoir une différence avec ce qui est souligné par les associations d'usagers, mais qui n'utilisent pas forcément les mêmes questionnaires que nous.

Dans les questionnaires de qualité de vie, il y a des questionnaires de qualité de vie spécifiques à une maladie, et là, l'association de patients a pu vraiment démontrer, sur ces questionnaires spécifiques, l'impact sur la qualité de vie. En termes de QALY, on est sur des questionnaires dits non spécifiques, donc l'EQ-5D, qui permet d'avoir des scores d'utilité et donc d'estimer le QALY.

Je pense donc que la petite différence peut venir de la différence de questionnaires.

M. le P^r BARDOU.- Si je peux me permettre, je ne crois pas. Encore une fois, que pour le calcul vous utilisiez les échelles génériques, nous sommes d'accord. Par contre, pour l'analyse de la qualité de vie dans l'évaluation de la transparence, en général, ce qui est demandé, c'est une échelle générique et une échelle spécifique.

Normalement, l'évaluation de la qualité de vie pour l'évaluation de l'efficacité doit incorporer l'échelle spécifique. Je ne sais pas si derrière les associations de patients sont allées en ouvert en interrogeant les patients pour évaluer la qualité de vie, mais dans le cadre de l'essai, la démonstration n'a pas été robuste.

Je me méfie toujours. J'ai toujours un œil assez vigilant sur les médicaments qui sont très attendus, avec une perception d'eux comme étant très innovants. Si on remonte l'historique, notamment l'évaluation de KALYDECO, il y a une ASMR II sur des données de pharmacocinétique. Cela veut dire qu'on surcote très probablement ces médicaments dans l'évaluation de l'efficacité. J'ai terminé mes questions et mes remarques.

M^{me} PARIS.- Merci, c'est intéressant. Daniel ?

M. BIDEAU.- Je voulais intervenir sur différents éléments. D'abord, c'est très positif d'avoir une association de patients qui intervient et qui propose son avis. Je trouve cela très positif mais je comprends d'autant moins le fait que l'industriel n'ait pas pu recueillir des éléments d'information sur des données en vie réelle telles qu'elles ont pu intervenir depuis la mise en commercialisation du produit, qui maintenant est quand même un peu ancienne, au moins sur les patients plus âgés.

Quelque part, ce qui me pose question, c'est ce RDCR élevé, je suis tout à fait d'accord avec vous, mais aussi ce que vient de souligner Marc Bardou, c'est-à-dire le problème des changements par rapport à la qualité de vie pour lesquels je m'interroge fortement. J'ai peur d'un effet déceptif d'un médicament très attendu, qui effectivement semble être plébiscité par les parents et donc les patients indirectement. J'ai assez peur de cet élément déceptif.

Je comprends très bien que par rapport à une situation où il n'y a rien cela puisse être un élément positif, mais quelque part j'ai peur d'un effet déceptif par rapport à ce médicament, et je suis tout à fait d'accord avec les conclusions apportées par le rapport.

M^{me} PARIS.- Merci. Emmanuel ?

M. le P^r RUSCH.- Ma question est dans le prolongement de ce qui vient de se dire et repose sur la discordance entre la contribution de l'association d'une part, le plan de l'efficacité clinique et le fait que, si je reprends ce qui a été publié sur le site de la Haute Autorité de Santé, on mette en avant une efficacité clinique pertinente au travers du VEMS et de son amélioration, et d'autre

part ce qui vient de se discuter sur le fait qu'on utilise un indicateur EQ-5D générique et non pas l'indicateur spécifique.

Est-ce que le fait que le RDCR soit très important est lié à notre difficulté ou incapacité à saisir l'amélioration de l'utilité ou de la qualité de vie au travers de l'EQ-5D, ou est-ce que ma remarque est totalement à côté de la plaque ?

M^{me} PARIS.- Je vous laisse répondre.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce que je vous propose, c'est que nous vérifiions bien les résultats cliniques qui ont été mis sur les autres questionnaires spécifiques, parce que là nous avons les informations sur les scores d'utilité mais nous ne les avons pas en tête sur les questionnaires spécifiques. Sur ces différences, il va falloir que nous le revérifiions a posteriori. Ça, c'était la première partie de votre question, je crois.

Sur la deuxième partie, qui est de savoir si c'est une difficulté à capter l'effet sur la qualité de vie qui est traduite par un RDCR élevé, dans tous les cas, même si nous sommes sur un RDCR en années de vie gagnées, qui ne tient donc compte que de l'effet sur la survie du patient et pas du tout sur les utilités, on reste quand même sur un RDCR dans le même ordre de grandeur. Par conséquent, si on s'affranchit des utilités, cela reste quand même un RDCR élevé.

