



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

HEMLIBRA[®] (emicizumab)

Prévention des épisodes hémorragiques chez les patients
hémophiles A ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII

ROCHE

Date de validation par la CEESP : 9 octobre 2018

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	5
1.1	Sur le contexte	5
1.2	Sur l'analyse de l'efficience	5
1.2.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique	5
1.2.2	En ce qui concerne l'efficience	6
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique	7
1.3.2	En ce qui concerne l'impact budgétaire	7
1.4	Conclusion de la commission	8
1.5	Données complémentaires attendues	8
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	11
3.1	Objet de la demande	11
3.2	Produit et indication concernés par la demande	11
3.2.1	Indication	11
3.2.2	Stratégie thérapeutique	13
3.2.3	Place dans la stratégie thérapeutique	13
3.2.4	Essais cliniques de phase III en cours	13
3.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	14
3.4	Historique du remboursement	15
3.5	Population cible	15
4.	Annexe 2 : Synthèse de l'analyse critique	16
5.	Annexe 3 : Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude	22
6.	Annexe 4 - Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience	24
6.1	Documents support de l'analyse critique	24
6.2	Objectif de l'étude médico-économique proposée	24
6.3	Choix structurants concernant l'étude médico-économique	25
6.3.1	L'analyse économique et le choix du critère de résultat	25
6.3.2	La perspective	25
6.3.3	L'horizon temporel et l'actualisation	25
6.3.4	La population d'analyse	26
6.3.5	Les stratégies comparées	26
6.4	La modélisation	27
6.4.1	La population simulée	27
6.4.2	La structure du modèle	29
6.4.3	Prise en compte de la dimension temporelle	31
6.4.4	Estimation des probabilités de transition	32
6.4.5	Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent	39
6.4.6	Processus de validation	42
6.5	Mesure et valorisation des états de santé	42
6.5.1	Méthode et données	42
6.5.2	Résultats de santé	43
6.6	Mesure et valorisation des coûts	44
6.6.1	Coûts pris en compte	44
6.6.2	Mesure, valorisation et calcul des coûts	44
6.6.3	Résultats de l'analyse de coût	49
6.7	Résultats et analyses de sensibilité	49

6.7.1	Résultats de l'étude d'efficience tel que présentés par l'industriel	49
6.7.2	Analyse de l'incertitude dans le cadre de l'étude d'efficience de l'industriel	51
6.7.3	Discussion des résultats par l'industriel.....	55
6.7.4	Analyse et conclusion de la HAS.....	55
7.	Annexe 5 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	65
7.1	Objectif de l'analyse proposée	65
7.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	65
7.2.1	Perspective et horizon temporel	65
7.2.2	Population cible	65
7.2.3	Scénarii comparés.....	66
7.2.4	Méthode et hypothèses	66
7.2.5	Parts de marché	67
7.3	Mesure et valorisation des coûts.....	68
7.4	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	69
7.4.1	Populations rejointes simulées par le modèle	69
7.4.2	Coût total et coût désagrégé par poste avec et sans emicizumab	69
7.4.3	Impact budgétaire	70
7.5	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	71
8.	Annexe 6 – Echange avec l'industriel	74
	Bibliographie	82

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire Roche, soutient une demande de primo inscription de HEMLIBRA® (emicizumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. La demande de remboursement concerne le traitement prophylactique au long court dans la prévention des saignements des patients atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs anti-facteurs VIII suite au traitement standard par facteur VIII de l'hémophilie A. HEMLIBRA® est un anticorps monoclonal humanisé injecté par voie sous-cutanée une fois par semaine.

Chez les patients ayant développé des inhibiteurs anti-facteurs VIII, la stratégie thérapeutique actuelle repose sur deux approches :

- Le protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI) qui consiste à injecter de façon régulière de fortes doses de facteurs VIII par voie intraveineuse, avec pour objectif d'éradiquer l'inhibiteur anti-facteur FVIII ; cette procédure est lourde compte tenu des doses injectées et de la fréquence d'administration (généralement quotidienne) ainsi que la durée de ce protocole (jusqu'à plusieurs années).
- Les agents « by passants » (BPA) administrés par voie intraveineuse entre 3 et 7 fois par semaine ; ils sont utilisés pour traiter ou prévenir les saignements (traitement à la demande ou en prophylaxie) et interviennent de manière concomitante à l'ITI ou en cas d'échec, de rechute ou d'inefficacité à l'ITI.

La demande de primo-inscription d'HEMLIBRA® porte uniquement sur les patients hémophiles A avec inhibiteurs, soit une population cible calculée par l'industriel de 180 patients. Or, emicizumab est actuellement en cours de développement dans une population beaucoup plus large chez les patients sans inhibiteurs, en amont de la population concernée par la présente demande d'inscription. L'administration d'emicizumab chez ces patients sans inhibiteur diminuera le recours aux injections de facteur VIII dès le diagnostic de l'hémophilie A, et donc permettra de réduire le nombre de nouveaux patients développant des inhibiteurs. Ceci pourrait amener à un changement de la prise en charge globale de l'hémophilie A dès son diagnostic.

HEMLIBRA® a obtenu son autorisation de mise sur le marché (AMM) le 23 février 2018, ainsi qu'une autorisation temporaire d'utilisation de cohorte octroyée par l'ANSM depuis le 29 février 2018.

L'industriel revendique une amélioration du service médical rendu II (ASMR II).

Le chiffre d'affaire annuel prévisionnel a été estimé à [REDACTED] d'euros après deux années de commercialisation.

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'évaluation déposée par l'industriel a pour objectif d'analyser l'efficience d'emicizumab dans la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles A ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII et pour lesquels une induction de tolérance immune (ITI) n'est pas envisagée ou a été inefficace.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat d'emicizumab est acceptable bien qu'elle soulève trois réserves importantes portant sur :

- La restriction du périmètre de l'évaluation par rapport au périmètre de l'indication demandée au remboursement : les patients requérant une induction de tolérance immune (ITI)

mais chez qui emicizumab serait plus adapté ne sont pas pris en compte ; la part de cette population n'est pas précisément connue.

- La simulation d'une cohorte moyenne tout âge confondu alors que les stratégies de prise en charge sont différentes selon l'âge.
- La structure trop simplificatrice du modèle, ne prenant en compte ni l'évolution de la qualité de vie des patients suite à la survenue des saignements, ni l'évolution de la pathologie au travers du développement d'arthropathies et de handicaps.

Ces réserves importantes ont conduit la CEESP à proposer une modification de l'analyse de référence, avec un horizon temporel plus court de 5 ans, et en distinguant 3 populations d'âge différent à l'initiation du traitement.

L'ensemble des réserves est repris dans l'Annexe 4 - Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience et présenté dans le tableau de synthèse des réserves (page 9).

1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

D'après l'analyse de référence retenue par la CEESP en considérant un horizon temporel de 5 ans, l'efficience d'emicizumab est différente en fonction de l'âge d'initiation du traitement.

► Chez les enfants

Emicizumab en prophylaxie est une stratégie dominante chez les enfants de moins de 18 ans : elle est plus efficace et moins coûteuse que la stratégie courante à base d'agents by-passant (ABP) administrés en prophylaxie ou à la demande lors de la survenue d'un saignement. L'incertitude paramétrique est faible : emicizumab a une probabilité de 100% d'être coût-efficace chez les moins de 12 ans et de 90% chez les enfants de 12 à 17 ans, pour des dispositions à payer allant jusqu'à 100 000€/QALY et 200 000€/QALY respectivement.

Ces résultats doivent être néanmoins interprétés avec la plus grande précaution, dans la mesure où le caractère efficient d'emicizumab s'explique par le coût extrêmement élevé du comparateur pris en référence. Le coût moyen annuel d'une prise en charge par ABP en prophylaxie est estimé à 433 159€, et ce mode de prescription est actuellement majoritairement privilégié, notamment chez les jeunes enfants. Des analyses de sensibilités sur le prix des ABP ont été conduites afin d'évaluer l'impact de potentielles baisses de prix du comparateur sur les RDCR. Ces hypothèses ne modifient les conclusions que pour la tranche d'âge des 12 à 17 ans, avec des RDCR de 75 885€/QALY et 230 648 €/QALY associées à des baisses respectives de 10% et 15% du prix des ABP. Dans cette situation, pour qu'emicizumab redevienne la stratégie dominante, il faut consentir à des baisses de prix du produit de 2.7% et 9% respectivement.

L'efficience de la prise en charge historique des patients par ABP n'ayant jamais été étudiée, le résultat présenté ici permet de conclure qu'emicizumab présente un coût total inférieur à la prise en charge actuelle, avec une efficacité supérieure. Cependant, ce résultat ne permet pas de conclure que ces traitements par ABP sont rémunérés à un prix conforme à une prise en charge efficiente de l'hémophilie.

Sur une durée de simulation de 5 ans, le bénéfice d'emicizumab est estimé à 3,5 QALYs pour un coût total de 1,2 M€ chez les enfants de moins de 12 ans, et de 2,8 M€ chez les enfants de 12-17 ans.

	Emicizumab	ABP
Classe d'âge des 0-11 ans		
Coût totaux	1 210 182 €	1 504 050 €
QALYs	3,5	2,6
Classe d'âge des 12-17 ans		
Coût totaux	2 776 857 €	2 987 378 €
QALYs	3,5	2,6

► Chez les adultes

Chez les adultes de 18 ans et plus, le RDCR d'emicizumab versus la stratégie courante à base d'ABP est de 189 860€/QALY. Considérant l'incertitude paramétrique associée aux données introduites dans le modèle pour cette population, il faut accepter une disposition à payer d'au moins 400 000€/QALY pour qu'emicizumab ait une probabilité de 70% d'être coût-efficace. A ce titre, l'incertitude peut être qualifiée de très importante. Même pour des dispositions à payer encore plus élevées, le risque qu'emicizumab ne soit pas coût-efficace ne peut être réduit en raison de l'incertitude sur l'estimation des taux de saignements et des valeurs d'utilité.

Le prix d'emicizumab a un impact très important sur les résultats : au-delà d'une baisse de 5,6% de son prix, emicizumab devient une stratégie dominante. Dans les cas d'une baisse de prix des ABP de 10% ou 15%, le prix d'emicizumab doit baisser de 15% et 20% respectivement pour devenir la stratégie dominante.

Les mises en garde sur l'interprétation de ce résultat développées ci-dessus s'appliquent également sur la population adulte : le RDCR très incertain d'emicizumab s'interprète par rapport un comparateur dont l'efficience n'a jamais été évaluée.

Sur une durée de simulation de 5 ans, le bénéfice d'emicizumab est estimé à 3,2 QALYs pour un coût total de 3,2 M€. Alors que la part de traitement par prophylaxie est réduite dans la population adulte, plus à même de gérer un traitement à la demande au quotidien, les coûts de prise en charge de l'hémophilie sont nettement plus élevés que chez les enfants en raison du dosage du traitement qui est en fonction du poids des patients, qui augmente fortement à l'âge adulte.

	Emicizumab	ABP
Coût totaux	3 194 653 €	3 029 239 €
QALYs	3,2	2,4
RDCR (€/QALY)		189 860 €

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire d'emicizumab est acceptable bien qu'elle soulève deux réserves importantes concernant la population d'analyse et le calcul de la population cible.

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques de l'industriel, l'impact budgétaire de la prise en charge d'emicizumab chez les patients pour qui une ITI n'est pas envisagée ou a été inefficace est négatif, et permet une économie sur les dépenses de l'assurance maladie de l'ordre de 47,5 millions d'euros cumulés sur 5 ans. Ces économies sont dues à la baisse des dépenses liées au traitement des saignements par ABP (-106 M d'€), à la prise en charge des événements indésirables et des hospitalisations (-1.4 M d'€). La dépense associée au traitement prophylactique est quant à elle associée à un surcoût d'environ 60M d'€ avec l'arrivée d'emicizumab.

Ce résultat ne prend pas en compte la totalité de la population cible correspondant à la demande de remboursement. Les patients requérant d'une ITI ne sont pas pris en compte, et il apparaît difficile de quantifier cette partie de la population de l'indication.

Le coût cumulé à 5 ans du scénario avec emicizumab est égal à 377,7 millions d'euros. La part des patients traités par emicizumab représente ■■■% de la dépense totale sur cinq ans, soit ■■■■ d'euros. Pour ces patients traités par emicizumab, le coût du traitement prophylactique par emicizumab représente ■■■ % du coût total de prise en charge, soit ■■■■ d'euros.

1.4 Conclusion de la commission

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

- Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus par la CEESP avec un horizon temporel de 5 ans, emicizumab versus la « pratique courante » (représentée par les ABP) est dominant lorsqu'il est initié entre 0 et 18 ans. La probabilité d'être coût efficace est supérieure à 90% pour des dispositions à payer allant jusqu'à 200 000€/QALY. Chez les enfants entre 12 et 17 ans, des baisses de prix des ABP de 10% et 15% aboutissent à des RDCR d'emicizumab versus ABP de 75 885€/QALY et 230 648€/QALY respectivement.
- Chez les adultes de 18 ans et plus initiant le traitement, le RDCR d'emicizumab versus la pratique courante à base d'ABP est estimé à 189 860 €/QALY, sur un horizon temporel de 5 ans. Ce résultat pose la question du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR, par ailleurs caractérisé par une incertitude très importante. La probabilité du produit d'être coût-efficace atteint un plateau d'environ 70% à partir d'une disposition à payer de 400 000 €/QALY.
- Au prix revendiqué par l'industriel, l'impact budgétaire est négatif par rapport à la pratique courante et permet une économie de 47,5 M€ estimé sur cinq ans, pour traiter environ [REDACTED] patients par an par emicizumab.
- Il existe une partie non négligeable de la population de l'indication pour laquelle l'efficience n'a pas pu être évaluée ; aucune donnée n'est disponible pour cette population.

Ces résultats, *a priori* favorables à emicizumab chez les enfants (de 0 à 17 ans) s'expliquent par le coût extrêmement élevé de la prise en charge actuelle, dont l'efficience n'a jamais été étudiée. La commission attire l'attention sur deux points fondamentaux :

- d'une part, ce dossier soulève une interrogation majeure quant à l'efficience de la prise en charge historique des patients par ABP ;
- d'autre part, emicizumab est un médicament onéreux, arrivant sur un marché où les traitements historiques l'étaient déjà.

Ce type de dossier illustre la nécessité d'évaluer l'efficience des produits présents sur le marché et auxquels se comparent les produits innovants, afin de ne pas conclure à tort sur les résultats économiques.

La commission précise que ces résultats ne prennent pas en compte l'extension d'indication d'emicizumab, prévue courant 2019, chez les patients sans inhibiteurs. Cette nouvelle indication concerne une population cible beaucoup plus importante.

1.5 Données complémentaires attendues

Il est attendu que des nouvelles données d'efficacité au long terme soient collectées chez les enfants comme chez les adultes, en termes de taux de saignement annuel. Il est également attendu que des données d'efficacité sur le ralentissement du développement d'arthropathies soient collectées chez les enfants.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux¹.

- Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.
- Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).
- Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

Tableau 1 : Synthèse des réserves de l'analyse d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif de l'évaluation			
Evaluation réalisée sur un périmètre restreint par rapport à celui de l'indication demandée au remboursement : les patients requérant une induction de tolérance immune (ITI) mais chez qui emicizumab serait plus adapté ne sont pas pris en compte. La population d'analyse ne correspond ainsi pas à la population totale de l'indication. La part de la population pour laquelle l'efficience n'est pas évaluée n'est pas connue de façon fiable.		+	
Population simulée			
Simulation d'une cohorte moyenne prévalente tout âge confondu alors que les stratégies de prise en charge sont différentes selon l'âge. Une nouvelle analyse de référence distinguant 3 populations d'âge différent à l'initiation du traitement a été réalisée par le SEESP.		+	
Modélisation			
Structure du modèle très simple avec un unique état de santé « en vie » : - L'évolution de la qualité de vie des patients suite à la survenue des saignements n'est pas prise en compte (estimation grossière d'une utilité moyenne par bras de traitement) - L'évolution de la pathologie au travers du développement d'arthropathies et de handicaps n'est pas prise en compte.		+	
Comparaison indirecte : manque des éléments pour garantir la qualité de la méthode utilisée et des résultats obtenus (absence des données sources, caractéristiques des patients différents à la baseline, absence des résultats en sous-groupe pour identifier les potentiels facteurs modifiant l'effet traitement).	-		
Mesure et valorisation des utilités			
Valeurs d'utilité issues d'un essai en ouvert : risque important de biais en faveur du traitement évalué.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Manque de précisions sur les méthodes de mesure et de valorisation (sans impact sur le résultat), présence d'incohérences entre le rapport technique et le modèle Excel.	-		

¹ Cette classification indique l'impact des éléments de méthodologie sur la robustesse des conclusions de l'analyse économique, indépendamment des raisons pour lesquelles un élément est jugé non conforme aux recommandations en vigueur (choix méthodologique non pertinent, manque de justification, non disponibilité des données, etc.).

Tableau 2 : Synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Population d'analyse			
Ne correspond pas à la population de l'indication		+	
Population simulée			
Calcul de la population cible depuis requête FranceCoag dont les résultats sont difficilement exploitables en l'état. Manque de précision sur les définitions des populations		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Manque de précisions sur les méthodes de mesure et de valorisation (sans impact sur le résultat), présence d'incohérences entre le rapport technique et le modèle Excel.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation, présentée par le laboratoire Roche, s'inscrit dans le contexte d'une demande d'inscription de HEMLIBRA® (emicizumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement porte sur l'indication « en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développés un inhibiteur anti-facteur VIII ».

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- l'industriel revendique un SMR important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II).
- le chiffre d'affaires prévisionnel a été estimé à environ [REDACTED] d'euros après deux années de commercialisation.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

HEMLIBRA® est un anticorps monoclonal humanisé contenant deux fragments de liaison à l'antigène différents, l'un reconnaissant le facteur IX activé (FIXa) et l'autre reconnaissant le facteur X (FX). HEMLIBRA® se lie ainsi au facteur IX activé (FIXa) et au facteur X (FX) pour restaurer la fonction du facteur VIIIa manquant et faciliter l'activation de la cascade de coagulation.

Ainsi, HEMLIBRA® agit directement au niveau de la voie endogène de la cascade de coagulation sans interférer avec les facteurs VIII circulants. Il reproduit la fonction du facteur VIII et permet une hémostase efficace.

Il n'y a pas d'homologie structurale entre le FVIII et l'emicizumab, son activité n'est donc pas neutralisée par la présence d'inhibiteur anti-FVIII. Il n'est de même pas attendu que ce produit induise un développement d'inhibiteur chez l'hémophile A, ce qui permet une utilisation chez les patients atteints d'hémophilie sans inhibiteur ou avec un inhibiteur.

3.2.1 Indication

HEMLIBRA® est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII. Il peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

HEMLIBRA® est administré en prophylaxie par voie sous-cutanée une fois par semaine (demi-vie de 4 à 5 semaines). HEMLIBRA® ne peut pas être administré à la demande, en raison de sa pharmacocinétique. Il est réservé à la prescription hospitalière.

► L'hémophilie A

L'hémophilie A est une maladie hémorragique due à l'absence ou au déficit en facteur VIII entraînant des hémorragies spontanées ou prolongées. La coagulation utilise plusieurs protéines du sang appelées facteurs de la coagulation. La plaie d'un vaisseau sanguin déclenche une réaction en cascade, où les facteurs de la coagulation s'activent les uns les autres. Chez les hémophiles A, l'absence ou l'altération du facteur de la coagulation VIII perturbe le processus de la coagulation ; le caillot solide au cours du processus de coagulation ne se forme pas, au point qu'un traumatisme minime peut provoquer un saignement prolongé.

Cette maladie héréditaire liée au chromosome X est transmise par les femmes (dites conductrices) selon un mode récessif. Elle s'exprime donc, quasi exclusivement chez les garçons (> 90%). Le

diagnostic repose sur la mise en évidence d'un allongement du temps de coagulation du sang ainsi que sur des dosages spécifiques permettant de caractériser le type d'hémophilie et sa sévérité.

L'incidence annuelle de l'hémophilie A est de 1 sur 5 000 naissances de garçons et la prévalence dans la population est estimée à 1/12 000 (source Orphanet). Selon les données du réseau FranceCoag², parmi les 5 997 patients atteints d'hémophilie A suivis en France en décembre 2017 :

- 31% avaient une forme sévère caractérisée par des hémorragies spontanées fréquentes et des saignements anormaux à la suite de blessures mineures, d'une chirurgie ou d'une extraction dentaire ;
- 14% avaient une forme modérée caractérisée par des saignements anormaux à la suite de blessures mineures, d'une chirurgie ou d'une extraction dentaire, mais les hémorragies spontanées sont rares ;
- 55% une forme mineure caractérisée par des saignements anormaux à la suite de blessures mineures, d'une chirurgie ou d'une extraction dentaire, mais pas d'hémorragie spontanée.

Les symptômes de l'hémophilie surviennent en général avant l'âge de 2 ans et se caractérisent principalement par des saignements intra articulaires, nommés hémarthrose, dont la fréquence augmente avec l'âge.

Les hémarthroses ont tendance à récidiver au niveau d'une même localisation (genoux, cheville, coudes) on parle d'« articulation cible ». Les articulations cibles saignent facilement, et ne guérissent pas aussi rapidement que les articulations plus saines. La répétition de ces saignements entraîne à long terme une destruction de l'articulation, qui est à l'origine de l'arthropathie hémophilique.

À mesure que l'articulation est endommagée, les hémorragies se font plus fréquentes. L'atteinte articulaire s'aggrave. Le patient voit donc sa mobilité articulaire décliner. Les lésions articulaires étant progressives, les symptômes s'aggravent à mesure que le patient atteint d'hémophilie avance en âge, aboutissant à un handicap fonctionnel majeur (déformation articulaires, raideurs, paralysies).

A cette dégradation physique s'ajoutent des douleurs chroniques liées à la maladie (notamment l'arthropathie) et au traitement, pouvant survenir à tout moment y compris au repos.

Ceci impacte considérablement la qualité de vie des patients hémophiles.

La symptomatologie est également caractérisée par des saignements intramusculaires (hématomes), sous-cutanés et intracrâniens.

La prise en charge précoce des saignements est le traitement substitutif par facteur VIII administré 2 à 3 fois par semaine par voie intraveineuse. Ces facteurs VIII peuvent s'administrer à la demande, lors de la survenue d'un accident hémorragique ou bien en prophylaxie.

► Complication du traitement substitutif par facteur VIII

La complication majeure du traitement substitutif par facteur VIII est le développement d'anticorps anti-facteur VIII (anti-FVIII)³. Les inhibiteurs anti-FVIII neutralisent l'activité pro-coagulante des FVIII injectés rendant alors le traitement inefficace. Cette complication est plus fréquente dans les formes sévères d'hémophilie A : elle survient chez près de 30% des patients atteints d'hémophilie A sévère versus 5 à 10% en cas d'hémophilie mineure ou modérée.

La prévalence de l'arthropathie hémophilique est supérieure chez les patients avec inhibiteurs par rapport aux patients sans inhibiteur. Ainsi, le fardeau des complications orthopédiques et l'impact sur la qualité de vie sont plus importants chez ces patients.

² https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on

³ L'apparition d'inhibiteurs est beaucoup plus fréquente dans les cas d'hémophilie A (15% des hémophilies A sévères, 5% des formes modérées ou légères) que dans l'hémophilie B (5 à 10% des hémophilies B sévères).

3.2.2 Stratégie thérapeutique

La prise en charge des patients atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur repose sur deux approches thérapeutiques à visées différentes :

- Le protocole d'Induction de Tolérance Immune (ITI) dont la visée thérapeutique est d'éradiquer les inhibiteurs par des injections régulières (généralement quotidienne) de fortes doses de FVIII afin de pouvoir réadministrer du FVIII. Cette stratégie thérapeutique vise à rétablir l'efficacité de la thérapie de remplacement chez ces patients et est efficace dans 60 à 80% des cas et le taux de rechute est quant à lui de 0 à 35 %⁴. La prise en charge des patients par ITI est une procédure lourde compte tenu des doses injectées et de la fréquence d'administration ainsi que la durée de ce protocole (jusqu'à plusieurs années).
- Les agents « by passants » (BPA) (les concentrés de facteur de coagulation VII activé [rFVIIa, NOVOSEVEN®] ou complexe prothrombique activé [aPCC, FEIBA®]) qui sont utilisés pour traiter ou prévenir les saignements. Ils sont administrés par voie IV, le plus souvent en auto-administration à domicile à partir de l'adolescence. Ces agents peuvent être utilisés pour le traitement ponctuel d'un saignement et comme traitement de fond pour prévenir les saignements (traitement prophylactique). En l'absence de traitement prophylactique, le mode de prise en charge est appelé « à la demande ».

Ces BPA sont utilisés chez les patients avec un inhibiteur :

- soit, de manière concomitante à l'ITI en cas d'accident hémorragique mettant en jeu le pronostic vital ou en cas de chirurgie majeure, tant que la tolérance immune n'est pas acquise ;
- soit, lorsque l'ITI ne peut être mise en place ou lorsqu'un échec ou une rechute de l'ITI est constaté.

La conduite de la thérapeutique est adaptée à chaque patient en fonction de son contexte clinique et biologique par un médecin spécialisé dans les maladies hémorragiques.