Cela peut déjà être un premier élément de réponse pour pallier cette incertitude dont nous sommes en train de discuter sur l'estimation des données d'utilité. C'est-à-dire qu'en se focalisant sur l'analyse coût-efficacité, cela reste des résultats globalement similaires, en tout cas du même ordre de grandeur.

Je ne sais pas si cela répond à votre question.

M. le P^r RUSCH.- En partie, je pense. Après, il peut y avoir un écart entre l'efficacité et l'utilité. C'est ce que l'on observe aussi sur le rein entre la greffe et l'hémodialyse. On n'a pas forcément un écart de survie mais on a peut-être un grand écart de qualité de vie. Je voulais m'assurer que ce n'est pas parce que notre outil de mesure d'amélioration de la qualité de vie ne permet pas de saisir cette amélioration qu'on avait finalement un RDCR très grand, et que si on avait un indicateur d'utilité spécifique plus approprié, on n'aurait pas un RDCR qui brutalement diminuerait.

M. le D^r BERDAI.- Si je peux compléter un peu la réponse, je pense qu'il y a un peu de tout cela. A mon sens, nous sommes face à des coûts tellement élevés que même si nous mettions en face un gain de qualité de vie important, nous aurions quand même des RDCR très élevés.

En même temps, il faut rappeler que ce que tu dis là est l'argument de l'industriel. Sur la réserve majeure sur l'utilité, l'argument de l'industriel était de dire que justement l'EQ-5D ne captait pas

tout ce qui est fonction respiratoire. Je peux entendre cet argument. L'EQ-5D générique peut ne pas tout capter.

Par contre, ce qu'on lui reprochait sur la réserve majeure, c'est la façon dont il essaie du coup derrière de calculer avec un autre questionnaire un incrément qui n'est ajouté que dans un bras, qui est à risque de redondance, qui n'est pas décrit de la même façon, etc. Sur l'argument de base, il peut y avoir une partie de la qualité de vie qui n'est pas captée par l'EQ-5D qui est générique. Je ne pense pas pour autant que cela aurait changé drastiquement la conclusion, mais c'est vraiment un avis personnel sur le RDCR.

M. le Pr RUSCH.- Merci.

M^{me} PARIS.- Hans ?

M. SPATH.- Dans le prolongement des réponses apportées à Emmanuel, je pense que je peux confirmer par l'historique ce que vient de dire Hassan parce que ce n'est pas la première fois que VERTEX fait du forcing auprès du CEPS pour réclamer un prix très élevé, parce qu'il n'y a pas de concurrent même dans l'indication mucoviscidose. Comme vous l'avez bien souligné, c'est le seul qui ait des médicaments dans la mucoviscidose et il met justement en avant cette grande attente des patients et des parents. Il utilise tous ces arguments dans une négociation avec le CEPS. Il essaie de passer avec un haut ratio coût-efficacité qui comporte des limites.

Ma question est la suivante. Je pense que vous avez posé toutes ces questions au laboratoire dans l'échange technique sur le fait de faire mieux qu'ils ne l'avaient fait dans le dossier d'il y a deux ans. Par ailleurs, il n'y a quasiment pas d'informations spécifiques pour les 6 à 11 ans, en réalité. Il y a beaucoup de données manquantes voire non robustes dans le dossier.

Pourtant, ce n'est pas un laboratoire qui passe pour la toute première fois en CEESP et qui fait une évaluation économique. Ce ne sont pas des naïfs, mais je pense qu'ils ne veulent pas faire plus parce qu'ils savent qu'ils peuvent faire le forcing, qu'ils y sont arrivés une fois et qu'ils peuvent le faire une deuxième fois, pour obtenir un prix élevé.

Après, le CEPS peut négocier quand même suite à notre évaluation. Le prix ne sera peut-être pas aussi élevé que celui revendiqué mais ils vont quand même obtenir un prix élevé. C'est la note un peu plus pessimiste.

M^{me} PARIS.- Merci.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Nous avons peut-être deux petites informations complémentaires à vous apporter sur la qualité de vie. Pour répondre à Hans, d'abord, merci beaucoup pour votre commentaire. C'est aussi une autre particularité du process de ce dossier, nous n'avons pas fait d'échange technique pour plusieurs raisons.

La première raison est que les choix n'avaient pas été changés sur la population de 12 ans et plus et nous n'allions pas reposer des questions qui avaient déjà été posées il y a un an et demi. L'autre point était une contrainte de temps. Nous n'avons pas fait d'échange technique mais nous avons le précédent échange technique, qui avait permis de poser beaucoup de questions il y a un an et demi. L'autre chef de projet a des remarques supplémentaires à vous apporter sur la qualité de vie.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Concernant la qualité de vie, nous sommes allés revoir dans le dossier technique déposé par l'industriel. Pour le questionnaire CFQR, qui est un questionnaire mesurant l'impact de la mucoviscidose publié en 2020 avec un score qui varie de 0 à 100, 0 étant le pire état, on a des augmentations qui ont été rapportées sur les différents domaines par KAFTRIO, qui sont plus élevées que celles observées par les autres modulateurs du CFTR, donc ORKAMBI et SYMKEVI.