3.2.3 Place dans la stratégie thérapeutique

L'industriel place HEMLIBRA® comme traitement de 1^{ère} intention pour la prévention des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs :

- En alternative aux agents by-passants, chez les patients chez qui une ITI n'est pas envisagée ou a été inefficace ;
- En alternative à l'ITI chez les patients requérant une ITI et pour lesquels le traitement par HEMLIBRA® apparaît plus adapté.

3.2.4 Essais cliniques de phase III en cours

En mai 2018, six essais cliniques de phase 3 en cours de développement ont été identifiés sur la base Clinicaltrials.gov, dont deux dans deux nouvelles futures indications :

- Dans la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteur (HAVEN 3) ;
- Modification de la posologie à 1 administration par mois (HAVEN 4)

Ces deux modifications sont attendues simultanément au cours de l'année 2018.

⁴ Walsh, C. E., Jiménez-Yuste, V., Auerswald, G. & Grancha, S. The burden of inhibitors in haemophilia patients. *Thromb. Haemost.* 116 Suppl 1, S10-17 (2016)

Tableau 3. Essais cliniques de phase III en cours impliquant HEMLIBRA®

Descriptif de l'étude	Intervention	# Su-jets	Population	Date d'achèvement prévue
A clinical trial to evaluate prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in Hemophilia A participants without inhibitors (HAVEN 3)	Emicizumab prophylaxis versus no prophylaxis	152	Severe hemophilia A without inhibitors against Factor VIII (FVIII) who are 12 years or older	Sept-2019
A study to evaluate the safety and tolerability of prophylactic emicizumab in hemophilia A patients with inhibitors (STASEY)	Emicizumab	200	Severe hemophilia A without inhibitors against Factor VIII (FVIII) who are 12 years or older	Sept-2020
Efficacy, safety, and pharmacokinetic study of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A participants (HAVEN 5)	Emicizumab prophylaxis versus no prophylaxis	70	Participants who received episodic therapy with FVIII or bypassing agents prior to study entry and experienced at least 5 bleeds over the prior 24 weeks	Feb-2020
A study of emicizumab administered subcutaneously (SC) in pediatric participants with hemophilia A and factor VIII (FVIII) inhibitors (HAVEN 2)	Emicizumab	88	Pediatric participants with hemophilia A with FVIII inhibitors	Feb-2019
A study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of emicizumab given every 4 weeks in participants with hemophilia A (HAVEN 4)	Emicizumab prophylaxis versus no prophylaxis	48	Participants with hemophilia A with or without inhibitors against factor VIII (FVIII) (12 years and older)	Dec-2020
A study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A participants with inhibitors (HAVEN 1)	Emicizumab	109	Participants previously treated with episodic or prophylactic bypassing agents	Dec-2019

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'AMM a été précédée d'une ATU nominative pour 4 patients entre juillet 2017 et mi-février 2018. Une ATU de cohorte a ensuite été octroyée le 19 février 2018 et a débuté le 12 mars 2018 dans l'indication « *en prophylaxie chez les patients âgés de plus de 1 an, atteints d'hémophilie A présentant un inhibiteur anti-FVIII, requérant un protocole d'ITI ou une prophylaxie par agents by-passants* ».

- Chez lesquels, après évaluation du rapport bénéfice/risque par le biais d'un avis médical collégial, il apparaît que le traitement par emicizumab est plus adapté que le recours à un protocole d'ITI ou à la prophylaxie par agents by-passants et
- Qui ne sont pas éligibles à un essai clinique par emicizumab ».

L'AMM européenne centralisée a été obtenue le 23 février 2018, dans l'indication « *en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII* ».

3.4 Historique du remboursement

Au jour de la rédaction de cet avis, HEMLIBRA est commercialisée en Allemagne et aux USA.

Il s'agit d'une demande de remboursement en première inscription avec une ASMR revendiquée importante (ASMR II) pour l'indication :

« *HEMLIBRA est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développé un inhibiteur anti-facteur VIII. HEMLIBRA peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.* »

HEMLIBRA® est une solution injectable par voie sous-cutanée conditionné par flacon de 30mg, 60mg, 105mg ou 150mg.

Le laboratoire revendique un prix de [REDACTED].

Selon l'industriel, la dépense moyenne annuelle au prix revendiqué est estimée à [REDACTED] € pour un patient.

3.5 Population cible

La population cible d'emicizumab correspond à la population de patients atteints d'hémophilie A et présentant des inhibiteurs anti-FVIII en France. Elle a été calculée selon les données du Réseau FranceCoag, qui comptait 5 997 patients hémophiles A suivis en France en Février 2018.

La prévalence des patients avec inhibiteur anti-FVIII a été estimée sur la base d'une extraction de la base FranceCoag. La requête portait sur les patients ayant au moins une visite enregistrée dans la base de données entre le 13 janvier 2015 et le 12 janvier 2018. Sur les 3664 patients hémophiles A inclus, 109 avaient un statut inhibiteur positif à la dernière visite. La prévalence a alors été estimée à 3%, soit 180 patients au total en France (0,03*5997).

La population rejointe est estimée à [REDACTED] patients par an.

4. Annexe 2 : Synthèse de l'analyse critique

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Objectif		
Documenter l'efficience d'emicizumab dans la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles A ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII et pour lesquels une ITI n'est pas envisagée ou a été inefficace.	L'objectif de l'analyse ne permet pas d'évaluer l'efficience d'emicizumab dans la totalité de son indication. Les patients requérant d'une ITI n'ont pas été considérés. Compte tenu des données disponibles, il n'est pas possible à ce jour de connaître la part que représentent ces patients dans l'indication.	Réserve importante
Choix structurants		
Type d'analyse : ACU et ACE	Conforme	Pas de réserve
Perspective : collective	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel : vie entière fixé à 70 ans Les patients hémophiles ont une survie similaire à celle de la population générale.	La durée de l'horizon temporel n'est pas cohérente avec le type de modèle développé et les effets de santé en résultants. L'horizon temporel est trop long considérant la courte durée de l'essai clinique (24 semaines), et de l'absence de données au long terme. Le SEESP présente une nouvelle analyse de référence avec un horizon temporel fixé à 5 ans .	Pas de réserve
Actualisation : taux annuel de 4 % appliqué aux coûts et aux résultats	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse : correspond à celle de HAVEN 1 Patients atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs anti-FVIII et pour lesquels une ITI n'est pas envisagée ou a été inefficace.	La population d'analyse est bien cohérente avec l'objectif mais elle ne l'est pas avec la population pour laquelle une ASMR II est revendiquée. Les patients requérant d'une ITI ne sont pas considérés. Compte tenu des données disponibles, il n'est pas possible à ce jour de connaître la part que représentent ces patients dans l'indication.	Réserve importante

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP																
Options comparées Les deux stratégies de traitements incluses sont les agents by passant (ABP) en prophylaxie (PRO) et à la demande (DEM). Ces deux stratégies n'étant pas parfaitement interchangeables, un bras comparateur unique correspondant à la pratique courante a été construit, obtenu en pondérant l'utilisation des ABP PRO et des ABP DEM par leur utilisation en fonction des tranches d'âge. Les deux ABP sur le marché sont considérés : Feiba® et Novoseven®.	La prise en compte des deux ABP est acceptable. La construction d'un bras comparateur unique regroupant les deux stratégies de traitement (à la demande et prophylaxie) est cohérente avec la pratique.	Pas de réserve																
Modélisation																		
Population simulée : Population prévalente répartie en 3 cohortes fermées d'âge différent : 0 à 11 ans, 12 à 17 ans, 18 ans et plus. La répartition des patients dans chaque cohorte est issue de la requête sur FranceCoag, et est utilisée pour construire la cohorte de l'analyse de référence « tout âge confondu ». Les caractéristiques des patients en termes d'âge moyen d'initiation du traitement dans la cohorte et de poids sont issues de l'étude observationnelle HEMONIS, et du réseau FranceCoag.	Le choix de construire une cohorte « tout âge confondu » pour l'analyse de référence à partir des répartitions entre les trois cohortes d'âge n'est pas acceptable. Sous ces hypothèses, la cohorte donne plus d'importance au traitement de la population adulte par emicizumab (67% de la cohorte), qu'aux populations pédiatriques. Ce sont pourtant ces dernières qui sont les plus à risque avec les traitements les plus lourds. L'analyse de référence retenue par le SEESP simule 3 populations différentes, en fonction de l'âge d'initiation du traitement.	Réserve importante																
	<table><tr><th></th><th>[0 ;11] ans</th><th>[12 ; 17] ans</th><th>18+ ans</th></tr><tr><td>Répartition</td><td>25.7%</td><td>7.3%</td><td>67%</td></tr><tr><td>Age moyen d'initiation</td><td>5.6</td><td>14.5</td><td>48.5</td></tr><tr><td>Poids moyen</td><td>24</td><td>64.6</td><td>78.9</td></tr></table>		[0 ;11] ans	[12 ; 17] ans	18+ ans	Répartition	25.7%	7.3%	67%	Age moyen d'initiation	5.6	14.5	48.5	Poids moyen	24	64.6	78.9	
	[0 ;11] ans	[12 ; 17] ans	18+ ans															
Répartition	25.7%	7.3%	67%															
Age moyen d'initiation	5.6	14.5	48.5															
Poids moyen	24	64.6	78.9															

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Modèle de Markov, 2 états de santé	Le modèle développé est très simple avec un seul état de santé « en vie ». L'évolution de la qualité de vie des patients suite à la survenue des saignements n'est ainsi pas prise en compte : la survenue d'un saignement ne fait pas évoluer le patient d'état de santé. L'application d'une utilité moyenne par bras de traitement dans un état de santé unique « moyen » est une estimation grossière de l'évolution de la pathologie et de son impact sur la qualité de vie des patients, même sur le seul aspect des saignements. D'autre part, l'évolution de la pathologie au travers du développement d'arthropathies et de handicaps n'est pas prise en compte. Une partie conséquente de l'histoire de la maladie n'est donc pas modélisée. Les conclusions que l'on pourra tirer de la modélisation proposée par l'industriel seront limitées.	Réserve importante
- Patient hémophile A vivant - Décès		
Etats intercurrents modélisés		
- Episode de saignement - Evénements indésirables - Hospitalisations: non définies		
Gestion de la dimension temporelle :	La durée de simulation est trop longue au vue de la structure du modèle et des données cliniques utilisées. L'analyse de référence retenue par le SEESP a fixé la durée de simulation à 5 ans.	Pas de réserve
- Durée de simulation : 70 ans - Durée des cycles : 1 an		

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

Réserves
CEESP**Méthode pour estimer les taux de saignement traités annuels**

Les taux de saignements annuels (TSA) sont considérés comme des événements intercurrents dans le modèle et ne font pas changer les patients d'état de santé.

Les TSA sont estimés à partir d'une comparaison indirecte :

- Le TSA observé sous emicizumab en prophylaxie provient de l'essai HAVEN 1 et est utilisé comme référence. Il est appliqué quel que soit l'âge, y compris aux enfants de moins de 12 ans (non inclus dans l'essai HAVEN 1).
- L'essai PROOF (Antunes et al, 2014) est privilégié pour estimer l'efficacité relative en termes de taux de saignements traités entre emicizumab en prophylaxie et les ABP en prophylaxie.

Taux de saignements annualisés introduits dans le modèle :

Traitement	TSA Médiane (CI95%)	RR versus emicizumab	Source
Emicizumab	2,9 (0,18)	-	HAVEN 1 bras A
ABP en prophylaxie	8,1 (0,24)	2,78	Comparaison indirecte : essais HAVEN 1, PROOF
ABP à la demande	23,7 (0,67)	8,18	Comparaison indirecte : essais HAVEN 1, PROOF

Estimation des fréquences d'événements indésirables (EI)

Les EI pris en compte dans la modélisation proviennent de l'essai HAVEN 1 :

- EI de grade 3 ou 4 liés ou non au traitement ;
- EI de grade 1 ou 2 ayant une fréquence $\geq 10\%$ dans au moins l'un des deux bras.

Estimation des probabilités de décès

Les probabilités de décès proviennent des données de mortalité de l'INSEE sur la population générale avec application d'une surmortalité entre les patients hémophiles A sévères sans inhibiteurs, ayant la même mortalité que la population générale et les patients hémophiles A sévères avec inhibiteurs.

Estimation des fréquences d'hospitalisation

Le nombre de jours d'hospitalisation annualisés provient de l'essai HAVEN 1 : 4,1 jours pour emicizumab et 9,1 jours pour les ABP. Les motifs de ces hospitalisations ne sont pas connus.

L'évolution du TSA dans le temps et avec l'âge n'est pas pris en compte dans le modèle ; ce point n'est pas discuté par les auteurs.

La méthode mise en œuvre pour réaliser la comparaison indirecte est détaillée. Les risques de biais pour chacune des études sont mentionnés.

En revanche, les données sources des études ayant servi à conduire la comparaison indirecte ne sont pas rapportées.

Des différences sont notées au niveau des caractéristiques des patients à la baseline entre l'essai HAVEN 1 et PROOF (âge, niveau de facteur VIII, % hémophilie B).

Les auteurs discutent d'une potentielle modification de l'effet traitement en fonction de l'âge et de la quantité d'inhibiteurs à partir d'une analyse testant l'interaction entre l'âge, la quantité d'inhibiteurs et l'effet traitement sur les données du bras C de HAVEN 1 (ABP en prophylaxie avant / emicizumab en prophylaxie après). Les auteurs concluent à l'absence de facteurs modifiant l'effet traitement.

D'autres facteurs modifiant l'effet traitement peuvent exister, notamment la présence d'articulations cibles. L'ensemble des caractéristiques à la baseline et les analyses en sous-groupe dans les deux essais retenus étaient nécessaires pour juger de l'existence de facteurs pouvant modifier l'effet du traitement et de la nécessité de les prendre en compte si la répartition de ces facteurs n'est pas identique entre les deux essais.

Dans ces conditions, la vérification de l'hypothèse de transitivité n'est pas garantie. Cette vérification nécessaire pour garantir une méta-analyse de bonne qualité aurait dû être davantage discutée par les auteurs.

Réserve mineure

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
-------------------------------------	------------------------	----------------

Validation

Validation interne : tests de chaque module de calcul, test des hypothèses et formules de calcul.

Validation externe : Aucune validation externe n'a été réalisée en raison de l'absence de données publiées disponibles.

L'absence de validation de l'unique donnée clinique intégrée dans le modèle, notamment sur le long terme, amène à réduire l'horizon temporel de l'analyse de référence.

Pas de réserve

Identification, mesure et valorisation des résultats de santé

Sources données : Données de qualité de vie des bras emicizumab et ABP à la demande collectées dans HAVEN 1 à partir du questionnaire EQ-5D-5L. Utilisation de la valeur observée à la 25^e semaine.

Application d'une désutilité en fonction de l'âge à partir de 36 ans.

Méthode : utilisation de l'algorithme publié permettant de dériver les scores EQ-5D-5L en score EQ-5D-3L, afin de les pondérer avec les préférences françaises.

Score d'utilité traitement spécifique, et hypothèse d'une utilité similaire pour les ABP à la demande et en prophylaxie.

Synthèse des données d'utilités:

Comparateur	Valeur
Emicizumab	0.7683
ABP à la demande/en prophylaxie	0.5997

La méthodologie est acceptable. Néanmoins, il est important de souligner que les données d'utilité ont été collectées au cours d'un essai en ouvert. Ce design est associé à un risque important de biais, pouvant surestimer l'utilité du traitement évalué.

Réserve mineure

Identification, mesure et valorisation des coûts (Euros 2017)

Les postes de coûts pris en compte sont les suivants :

- Coûts d'acquisition des traitements prophylactiques ;
- Coût d'administration des traitements ;
- Coûts de traitement des épisodes hémorragiques ;
- Coûts des événements indésirables (EI) ;
- Coûts des hospitalisations ;
- Coûts du suivi de la maladie.

La méthodologie est acceptable.

Des manques de précisions sur les méthodes de mesure et de valorisation sont notés, ainsi que des incohérences entre le rapport technique et le modèle Excel. Cependant, ces incohérences ou potentielles erreurs n'ont pas d'impact sur les résultats puisque le coût total des stratégies provient quasi exclusivement du coût d'acquisition des médicaments (traitement prophylactique et traitement des saignements).

Réserve mineure

Evaluation déposée par l'industriel

Analyse critique SEESP

Réserves
CEESP

Coûts intégrés dans le modèle

Postes de coûts	Emicizumab en prophylaxie	ABP en prophylaxie	ABP à la demande
Traitements en prophylaxie Coût par cycle (€/kg)		16 346,92€/kg	0€/kg
Prise en charge des saignements			
Nombre de saignement	2,9	8,1	23,3
Coût par saignement (€/kg)	162,40€/kg	162,40€/kg	253,68€/kg
Coût d'administration par cycle	336,5€	1 370,3€	142,1€
Événements indésirables			
Coût total par cycle	822,8€	2 015,2€	2 015,2€
Hospitalisation			
Nb jours par an	4,1	4,1	9,1
Coût par cycle	2 015,7€	2 015,7€	4 455,7€
Autres coûts directs	2 628€	2 628€	2 628€

Analyse de l'incertitude

Choix structurants : Actualisation (0% à 6%) ; perspective sociétale.

Choix de modélisation : Durée de simulation (1, 10 et 30 ans).

Analyse déterministe sur les paramètres : caractéristiques des patients ; composition du bras comparateur ; efficacité ; utilité ; coûts ; EI ; utilisation des traitements.

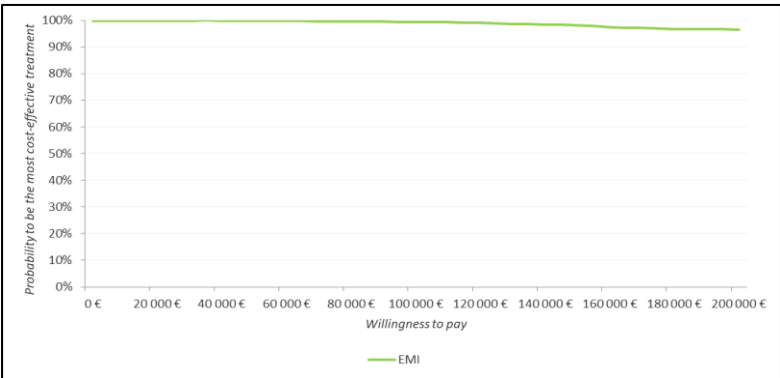
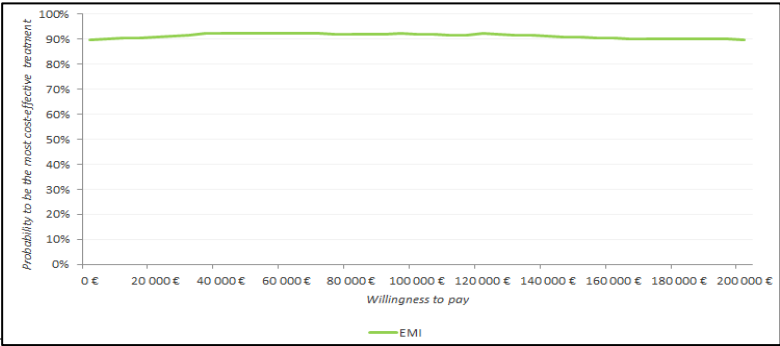
Analyse probabiliste (distribution utilisée): caractéristiques des patients (beta, normal) ; composition du bras comparateur (uniform) ; efficacité (normal) ; utilité (beta) ; coûts (lognormal, normal) ; EI beta, normal, uniforme) ; utilisation des traitements (normal)

Analyse de scénario Variation de la source de données d'efficacité des traitements ; pas d'administration de Feiba® aux patients traités par emicizumab ; modification de la délivrance d'emicizumab (fréquence d'administration, disponible en ville) ; population simulée incidente ; méthode d'estimation des utilités ; méthodes pour la comparaison indirecte ; variation de la répartition des traitements dans le bras comparateur.

Les analyses de sensibilité réalisées permettent d'explorer correctement l'incertitude. Pas de réserve

5. Annexe 3 : Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude

Les résultats présentés dans le tableau ci-dessous sont à interpréter dans le cadre des choix méthodologiques présentés en annexe 2 et 4.

Résultats de l'analyse de référence	Analyse probabiliste associée	
Résultats de l'analyse coût résultat par sous-groupe d'âge, sur un horizon temporel de 5 ans (analyse SEESP)	Chez les enfants de moins de 11 ans, emicizumab à 100% de probabilité d'être coût-efficace pour une disposition à payer allant jusqu'à 100 00€/QALY. Chez les enfants de 12 à 17 ans, emicizumab à 90% de probabilité d'être coût-efficace pour une disposition à payer allant jusqu'à 200 000€/QALY. En revanche, chez les adultes, emicizumab à 70% de probabilité d'être coût efficace à partir du seuil de 400 000 €/QALY, et ne dépassera jamais cette probabilité.	
	Courbe d'acceptabilité – cohorte des 0 à 11 ans	
		
	Courbe d'acceptabilité – cohorte des 12 à 17 ans	
		

Emicizumab est dominant lorsqu'il est initié jeune, alors que le RDCR associé au traitement de la population adulte est de **189 860 €/QALY**.

Analyses de sensibilité

Pour la population des enfants de moins de 12 ans et des enfants de 12 à 17 ans

Une modification des hypothèses retenues dans le modèle ne modifie pas le résultat de l'analyse de référence : emicizumab en prophylaxie domine la stratégie courante actuelle à base d'ABP en prophylaxie ou à la demande.

Seule une modification de la répartition des traitements entre la prophylaxie et la demande modifie les résultats. Emicizumab reste dominant tant que les ABP en prophylaxie représentent au moins 45% (pour les moins de 12 ans) et au moins 25% (pour les enfants de 12 à 17 ans) de la stratégie courante ; en deçà, emicizumab est plus cher et plus efficace et le RDCR vs ABP augmente.

Pour la population des adultes de 18 ans et plus

Scénarios (pessimistes et optimistes)	RDCR €/QALY (% de variation)
Incertitude associée aux TSA	
TSA : emicizumab : 3,2 / ABP PRO : 7,7 / ABP DEM : 22,7	264 395€ / QALY (+39%)
TSA : emicizumab : 2,6 / ABP PRO : 8,6 / ABP DEM : 25,4	Dominant
Incertitude associée aux valeurs d'utilité	
Emicizumab : 0,6902 / ABP PRO-DEM : 0,6754	3 309 190€ / QALY (+1 643%)
Emicizumab : 0,8464 / ABP PRO-DEM : 0,464	96 527€ / QALY (-49%)

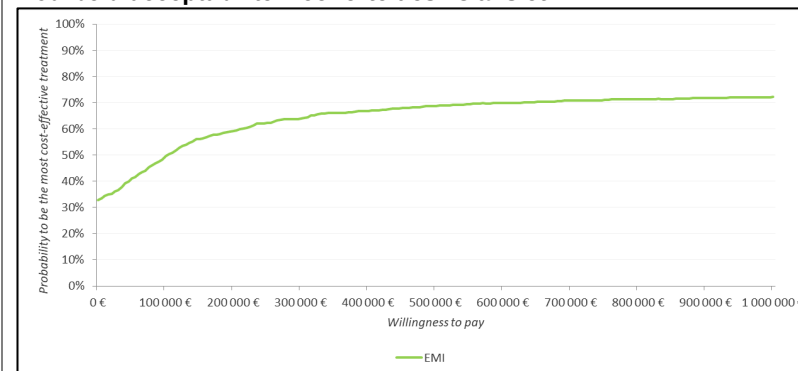
→ **Modification de la posologie d'emicizumab**

Une posologie de 6 mg toute les 4 semaines amène à la dominance d'emicizumab par rapport aux ABP grâce à une diminution du coût total d'emicizumab sur un horizon temporel de 5 ans de 9%.

→ **Modification de la délivrance d'emicizumab en officine de ville**

La délivrance en officine de ville plutôt que par les pharmacies hospitalières amène à augmenter légèrement le coût de la stratégie avec emicizumab (+2%). Dans ce cas, le RDCR d'emicizumab versus les ABP est de 257 464€/QALY (+36%).

Analyse probabiliste associée

Courbe d'acceptabilité – cohorte des 18 ans et +

6. Annexe 4 - Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

6.1 Documents support de l'analyse critique

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 22/03/2018) ;
- Rapport technique de l'analyse de l'efficience et de l'impact budgétaire de HEMLIBRA® (version du 03/2018, actualisée en juin 2018) ;

Version électronique des modèles d'efficience et d'impact budgétaire au format Excel (version du 03/2018, actualisée en juin 2018) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 19/06/2018.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- Rapports annexés : requête de dénombrement des patients atteints d'hémophilie A au sein du dispositif FranceCoag, rapport de la comparaison indirecte des traitements prophylactiques de l'hémophilie A avec inhibiteurs.

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

6.2 Objectif de l'étude médico-économique proposée

L'objectif de l'étude médico-économique déposée par l'industriel est de documenter l'efficience d'emicizumab dans la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles A ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII et pour lesquels une ITI n'est pas envisagée ou a été inefficace.