Notamment, l'amélioration la plus importante est celle des symptômes respiratoires. On a +20,2 points dans l'étude AURORA sur les patients hétérozygotes et + 17,4 points chez les patients homozygotes. Nous avons un score de 20,2 et 17,4 avec KAFTRIO alors qu'il était de 5 et de 2,20 sous SYMKEVI et ORKAMBI.

Nous avons également d'autres augmentations importantes, que ce soit sur la fonction physique ou sur la vitalité. Nous avons des améliorations qui sont cliniquement pertinentes puisque dans ce score, une augmentation de plus de 4 points est cliniquement pertinente. Avec ce questionnaire CFQR qui est basé sur 8 questions, nous avons quand même des améliorations de la qualité de vie qui sont cliniquement pertinentes, notables et rapportées par l'industriel.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Après, le point pour compléter est que ce seuil est cliniquement pertinent avec un score au-delà de 2, mais on reste sur un score qui est de 20 sur 100, qui est quand même un petit score mais qui reste 17 points au-dessus des autres traitements modulateurs. Voilà pour la qualité de vie.

M^{me} PARIS.- Je voulais juste ajouter quelque chose sur le processus de traitement du dossier et l'échange technique. Il me semble, d'après les échanges que nous avons eus préalablement à la CEESP, que la raison principale n'est pas le temps. C'est le fait que des remarques avaient déjà été faites pour l'échange technique du précédent dossier et que le laboratoire n'en avait pas tenu compte, ce qui fait que nous n'avons pas considéré que cela valait la peine de reprendre du temps pour faire un nouvel échange technique. Si nous avons pensé que cela nous permettrait d'avoir un bien meilleur dossier et des résultats que nous n'invaliderions pas, j' imagine que nous aurions eu une autre démarche.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Tout à fait.

M^{me} PARIS.- Pierre-Jean ?

M. le D^r BENEZET.- Les aspects cliniques viennent d'être évoqués à plusieurs reprises et nous avons beaucoup parlé de l'évolution du VEMS, qui est un élément important de la fonction respiratoire, mais qui est en fait un critère de jugement secondaire. Quel était le critère de jugement principal ? On peut s'interroger sur ces éléments cliniques, puisque nous ne sommes pas en possession de critères sur la qualité de vie qui sont très utiles pour ce dossier.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Le critère principal pour l'étude AURORA, c'était des paramètres pharmacocinétiques pour la partie A et de sécurité pour la partie B. Dans l'étude GALILEO, qui portait sur les patients hétérozygotes de 6 à 11 ans uniquement, nous avons la variation absolue de l'ICP jusqu'à la semaine 24. C'était le critère principal.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Ce sont des critères très biologiques qui n'ont pas été intégrés dans le modèle de l'efficience.

M. le D^r BENEZET.- C'était plus biologique que clinique, effectivement.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui.

M. le D^r BENEZET.- Merci.

M^{me} PARIS.- Emmanuel ?

M. le P^r RUSCH.- C'est cette discordance qui m'interpelle un peu entre les différents indicateurs, d'amélioration clinique d'un côté, d'utilité et de qualité de vie de l'autre, et notamment parce que cela vient aussi dans la même veine que la contribution de l'association, qui visiblement a beaucoup d'attentes vis-à-vis de ce traitement. C'était déjà le cas il y a deux ans et ça l'est toujours.

Nous avons aussi parlé du fait que ce soit une thérapeutique peut-être de rupture par rapport à ce qui existait avant. C'est un peu cette discordance qui me perturbe. Par contre, je trouve assez insupportable que l'industriel s'assoie sur les avis, les recommandations, les demandes précédentes, ne bouge rien et ne change rien, peut-être parce qu'il se sent tellement sûr de lui-même qu'il considère que nos remarques n'ont pas beaucoup d'intérêt pour lui, c'est possible.

C'est juste une remarque. Cette discordance me perturbe, en fait.

M^{me} PARIS.- C'est entendu. Je ne pense pas qu'il y ait de réponse. Nous avons évoqué le sujet à plusieurs reprises. Merci. Y a-t-il d'autres commentaires ? Pierre-Jean ?