Analyse de la HAS

L'objectif énoncé est clairement défini et les résultats présentés répondent à cet objectif. Néanmoins, il ne permet pas de renseigner l'efficience d'emicizumab dans la totalité de l'indication demandée au remboursement puisque l'étude n'inclut pas les patients requérant une ITI et chez qui le traitement par emicizumab paraît plus adapté. D'après l'industriel, ces patients représentent 18% de la population de l'indication. Cette proportion a été calculée via les données extraites du registre FranceCoag, détaillant le traitement des patients avec « inhibiteurs toujours présents au jour de la visite ». Cette requête de dénombrement comporte d'importantes limites d'interprétation des résultats en l'absence de définition détaillée des termes utilisés pour décrire les populations d'intérêts, notamment les notions de :

- Inhibiteurs disparus au jour de la visite
- Inhibiteurs toujours présents au jour de la visite

Ces deux distinctions ne permettent pas de calculer la part réelle que représente la population requérant d'une ITI.

D'autre part, ce pourcentage calculé par l'industriel, fixé à 18%, ne prend pas en compte l'arrivée de nouveaux patients inhibiteurs dans le temps, soit entre 5 et

30% de la population diagnostiquée hémophile A. Or, chez ces nouveaux patients inhibiteurs, l'ITI est réalisée dans 70% à 80% des cas. Toutefois, de par la lourdeur d'un protocole d'ITI (réalisé le plus souvent chez des enfants de moins de 3 ans) aussi bien au niveau du nombre d'injections intraveineuses, que de la durée du traitement (allant de quelques semaines à plusieurs années), le traitement par emicizumab pourrait paraître plus adapté, notamment au vu de son mode d'administration (sous cutanée, une fois par semaine) et des résultats cliniques.

De ce fait, la part de la population non prise en compte dans l'analyse de l'efficience d'emicizumab n'est pas précisément connue et le pourcentage de 18% indiqué par l'industriel est probablement sous-estimé.

6.3 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

6.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat

L'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère de résultat en saignements traités, a été réalisée.

Analyse de la HAS

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant les saignements traités comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

6.3.2 La perspective

La perspective retenue est qualifiée de collective, sur la base des financeurs de soins quel qu'il soit. Les conséquences de la maladie pour l'entourage des patients n'ont pas été considérées par manque de données disponibles.

Analyse de la HAS

La perspective retenue par l'industriel est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

6.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel « vie entière » fixé à 70 ans. L'industriel justifie ce choix par la faible surmortalité des patients atteints d'hémophilie A par rapport à la population générale. Des horizons temporels plus courts ont été testés en analyse de sensibilité (1, 10 et 30 ans).

Un taux d'actualisation identique est appliqué aux coûts et aux résultats de santé de 4% les 30 premières années et 2% au-delà. Des taux plus faibles (0%) et plus élevés (6%) sont appliqués en analyse de sensibilité.

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel « vie entière » est cohérent avec l'histoire de la maladie, mais il ne l'est pas au regard de la qualité des données disponibles et du type de modèle développé. Les résultats de santé générés sur 70 ans sont trop incertains étant donnée la très courte durée de l'essai (24 semaines) et l'absence totale de données publiées après les périodes de suivi des essais cliniques. De ce fait, le SEESP a retenu un horizon temporel plus court de 5 ans en analyse de référence, limitant ainsi les hypothèses et l'incertitude autour de l'efficacité d'emicizumab.

Le taux d'actualisation retenu est conforme aux recommandations de la HAS.

6.3.4 La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population des essais cliniques HAVEN 1 et HAVEN 2, soit les patients atteints d'hémophilie A présentant des inhibiteurs anti-FVIII et pour lesquels une ITI n'est pas envisagée ou a été inefficace. Ces patients correspondent aux patients ne relevant pas d'un protocole d'ITI.

L'industriel précise que cette population ne couvre pas entièrement la population de l'indication et donc celle de la demande de remboursement, puisqu'elle ne prend pas en compte les patients requérant une ITI. En l'absence de donnée clinique comparative d'emicizumab versus ITI, et au vu de la proportion de patients que représente cette partie de l'indication (18%), l'industriel n'a pas inclus ces patients dans son analyse.

Analyse de la HAS

La population d'analyse est conforme à l'objectif de l'évaluation tel que décrit par l'industriel. En revanche, elle n'est pas cohérente avec la population pour laquelle une ASMR II est revendiquée, puisqu'elle ne comprend pas les patients qui pourraient recevoir emicizumab en alternative à l'ITI. L'exclusion de ces patients dans la population d'analyse limite les conclusions de l'efficience d'emicizumab dans son indication.

6.3.5 Les stratégies comparées

Les comparateurs inclus dans l'analyse sont les agents by-passants (ABP). Les deux ABP actuellement sur le marché ont été pris en compte dans l'analyse :

- Le facteur VII activé recombinant : Novoseven®
- Le complexe prothrombique activé (aPCC) : FEIBA®

Néanmoins, leur efficacité, tolérance et qualité de vie associée ne pouvant être différenciée, ils ont été groupés en un seul comparateur appelé ABP.

Avant l'échange technique, les deux stratégies de prises en charge avec les ABP avaient été intégrées dans l'analyse comme deux comparateurs différenciés :

- les ABP administrés à la demande (DEM)
- les ABP administrés en prophylaxie (PRO)

Au cours de l'échange technique, l'industriel a précisé que ces deux stratégies de traitement ne pouvaient pas être considérées comme parfaitement interchangeables puisque les déterminants du choix thérapeutique sont multifactoriels et individuels, chez les enfants comme chez les adultes.

De ce fait, un bras comparateur mixte a été construit, appelé « pratique courante », obtenu en pondérant l'utilisation des ABP PRO et des ABP DEM par leur utilisation en fonction des tranches d'âge.

La répartition entre les deux stratégies a été calculée afin que la moyenne des distributions des traitements par classe d'âge, pondérée par le poids de la classe d'âge dans FranceCoag, soit égale à la répartition des traitements de la population totale de FranceCoag. Les pourcentages sont détaillés dans le tableau ci-dessous.

Les répartitions entre tranches d'âge ont été testées en analyses de sensibilité déterministes et en analyses de scénario.

Tableau 4. Répartition des ABP PRO et DEM par tranche d'âge dans le bras « pratique courante »

	[0 ;11] ans	[12 ;17] ans	18 ans et +	Population totale (France- Coag)
Poids de la classe d'âge dans France-Coag	25.7%	7.3%	67%	
Distribution des ABP PRO	70%	30%	20%	33%
Distribution des ABP DEM	30%	70%	80%	67%

Analyse de la HAS

Les traitements pris en compte sont tous cliniquement pertinents pour la population d'analyse. La construction d'un bras « pratique courante » en l'absence d'interchangeabilité parfaite entre les traitements, et les hypothèses d'équivalence d'efficacité entre ABP sont acceptables. Ces deux hypothèses ont été testées en analyse de sensibilité afin de discuter de l'impact de ces choix sur le résultat.

6.4 La modélisation

6.4.1 La population simulée

La population simulée correspond aux patients français atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-FVIII, chez qui une ITI n'est pas envisagée. Il s'agit d'une population prévalente, répartie en 3 cohortes fermées d'âges différents. La répartition des patients dans chaque cohorte est issue de la requête sur FranceCoag, et est utilisée pour construire la cohorte de l'analyse de référence « tout âge confondu ».

Les caractéristiques des trois cohortes en termes d'âge moyen à l'initiation du traitement et de poids moyen sont issues des données de FranceCoag, et de l'étude HEMONIS.

HEMONIS est une étude multicentrique, nationale, non interventionnelle et rétrospective, ayant pour objectif de décrire la prise en charge thérapeutique actuelle des patients adultes et enfants atteints d'hémophilie A modérée à sévère. Le réseau FranceCoag est une cohorte nationale de patients atteints d'hémophilie. Ce dispositif repose sur un réseau d'acteurs, participant à la constitution d'une base de données alimentée par les centres de traitement de maladies hémorragiques constitutionnelles ayant pour vocation initiale de répondre à des objectifs de veille sanitaire.

Des analyses en sous-population par classe d'âge ont été réalisées.

L'industriel justifie l'approche en population prévalente au regard de la future utilisation d'emicizumab dès lors qu'il sera disponible. En effet, il est supposé que la majorité des patients qui

recevront emicizumab à **court ou moyen terme** seront des patients préalablement traités par ABP et non des nouveaux patients qui ne représentent qu'environ 10 personnes par an. Une analyse en scénario simulant une population incidente a toutefois été réalisée.

Tableau 5. Caractéristiques de la population simulée

	[0; 11] ans	[12; 17] ans	>18 ans	Source
Répartition	25,7%	7,3%	67,0%	INSEE, redressé par données FranceCoag
Âge de départ Moyenne (ET)	5,6 (1,7)	14,5 (0,5)	48,5 (15,0)	INSEE, redressé par données FranceCoag
Poids moyen	24, (5,1)	64,6 (2,7)	78,9 (2,3)	INSEE, redressé par données HEMONIS

Aucune caractéristique des patients de l'essai HAVEN 1 n'a été prise en compte, la population simulée est donc différente de celle sur laquelle les données d'efficacité ont été mesurées, mais l'industriel a discuté de la représentativité des patients de HAVEN 1 notamment en termes d'âge, de poids et de sévérité de la maladie par rapport aux données de FranceCoag et d'HEMONIS.

Analyse de la HAS

Le choix d'inclure trois cohortes d'âge différent est cohérent avec la différence de pratique en fonction de l'âge du patient. En effet, la prophylaxie est largement préférée et utilisée chez les nourrissons et les enfants alors que les adultes ont tendance à davantage privilégier le traitement à la demande. En revanche, le choix de l'industriel de construire une cohorte « tout âge confondu » à partir des répartitions entre les trois cohortes d'âge n'est pas acceptable. Ceci revient à modéliser une population prévalente pour laquelle le traitement des adultes représente plus de la moitié de la population simulée (67%), dans une pathologie où l'accent est donné au traitement des nouveau-nés, bien plus à risque de développer des séquelles articulaires, que la population adulte mieux habituée à gérer la maladie et chez qui les séquelles sont déjà présentes.

De ce fait, la population « tout âge confondu » simulée par l'industriel ne permet pas d'évaluer convenablement l'efficience du traitement par emicizumab dans la mesure où des sous-populations se distinguent en fonction de l'âge et du mode de prise en charge préféré (à la demande versus prophylaxie). L'impact de l'arrivée du traitement par emicizumab ne sera pas le même en fonction de l'âge auquel il sera initié.

La méthodologie adoptée pour modéliser la population s'apparente donc à celle utilisée pour la modélisation d'un impact budgétaire ; elle est adaptée à une réflexion d'ordre populationnel pour estimer une dépense globale. En revanche, cette approche populationnelle ne permet pas d'évaluer l'efficience d'emicizumab au niveau individuel pour un patient hémophile A avec inhibiteurs. Dans un contexte où le comparateur est différent en fonction de l'âge du patient, une approche comparative individuelle est nécessaire pour l'évaluation de l'efficience

Lors de l'échange technique, le SEESP avait demandé à l'industriel de présenter une analyse de référence avec une seule cohorte incidente, démarrant le traitement à l'âge moyen de survenue des inhibiteurs, mais l'industriel a soutenu l'utilisation de la population prévalente.

Considérant que les résultats en population globale prévalente sont difficilement interprétables, le SEESP a reconduit ses propres analyses en modifiant la popu-

lation simulée. L'analyse de référence retenue par le SEESP se compose de **trois populations simulées indépendantes** :

- La cohorte « enfant » : démarrage du traitement à 3 ans
- La cohorte « adolescent » : démarrage du traitement à 14,5 ans
- La cohorte « adulte » : démarrage du traitement à 48,5 ans

Les résultats de l'analyse de l'efficience sont présentés indépendamment pour ces trois populations.

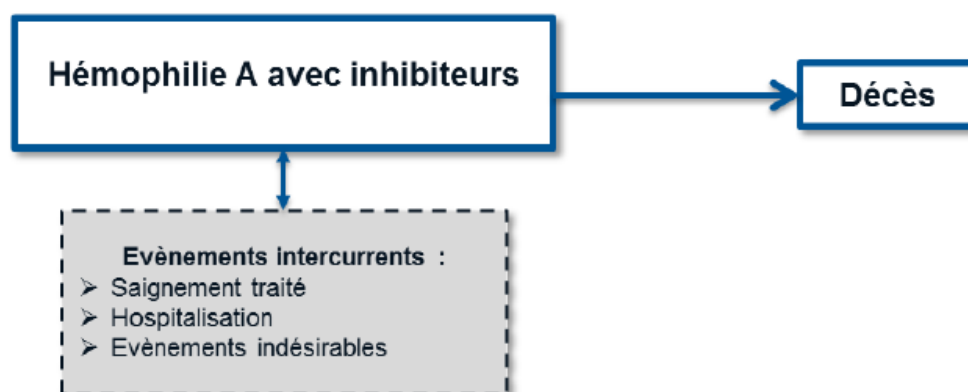
6.4.2 La structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Le modèle développé pour l'évaluation économique est un modèle de Markov à deux états de santé :

- « Hémophilie A avec inhibiteurs »
- « Décès ».

Figure 1. Structure du modèle (Source : rapport technique, mars 2018)



Si le patient est encore en vie, il reste dans l'état « Hémophilie A avec inhibiteurs », sinon il va dans l'état « décès ».

Les seuls événements intercurrents pris en compte dans l'état « hémophilie A avec inhibiteurs » et prenant en compte l'efficacité des traitements sont les fréquences de survenue des saignements. Seulement les saignements ayant été traités sont pris en compte.

► Événements intercurrents du modèle

Evènements indésirables.

Les événements indésirables de grade 3 ou 4 sont pris en compte.

Les hospitalisations survenues dans le cadre de l'essai clinique sont prises en compte, uniquement en termes de coût. Les motifs de ces hospitalisations ne sont pas connus.

Arrêts de traitement

Concernant les traitements prophylactiques, aucun arrêt de traitement n'est envisagé.

Analyse de la HAS

Le modèle mis en œuvre est très simple et ne prend en compte que l'impact des traitements sur les taux de saignements annualisés. Le fait d'avoir un saignement ne fait pas évoluer le patient d'un état de santé à un autre ; la survenue d'un saignement est considérée comme un événement intercurrent ayant des conséquences en termes de coût.

Ainsi, l'évolution de la qualité de vie des patients suite à la survenue des saignements n'est pas prise en compte du fait de cette structure très simple en un seul état de santé. L'application d'une utilité moyenne par bras de traitement est une estimation grossière de l'évolution de la pathologie et de son impact sur la qualité de vie des patients, même sur le seul aspect des saignements.

D'autre part, par cette structure de modèle, l'évolution de la pathologie au travers du développement d'arthropathies et de handicaps n'est pas prise en compte. Une partie conséquente de l'histoire de la maladie n'est ainsi pas modélisée : la survenue et la répétition des saignements, notamment sur une même articulation, entraîne à long terme une destruction de l'articulation, qui est à l'origine de l'arthropathie hémophilique ; l'impact sur la qualité de vie est important, le patient voyant sa mobilité articulaire réduite. Les lésions articulaires étant progressives, les symptômes s'aggravent à mesure que le patient atteint d'hémophilie avance en âge, aboutissant à un handicap fonctionnel majeur (déformation articulaires, raideurs, paralysies).

Tous les événements / états survenant au-delà des saignements et ayant un impact majeur sur la qualité de vie des patients (développement d'arthropathies et handicaps) ne sont pas modélisés.

L'industriel considère ce choix comme conservateur sur la base de deux arguments :

- Ce choix amène à considérer qu'emicizumab en prophylaxie n'a pas d'impact sur les événements à moyen-long terme au-delà des saignements, ce qui est conservateur selon l'industriel : si emicizumab diminue le nombre de saignements, alors il est attendu que le développement d'arthropathies et de handicaps soit moindre.
- Ce choix est celui qui amène à poser le moins d'hypothèses étant donné qu'aucune donnée clinique n'est disponible sur le lien entre saignement et arthropathie hémophilique.

Cependant, l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER) a proposé un modèle prenant en compte le développement de l'arthropathie hémophilique au travers du score de Pettersson⁵. Ce score permet d'estimer le niveau d'atteinte de l'articulation (score utilisé pour la classification des arthropathies).

D'autres modélisations dans l'hémophilie A sévère ont également utilisé le score de Pettersson pour faire évoluer les patients dans les états de santé et modéliser

⁵ Fischer K, van Hout BA, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. *Acta radiologica* (Stockholm, Sweden : 1987). 2002;43(5):528-532.

Fischer K, de Kleijn P, Negrier C, et al. The association of haemophilic arthropathy with Health-Related Quality of Life: a post hoc analysis. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016;22(6):833-840.

Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJ, Verkooijen HM, Fischer K. Scoring haemophilic arthropathy on X-rays: improving inter- and intra-observer reliability and agreement using a consensus atlas. *European radiology*. 2016;26(6):1963-1970.

l'évolution des arthropathies, avec la nécessité à un moment donné d'avoir recours à la chirurgie orthopédique (modélisation aux Pays-Bas⁶, en Italie⁷).

La critique de l'industriel quant à la modélisation de l'ICER et la nécessité de poser des hypothèses pour modéliser l'évolution des patients atteints d'arthropathie hémophilique n'est pas suffisante pour valider la modélisation mise en œuvre. Ainsi, les conclusions que l'on pourra tirer de la modélisation proposée par l'industriel seront limitées.

6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Une durée de simulation vie entière a été retenue dans l'analyse de référence, limitée à 70 ans. Cet horizon temporel vie entière est motivé par le fait que les patients hémophiles A avec inhibiteurs ont une mortalité relativement proche de celle de la population générale.

Des horizons de 1, 10 et 30 ans sont testés en analyse de sensibilité.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est fixée à 1 an. Les auteurs justifient ce choix par le fait que peu d'événements surviennent ; une durée de cycle longue permettant ainsi de mieux maîtriser l'incertitude. Par ailleurs, l'un des critères d'évaluation utilisé dans les essais cliniques est le taux de saignement annualisé, ce qui correspond à la durée du cycle.

Extrapolation des données observées dans l'essai

Aucune extrapolation n'a été réalisée :

- Les taux de mortalité faisant passer les patients de l'état « en vie » à l'état « décès » proviennent des données de l'INSEE par âge, auxquelles un facteur de pondération est appliqué.
- Les taux de survenue de saignements sont constants dans le temps.

Le taux de saignements annuels est estimé à partir des données des essais cliniques sur une durée inférieure à 1 an (24 semaines pour l'essai HAVEN 1).

⁶ M. Kip, M. van den Bosch, K. Fischer, R. Tamminga, I. Lepage-Nefkens et al. Cost effectiveness analysis evaluating factor VIII as primary prophylaxis treatment for patients with severe haemophilia A in the Netherlands. Value in Health. Volume 17, Issue 7, November 2014, p. A531.

⁷ A. D'Ausilio, A. Aiello, S. Amoresano, M. Tourni, P. Mathew, A. Tagliaferri et al. Cost-effectiveness analysis of late prophylaxis vs. on-demand treatment for severe haemophilia A in Italy. Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2017; 23(3):422-429.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

La durée de simulation de 70 ans n'est pas adaptée aux données utilisées et à la structure du modèle implémentée (prise en compte uniquement du taux de saignements avec aucun impact sur la pathologie à moyen long terme).

En analyse de référence, le SEESP retient une durée de simulation de 5 ans.

La durée des cycles

Les durées de cycles sont adaptées à la pathologie et aux données utilisées.

Les méthodes d'extrapolation

Aucune extrapolation n'a été réalisée. Les taux de survenue des saignements sont constants au cours du temps.

6.4.4 Estimation des probabilités de transition

► Estimation des taux de saignements

Source de données pour estimer le taux de saignements sous emicizumab en prophylaxie

L'essai HAVEN 1 a comparé l'emicizumab en prophylaxie versus les ABP à la demande avec comme critère de jugement principal les taux de saignements annuels traités, estimés à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative.

Les principales caractéristiques et principaux résultats de l'essai HAVEN 1 sont présentés dans le tableau ci-dessous. Les taux de saignements traités annuels étaient estimés à 2,9 dans le bras emicizumab en prophylaxie et à 23,3 dans le bras ABP à la demande.

Tableau 6. Méthode et résultats de l'étude HAVEN 1

Méthodologie	
Population d'étude	Patients adultes (≥ 18 ans) et adolescents (≥ 12 ans et < 18 ans), hémophiles A avec un inhibiteur anti-FVIII, traités par un agent by-passant « à la demande » ou en prophylaxie.
Objectif	Evaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique d'emicizumab administré en prophylaxie par voie sous-cutanée, comparé à une absence de traitement prophylactique.
Type de l'étude	L'essai clinique HAVEN 1 est une étude randomisée, multicentrique (43 centres dont 4 en France), réalisée en ouvert. Les patients inclus dans l'étude HAVEN 1 ont été répartis entre 4 bras de traitement en fonction du mode d'administration des agents by-passant précédemment reçu (administration prophylactique ou à la demande).
Critère de jugement principal	Taux de saignements traités (bras A versus B). Un saignement a été considéré comme traité si un traitement à visée curative destiné à la prise en charge des saignements a été administré au patient quel que soit le délai entre le traitement et le saignement précédent.
Critères de jugement secondaires	- Saignements de toute nature : traités ou non (bras A versus B ; comparaison intra-individuelle) - Saignements traités (comparaison intra-individuelle) - Saignements articulaires traités (bras A versus B) - Saignements des articulations cibles traités (bras A versus B) - Saignements spontanés traités (bras A versus B) - Qualité de vie

Méthodes d'analyse statistique du critère principal	Le taux de saignements traités dans les bras A et B ainsi que le ratio de ces taux (bras A vs bras B) et son intervalle de confiance à 95% ont été estimés à l'aide d'un modèle de régression binomiale négative. Le taux de saignements annualisé a été calculé à l'aide de la formule suivante : TSA traités (taux de saignements traités annualisé) = (nombre de saignements traités / nombre de jours au cours de la période d'efficacité) *365,25. Des analyses de sensibilité prévues dans le plan d'analyse statistique de l'étude ont été réalisées sur le TSA traités via différentes méthodes statistiques (test non paramétrique de Van Elteren, test non paramétrique de la somme de rangs de Wilcoxon et ANCOVA) et différentes définitions des critères de jugement.		
Résultats <i>Correspondant à l'analyse finale de l'essai : 25/10/2016</i>			
Caractéristiques des patients	HAVEN 1 N = 109		
	Sexe % Homme	100,0%	
	Age Médiane Min - max	28,0 12-75	
	Poids Moyenne (kg)	72.47	
	Sévérité Léger Modéré Sévère	2,8 % 3,7 % 93,6%	
	Concentration historique maximale en inhibi- teur (Unités Bethesda/ml) Moyenne (ET)	614,5 (1037,9)	
	Patients précédemment traités par ITI (%)	52,3 %	
	Résultats du critère de jugement princi- pal d'efficacité		Bras A Emicizumab en prophy- laxie N = 35
TSA _{traités} [IC _{95%}]		2,9 [1,69 ; 5,02]	23,3 [12,33 ; 43,89]
Ratio TSA _{traités} [IC _{95%}]		0,13 [0,057 ; 0,277]	
Réduction du TSA _{traités} ,%,p		87%, p<0,0001	

Source : CSR de l'étude HAVEN 1, page 111

Résultats des critères de jugement secondaires d'efficacité		Bras A Emicizumab en prophylaxie N = 35	Bras B Agent « by-passant » à la demande N = 18
	Saignements de toute nature		
	TSA [IC _{95%}]	5,5 [3,58 ; 8,60]	28,3 [16,79 ; 47,76]
	Ratio TSA [IC _{95%}]	0,20 [0,102 ; 0,375]	
	Réduction du TSA _{%,p}	80%, p<0,0001	
	Saignements articulaires traités		
	TSA _{articulaires traités} [IC _{95%}]	0,8 [0,26 ; 2,20]	6,7 [1,99 ; 22,42]
	Ratio TSA _{articulaires traités} [IC _{95%}]	0,11 [0,025 ; 0,520]	
	Réduction du TSA _{articulaires traités, %,p}	89%, p=0,0050	
	Saignements spontanés traités		
	TSA _{spontanés traités} [IC _{95%}]	1,3 [0,73 ; 2,19]	16,8 [9,94 ; 28,30]
	Ratio TSA _{spontanés traités} [IC _{95%}]	0,08 [0,037 ; 0,154]	
	Réduction du TSA _{spontanés traités %, p}	92%, p<0,0001	
	Saignements des articulations cibles traités		
	TSA _{traités des articulations cibles} [IC _{95%}]	0,1 [0,03 ; 0,58]	3,0 [0,96 ; 9,13]
	Ratio TSA _{traités des articulations cibles} [IC _{95%}]	0,05 [0,009 ; 0,227]	
	Réduction du TSA _{traités des articulations cibles %, p}	95%, p=0,0002	
	Source : CSR de l'étude HAVEN 1, page 122-126		
Conclusion	Après un suivi de 24 semaines, l'étude HAVEN 1 a démontré un bénéfice clinique supérieur d'emicizumab par rapport à un traitement par agent « by-passant » à la demande, avec une réduction statistiquement significative et cliniquement pertinente du taux de saignements traités annualisé de 87% (p<0,0001).		

L'essai HAVEN 1 n'incluait que des patients de plus de 12 ans. Un autre essai HAVEN 2 a évalué le taux de saignements annuels traités avec emicizumab en prophylaxie chez les enfants de moins de 12 ans. Cet essai était réalisé en ouvert et n'avait pas de bras comparateur. L'analyse a été conduite uniquement sur 23 patients ayant bénéficié d'au moins 12 semaines de suivi (n=23/60).