M. le D^r BENEZET.- C'est évoqué dans le dossier à plusieurs reprises, mais nous n'avons pas abordé dans la discussion la question de la greffe pulmonaire. En définitive, on voit bien que dans l'évolution de cette pathologie, le recours à la greffe est quelque chose qui va être, si possible, un

moyen de guérison ou en tout cas de prolongation de la durée de vie. C'est peut-être un peu trop tôt, mais comment se fait-il que l'on n'aborde pas la question de l'incidence de la mise en œuvre de ce traitement sur le moment de la greffe ou l'éventualité d'une greffe ? Cela peut être un point clef de la discussion, et aussi par rapport à la qualité de vie.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- La transplantation pulmonaire est un événement qui fait partie des paramètres qui ont été pris dans le modèle de microsimulation. C'est un paramètre qui est actualisé en fonction du traitement reçu et de l'évolution de la maladie dans chaque simulation du modèle.

M. le D^r BENEZET.- D'accord.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Pour compléter, il est pris en compte parce que le patient est transplanté en fonction de son niveau de VEMS. Les traitements modulateurs, impactant le niveau de VEMS, impactent indirectement la transplantation. C'est bien pris en compte dans le modèle et l'effet du traitement sur la transplantation pulmonaire est pris par le biais de l'amélioration du VEMS.

M. le D^r BENEZET.- D'accord, merci.

M^{me} PARIS.- Merci. Driss ?

M. le D^r BERDAI.- Par ailleurs, c'est un événement plus tardif par rapport à l'âge de ces patients et c'est l'un des éléments attendus dans le suivi à long terme de ces patients. Il y a le nombre d'exacerbations d'infections pulmonaires, et en particulier la commission de la transparence qui a demandé à plus long terme d'évaluer le nombre de survenues de besoins de transplantations pulmonaires. C'était difficile, dans le contexte de l'essai clinique, avec la population recrutée et sur les délais impartis, de l'évaluer par rapport au temps de l'essai clinique.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- Oui, complètement.

M^{me} PARIS.- Merci. Avez-vous d'autres commentaires ? Souhaitez-vous que nous retournions sur les termes précis de la conclusion qui nous ont été envoyés à l'avance ? D'après la discussion que nous venons d'avoir, je n'ai pas l'impression qu'il y ait beaucoup de changements. Il y en aura un pour mentionner les demandes de données complémentaires et la cohérence avec les demandes de la CT. Sinon, je pense que c'est bon.

Je ne me souvenais plus s'il y avait quelque chose d'évoqué sur les baisses de prix. En réalité, comme vous le savez, il y a des prix faciaux et des prix nets et seuls le CEPS et le laboratoire connaissent l'un ou l'autre. Je me demandais s'il fallait dire quelque chose du genre « avec des prix inférieurs » plutôt que de dire « baisse de prix ».

Un Chef de Projet, pour la HAS.- En réalité, pour cet avis, nous avons mis que la CEESP regrettait l'absence d'analyse faisant varier les prix des comparateurs, en parlant justement des prix publics dans le contexte de monopole de VERTEX, et nous n'avons pas remis un paragraphe concernant une nécessité de diminution des prix.

M^{me} PARIS.- D'accord. En même temps, c'est assez parlant. Fanny ?

M^{me} MONMOUSSEAU.- J'avais juste une remarque de forme sur le haut de la page 7, concernant l'analyse d'impact budgétaire. C'est la cinquième ligne. Il est noté « toutefois, l'impact budgétaire est acceptable ». Ce serait plutôt « l'analyse de l'impact budgétaire est acceptable ».

M^{me} PARIS.- Oui, en effet, bien vu. Merci. Si je ne me trompe pas, à partir de janvier nous ne verrons plus ce type d'extension pédiatrique en CEESP. Je vérifierai parce que vous savez que les critères d'éligibilité changent. Est-ce bien cela ? Il me semble qu'on avait considéré que ce n'était probablement pas ce qui était le plus utile au CEPS, en termes de négociation, d'avoir ce type d'avis. Ce n'est pas le bon moment pour dire cela alors que vous avez tous travaillé sur ce dossier et nous aussi, et pour l'instant c'est la règle, mais il me semble qu'elle changera.

Un Chef de Projet, pour la HAS.- C'est bien cela. Normalement, les extensions d'indication de type pédiatrique, nous ne devrions plus beaucoup les voir.

M^{me} PARIS.- Ce n'était pas ce qui était le plus facile. Je me souviens déjà de dossiers précédents, DUPIXENT si je me souviens bien, où nous avons aussi un peu de difficulté avec ce type de dossier. Y a-t-il des commentaires ? Sinon, je vous propose de passer au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

Résultat du vote :

Favorable : 23 voix

M^{me} PARIS.- Je vous remercie beaucoup pour votre participation active à cette séance qui vous a inspirés, peut-être aussi parce que c'est la première fois que nous en parlons, contrairement à d'habitude où nous évoquons les dossiers d'abord en GT puis en CEESP.