Les principales caractéristiques et principaux résultats de l'essai HAVEN 2 sont présentés dans le tableau ci-dessous. Le taux de saignements traités annuel était inférieur à 1 chez les enfants de moins de 12 ans.

Tableau 7. Méthode et résultats de l'étude HAVEN 2

Méthode	
Population d'étude	Enfants <12ans, hémophiles A avec un inhibiteur anti-FVIII (possibilité d'inclure des patients de 12 à 17 ans dont le poids est inférieur à 40 kg)
Objectif	Evaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacocinétique d'emicizumab administré chez les enfants hémophiles A avec un inhibiteur anti-FVIII, précédemment traités par BPA à la demande ou en prophylaxie
Type de l'étude	Etude de phase III, simple bras, multicentrique, descriptive, réalisée en ouvert chez les enfants atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur anti-FVIII
Critère de jugement d'efficacité	- Saignements traités - Saignements de toute nature : traités ou non - Saignements spontanés traités

	- Saignements articulaires traités - Saignements des articulations cibles traités - Qualité de vie, ainsi que le nombre de jours de travail/d'école manqués et d'hospitalisations.	
Résultats Données du 08/05/2017		
Résultats d'efficacité	Résultats sur le critère de jugement d'efficacité « saignements traités » (08/05/2017)	
	Nombre de patients avec un total de	
	n	23
	0 saignement	20 (87,0%) [66,4 ; 97,2]
	1-3 saignements	3 (13,0%) [2,8 ; 33,6]
	4-10 saignements	0 [0,0 ; 14,8]
	> 10 saignements	0 [0,0 ; 14,8]
	TSA^{traitements} [IC95%]*	
	n	23
	<1	20 (87,0%) [66,4 ; 97,2]
	1-3,4	3 (13,0%) [2,8 ; 33,6]
	3,5-10	0 [0,0 ; 14,8]
	>10	0 [0,0 ; 14,8]
<i>TSA : taux de saignements annualisé *le TSA n'a été calculé que pour la population TSA, c'est-à-dire pour les patients traités par emicizumab pendant au moins 12 semaines.</i> <i>Source : Supplemental Results Report de l'étude HAVEN 2, page 12</i>		
Conclusion	Lors de la seconde analyse intermédiaire, 87,0% des patients traités par emicizumab n'ont eu aucun saignement traité.	

Comparaisons indirectes

L'essai HAVEN 1 comprenait un bras de traitement emicizumab en prophylaxie chez les patients ayant été traités précédemment par des ABP en prophylaxie. Ce bras traitement permettait une comparaison intra-patient avant/après mais ne permettait pas d'estimer l'efficacité relative entre les deux traitements en prophylaxie.

Pour estimer l'efficacité relative en termes de taux de saignements traités entre emicizumab en prophylaxie et les ABP en prophylaxie, les auteurs ont réalisé une comparaison indirecte.

Une revue systématique de la littérature a été conduite pour identifier les essais cliniques randomisés chez les patients hémophiles A avec inhibiteurs concernant les comparateurs d'intérêts dans cette population : les ABP aPCC ou rFVIIa à la demande ou en prophylaxie.

La recherche documentaire portait sur toutes les interventions pharmaceutiques disponibles dans la population d'intérêt. Les essais avec une petite proportion de patients avec une hémophilie B ont été conservés. Les bases Medline, Embase et Cochrane ont été exploitées.

Seuls les essais contrôlés randomisés étudiant les ABP aPCC ou rFVIIa ont été retenus.

Trois études ont été finalement identifiées et retenues : Antunes et al (2014), Lessinger et al (2011) et Konkle et al (2007).

Les risques de biais des 3 études ont été analysés au regard du design des essais, des caractéristiques de la population incluse et des résultats. Les caractéristiques des 3 études comparativement à celles de l'essai HAVEN 1 et les principaux biais relevés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Une analyse sur les potentiels facteurs modifiant l'effet traitement tels que l'âge et la quantité d'inhibiteurs a été réalisée à partir des données du bras C de l'essai HAVEN 1. Il n'est pas apparu de différences significatives d'effet du traitement selon les différentes valeurs de ces covariables.

Tableau 8. Caractéristiques des essais cliniques pour la comparaison indirecte

	HAVEN 1	PROOF, Antunes (2014) aPCC NF	Pro-FEIBA, Leissinger (2011) aPCC	Konkle (2007) rFVIIa
Population	Hémophilie A faible (3%), modérée (3%) et sévère (92%) Haut niveau de facteur VIII inhibiteur (>5UB)	Hémophilie A sévère (92%), B (8%) Hémophilie modérée (8%) et sévère (92%) Haut et bas niveau de facteur VIII inhibiteur	Hémophilie A sévère Haut niveau de facteur VIII inhibiteur (>5UB)	Hémophilie A sévère (95%), B (5%) sévère Haut niveau de facteur VIII inhibiteur (>2UB)
Design de l'essai	Etude randomisée, multicentrique (43 centres dont 4 en France), réalisée en ouvert chez des patients de plus de 12 ans.	Etude de phase III randomisée, multicentrique, réalisée en ouvert chez des patients ayant entre 4 ans et 65 ans.	Etude randomisée multicentrique réalisée en ouvert en crossover (période de wash-out de 3 mois avant le crossover), chez des patients de plus de 2 ans.	Etude randomisée, multicentrique en aveugle
Comparateurs	- Emicizumab en prophylaxie - ABP à la demande	- ABP en prophylaxie (aPCC NF, FEIBA nanofiltré) - ABP à la demande (aPCC NF, FEIBA nanofiltré)	- ABP en prophylaxie (aPCC, FEIBA) - ABP à la demande (aPCC, FEIBA)	- ABP en prophylaxie rFVIIa dosage 90µg/kg - ABP à la demande rFVIIa dosage 270 µg/kg
Durée de suivi	6 mois	1 an	6 mois	3 mois
Age, en médiane [étendue]	Bras emicizumab : 38 [12-68] Bras ABP à la demande : 35,5 [13-65]	23,5 [7-56]	28,7 [2,8-67,9]	Dosage 90µg/kg = 13 [5,1-50,5] Dosage 270 µg/kg = 17,8 [10,6-56,1]
Fréquence d'administration	Une fois par semaine	Tous les jours	3 jours non consécutifs par semaine	Tous les jours
ITI avant inclusion	Exclusion des patients avec une ITI en cours	Exclusion des patients avec une ITI ou une prophylaxie en cours	Exclusion des patients avec une ITI en cours ou une prophylaxie régulière avec un agent hémostatique	Exclusion des patients avec une ITI en cours dans le mois précédent
Taux de saignements traités annuels	- Emicizumab en prophylaxie : 2,9 [1,69 ; 5,02] - ABP à la demande : 23,3 [12,33 ; 43,89]	- ABP en prophylaxie : 7,9 (IQR = 8,1) - ABP à la demande : 28,7 (IQR = 32,3)	- ABP en prophylaxie : non renseigné - ABP à la demande : non renseigné	- ABP en prophylaxie : non renseigné - ABP à la demande : non renseigné
Biais potentiels		Design similaire à HAVEN 1 10% de patients hémophiles B	Biais important : crossover	Pas de comparaison entre à la demande / prophylaxie Ne permet pas de renseigner la comparaison indirecte

En l'absence de comparaison directe, une méthode bayésienne à effets fixes pour estimer, par comparaison indirecte, le RR des ABP en prophylaxie versus emicizumab en prophylaxie a été mise en œuvre à partir des essais HAVEN 1 et PROOF.

Les résultats de la comparaison indirecte se basant sur les deux autres essais disponibles sont testés en analyse de sensibilité.

Tableau 9. Résultats de la comparaison indirecte à partir de l'étude PROOF, Antunes (2014)

	Bras de traitement	HR dans les essais [95% IC] p-value	Méthode bayésienne à effets fixes	
			RR vs ADT à la demande [95% IC]	Emicizumab vs ABP en prophylaxie [95% IC]
HAVEN 1	Emicizumab vs ABP à la demande	0,13 [0,057 – 0,277], <0.0001	0,1246 [0,1121 – 0,1382]	0,3584 [0,3181 – 0,4026]
PROOF, Antunes (2014)	ABP en prophylaxie vs ABP à la demande	0,27 [NR], 0.0003	0,3478 [0,3289 – 0,3673]	

Tableau 10. Résultats de la comparaison indirecte à partir de l'étude Pro-Feibal, Leissingner (2011)

	Bras de traitement	HR dans les essais [95% IC] p-value	Méthode bayésienne à effets fixes	
			RR vs ADT à la demande [95% IC]	Emicizumab vs ABP en prophylaxie [95% IC]
HAVEN 1	Emicizumab vs ABP à la demande	0,13 [0,057 – 0,277], <0.0001	0,1129 [0,0711 – 0,1705]	0,2979 [0,1761 – 0,4885]
Leissingner (2011)	ABP en prophylaxie vs ABP à la demande	NR	0,3767 [0,2904 – 0,4862]	

Tableau 11. Résultats de la comparaison indirecte à partir de l'étude Konkle (2007)

	Bras de traitement	HR dans les essais [95% IC] p-value	Méthode bayésienne à effets fixes	
			RR vs ADT à la demande [95% IC]	Emicizumab vs ABP en prophylaxie [95% IC]
HAVEN 1	Emicizumab vs ABP à la demande	0,13 [0,057 – 0,277], <0.0001	0,1245 [0,1120 – 0,1379]	0,2808 [0,2488 – 0,3162]
Konkle (2007)	ABP en prophylaxie vs ABP à la demande	NR	0,4432 [0,4173 – 0,4705]	

Données introduites dans le modèle

Dans le modèle, le bras emicizumab en prophylaxie est utilisé comme référence. Ce bras est choisi comme référence car il a été estimé sur un échantillon plus grand, réduisant ainsi la variabilité autour de l'estimation. Le bras A de l'essai HAVEN 1 est utilisé pour estimer le TSA d'emicizumab dans le modèle, quel que soit l'âge ; il est ainsi également appliqué aux patients de moins de 12 ans.

Dans l'analyse de référence, la comparaison indirecte réalisée à partir de l'étude PROOF (Antunes 2014) est privilégiée car cette étude est considérée comme la plus fiable.

Les taux de saignements introduits dans le modèle à chaque cycle sont présentés dans le tableau ci-dessous. Dans le bras « traitement actuel » (mix des traitements des ABP en prophylaxie et à la demande) utilisé comme comparateur dans le modèle, les taux de saignements annualisés sont appliqués en fonction des répartitions des traitements selon l'âge du patient.

Tableau 12. Taux de saignements introduits dans le modèle en analyse de référence (Source : rapport technique suite à l'échange technique, juin 2018)

Traitement	Taux de saignements annualisés (TSA) Médiane (CI95%)	RR versus emicizumab	Source
Emicizumab	2,9 (0,18)	-	HAVEN 1 bras A
ABP en prophylaxie	8,1 (0,24)	2,78	Comparaison indirecte : essais HAVEN 1, PROOF
ABP à la demande	23,7 (0,67)	8,18	Comparaison indirecte : essais HAVEN 1, PROOF

Analyse de la HAS

Utilisation de l'essai HAVEN 1 pour estimer le taux de saignements annualisés (TSA) d'emicizumab en prophylaxie

Le bras A emicizumab de l'essai HAVEN 1 est utilisé pour estimer le TSA d'emicizumab dans le modèle quel que soit l'âge, alors que l'essai HAVEN 1 n'inclut que des patients de plus de 12 ans. Les auteurs indiquent que ce choix est conservateur car le TSA estimé dans l'essai HAVEN 2 chez les patients de moins de 12 ans est meilleur que celui estimé chez les plus de 12 ans.

Cependant, cet élément laisse penser que le TSA évolue en fonction de l'âge du patient, avec d'avantage de saignements dans le temps. Or, le même TSA est appliqué, quel que soit l'âge, et sur tout l'horizon temporel. La prise en compte de l'évolution du TSA sur l'horizon temporel aurait probablement nécessité de poser des hypothèses et aurait eu un intérêt dans le cadre d'une modélisation complète prenant en compte l'impact à moyen et long terme du nombre de saignements sur le développement d'arthropathies et sur la qualité de vie ; ce qui n'est pas le cas dans la présente modélisation proposée par l'industriel.

Comparaison indirecte

La méthode mise en œuvre pour réaliser la comparaison indirecte est détaillée par les auteurs. La stratégie de recherche documentaire et les critères de sélection des études utilisées sont présentés et les rapports de la revue de la littérature et de la comparaison indirecte sont fournis. Les risques de biais pour chacune des études sont mentionnés.

En revanche, les données sources des études de Antunes, Leissinger et Konkle ayant servi à conduire la comparaison indirecte ne sont pas rapportées : les taux de saignements annuels estimés dans les bras ABP en prophylaxie et ABP à la demande dans chacune des études ne sont pas mentionnés dans le rapport technique et n'ont pas été précisés lors de l'échange technique.

Il est à noter que l'essai Konkle (2007) ne permet pas de renseigner la comparaison indirecte car le design de cet essai consiste à comparer uniquement deux dosages d'ABP en prophylaxie avec 3 phases, chacune d'une durée de 3 mois (pré-prophylaxie, prophylaxie, post-prophylaxie). Les ABP à la demande et les ABP en prophylaxie ne sont pas comparés. Pour réaliser la comparaison indirecte sur la base de cet essai, les auteurs considèrent l'effet du traitement entre les phases pré-prophylaxie et prophylaxie. Compte tenu du design, l'essai Konkle ne peut pas être utilisé pour réaliser la comparaison indirecte ; la présence d'un bras de traitement ABP à la demande comparable à celui de l'essai HAVEN 1 étant nécessaire.

Dans l'analyse de référence, l'essai PROOF de Antunes et al (2014) est privilégié pour réaliser la comparaison indirecte par rapport à l'essai HAVEN 1. Des différences sont notées au niveau des caractéristiques des patients à la baseline entre les deux essais :

- Les patients inclus dans l'essai HAVEN 1 sont en médiane plus âgés que ceux de l'essai PROOF, notamment du fait que l'essai HAVEN 1 incluait des patients de plus de 12 ans, contrairement à l'essai PROOF qui incluait des patients de plus de 4 ans.
- L'essai HAVEN 1 ne porte que sur des patients avec un haut niveau de facteurs VIII inhibiteurs alors que l'essai PROOF porte sur des patients à haut et bas niveaux de facteurs VIII inhibiteurs.
- 8% des patients de l'essai PROOF sont atteints d'hémophilie B.

L'impact de ces différences de caractéristiques des patients à l'inclusion sur l'effet du traitement n'est pas connu. Les analyses en sous-groupes dans l'essai PROOF ne sont pas disponibles.

Les auteurs discutent d'une potentielle modification de l'effet traitement en fonction de l'âge et de la quantité d'inhibiteurs à partir d'une analyse testant l'interaction entre l'âge, la quantité d'inhibiteurs et l'effet traitement sur les données du bras C de HAVEN 1 (ABP en prophylaxie avant / emicizumab en prophylaxie après). Les auteurs concluent à l'absence de facteurs modifiant l'effet traitement.

D'autres facteurs modifiant l'effet traitement peuvent exister, notamment la présence d'articulations cibles.

L'ensemble des caractéristiques à la baseline et les analyses en sous-groupe dans les deux essais retenus étaient nécessaires pour juger de l'existence de facteurs pouvant modifier l'effet du traitement et de la nécessité de les prendre en compte si la répartition de ces facteurs n'est pas identique entre les deux essais.

Dans ces conditions, la vérification de l'hypothèse de transitivité n'est pas garantie. Cette vérification nécessaire pour garantir une méta-analyse de bonne qualité aurait dû être davantage discutée par les auteurs.

6.4.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrents

► Estimation des fréquences d'événements indésirables

Les événements indésirables (EI) pris en compte dans la modélisation proviennent de l'essai HAVEN 1.

Les EI sont sélectionnés à partir des critères suivants :

- EI de grade 3 ou 4 liés ou non au traitement ;
- EI de grade 1 ou 2 ayant une fréquence $\geq 10\%$ dans au moins l'un des deux bras.

Les EI ayant été observés au cours des 24 semaines de l'essai HAVEN 1, un taux d'EI par année d'exposition a été calculé (sur 52 semaines) et appliqué à chaque cycle du modèle.

La récurrence possible des événements est prise en compte.

Tableau 13. Estimation des fréquences des événements indésirables modélisés (Source : rapport technique suite à l'échange technique, juin 2018)

EI modélisés	Emicizumab		ABP	
	Fréquence dans le bras A de l'essai HAVEN 1 à 24 semaines	Fréquence dans le modèle (par cycle de 1 an)	Fréquence dans le bras B de l'essai HAVEN 1 à 24 semaines	Fréquence dans le modèle (par cycle de 1 an)
EI de grade 3 ou 4 liés au traitement				
Micro-angiopathie thrombotique	2,9% (N=1)	6,2%		
Nécrose cutanée	2,9% (N=1)	6,2%		
Phlébite superficielle	2,9% (N=1)	6,2%		
EI de grade 3 ou 4 non liés au traitement				
Infection liée au dispositif de perfusion			5,6% (N=1)	12%
Septicémie liée au dispositif de perfusion			5,6% (N=1)	12%
Infection des voies urinaires			5,6% (N=1)	12%
EI de grade 1 à 2 avec une fréquence ≥10%				
Infection des voies aériennes supérieures	20,6% (N=7)	43,3%	16,7% (N=3)	36,1%
Rhinopharyngite	2,9% (N=1)	6,2%	11% (N=2)	24,1%
Réaction au site d'injection	23,5% (N=8)	49,5%	0% (N=0)	0%
Nombre total d'EI	85	19	27	8

► Estimation des probabilités de décès

Les probabilités de décès proviennent des données de mortalité de l'INSEE sur la population générale. Sur avis d'experts, les auteurs font l'hypothèse d'une absence de surmortalité entre les patients hémophiles A sévères et la population générale, compte tenu des progrès médicaux des dernières décennies et de l'accès large aux traitements en France.

En revanche, une surmortalité est appliquée entre les patients hémophiles A sévères sans inhibiteurs, ayant la même mortalité que la population générale, et les patients hémophiles A sévères avec inhibiteurs. Un OR de 1,7 [1,2 ; 2,5], provenant d'une étude américaine (Walsh 2015), a été appliqué à la mortalité de la population générale.

En analyse de sensibilité des scénarios extrêmes sont testés :

- Absence de surmortalité par rapport à la population générale (OR=1) ;
- Prise en compte d'une surmortalité entre les patients hémophiles A sévères sans inhibiteurs et la population générale avec un OR de 2,69 provenant d'une étude anglaise, à laquelle se rajoute la surmortalité dû à la présence d'inhibiteurs (OR=1,7). Soit une surmortalité de 4,57 au total par rapport à la population générale.

► Estimation des fréquences d'hospitalisations

Il est observé dans l'essai HAVEN 1 un nombre de jours d'hospitalisation significativement différent entre les bras de traitement emicizumab en prophylaxie et ABP à la demande : 1,9 jours versus 4,2 jours sur les 24 semaines de l'essai. Ce nombre de jours d'hospitalisation a été annualisé et appliqué à chaque cycle du modèle, soit 4,1 jours pour emicizumab et 9,1 jours pour les ABP.

Les auteurs font le choix d'appliquer le nombre de jours d'hospitalisation associé à emicizumab aux ABP en prophylaxie, en considérant que le nombre inférieur de jours d'hospitalisation est lié à la réduction des épisodes hémorragiques.

Il est à noter que les motifs de ces hospitalisations ne sont pas connus.

Analyse HAS

Événements indésirables

Les fréquences d'événements indésirables et les durées de traitements sont correctement modélisées.

Lors de l'échange technique, la prise en compte des EI a été élargie aux EI de grade 3 ou 4 non liés au traitement et au EI de grade 1 et 2 plus nombreux dans le bras emicizumab. De cette façon, 19 EI sur un total de 85, soit 22% des EI de l'essai HAVEN 1 sont modélisés pour le bras emicizumab ; 8 EI sur un total de 27, soit 30% des EI de l'essai HAVEN 1 sont modélisés pour le bras ABP à la demande.

Le taux de modélisation de 22% des EI pour le bras emicizumab paraît faible. Les auteurs ne discutent pas ce point et ne présentent pas les autres EI survenus dans le bras emicizumab dans l'essai HAVEN 1.

Pour le bras ABP, le taux annuel d'EI est appliqué quel que soit le traitement, qu'il soit en prophylaxie ou à la demande. Il est possible que les EI, ayant été estimés dans le bras ABP à la demande de l'essai HAVEN 1, soit légèrement sous-estimé dans le cas d'une utilisation en prophylaxie des ABP. Dans l'essai PROOF (Antunes et al, 2014), 14 EI grave ont été relevés dans le bras ABP à la demande et 16 dans le bras ABP en prophylaxie (taux médian de survenue d'EI non significativement différent).

Probabilités de décès

L'absence de surmortalité entre les patients hémophiles A sévères sans inhibiteurs et la population générale est discutable et ne repose que sur l'avis d'experts. Les auteurs citent pourtant 3 études qui indiquent une tendance à une surmortalité :

- Darby et al, 2007: une surmortalité versus la population générale anglaise est notée chez les patients hémophiles A sévères (non infectés par le VIH) ;
- Eckhardt et al, 2015 : une surmortalité est notée chez les patients atteints d'hémophilie A non sévère avec inhibiteurs ;
- Plug et al, 2006 : une surmortalité est notée chez les patients atteints d'hémophile A sévère (non infectés par le VIH ou VHC) par rapport à la population générale (OR=1,4).

Les auteurs se basent sur des avis d'experts pour considérer que les progrès dans la prise en charge font que la mortalité des patients hémophiles A sévères est très proche de celle de la population générale. Des analyses de sensibilité sont réalisées sur le risque relatif de surmortalité et montrent un impact important sur les résultats.

Cependant, compte tenu de l'horizon temporel court de 5 ans qui est retenu par le SEESP dans l'analyse de référence, l'impact d'une surmortalité potentielle chez les patients hémophiles A avec inhibiteurs est nettement moindre.

6.4.6 Processus de validation

Validation interne du modèle

Les tests suivants ont été réalisés : tests de chaque module de calcul, test des hypothèses et formules de calcul.

Validation externe des courbes de survie modélisées

Aucune validation externe n'a été réalisée en raison de l'absence de données publiées disponibles.

Analyse HAS

Aucune validation externe du modèle n'a été réalisée. La structure du modèle ne prenant en compte que l'impact des traitements sur la survenue des saignements, la possibilité en pratique réelle du nombre de saignements cumulés modélisés sur l'horizon temporel aurait dû être validée. L'absence de validation de l'unique donnée clinique intégrée dans le modèle, notamment sur le long terme, amène à réduire l'horizon temporel de l'analyse de référence.

6.5 Mesure et valorisation des états de santé

6.5.1 Méthode et données

Sources de données

Les données de qualité de vie ont été recueillies dans l'essai HAVEN 1 à partir du questionnaire EQ-5D-5L. Le questionnaire était soumis toutes les quatre semaines aux patients traités par emicizumab et à ceux traités par ABP à la demande (bras A et B respectivement). Le taux de remplissage des questionnaires étaient relativement bons avec plus de 85% à la semaine 25. La différence observée entre les deux bras à la 25^e semaine était un critère secondaire de jugement.

Les données de qualité de vie récoltées au cours de l'étude non interventionnelle BH 29768 ont permis de valider les scores obtenus dans HAVEN 1, puisque l'utilité associée aux ABP à la demande à la semaine 25 était similaire entre les deux études (variation de 0.01). L'étude BH 29768 est une étude multicentrique, internationale, ayant inclus 103 patients de 12 ans et plus, et 24 patients de moins de 12 ans. Le but de cette étude était de décrire la prise en charge des patients hémophiles A en pratique courante pour pouvoir réaliser des comparaisons intra-individuelles des taux de saignements pour les patients inclus dans les essais HAVEN.

En analyse de référence, ce sont les valeurs observées à la 25^e semaine de l'essai HAVEN 1 qui sont utilisées. Il est fait l'hypothèse qu'il n'existe pas de différence d'utilité entre les ABP à la demande et ceux en prophylaxie. L'industriel s'est appuyé sur les résultats d'une revue Cochrane qui décrivait l'absence de différence significative d'utilité entre ces deux traitements.⁸

Les niveaux d'utilité évoluant légèrement dans le temps notamment pour les ABP à la demande, une analyse de sensibilité a été réalisée en appliquant les valeurs d'utilité moyenne observée pendant toute la durée de l'essai pour les ABP et emicizumab indépendamment.

Un décrétement d'utilité associé à l'âge est appliqué à partir de 36 ans, calculé sur la base de l'équation de Ara et al (2010) estimée sur la population générale.⁹ En revanche, aucune désutilité associée aux Els et aux épisodes de saignement n'est considérée dans le modèle afin d'éviter un

⁸ Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkole BA. Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 9. Art. No.: CD011441.

⁹ Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. Value Health. 2010 Aug;13(5):509-18.

double comptage. L'industriel estime que les utilités récoltées durant l'essai reflètent l'impact global du traitement sur la qualité de vie.

Méthode d'estimation des scores d'utilité

En l'absence de matrice de pondération pour dériver les utilités EQ-5D-5L françaises, l'industriel a utilisé un algorithme publié permettant de dériver ces scores en utilité EQ-5D-3L, afin de les pondérer avec les préférences françaises¹⁰.

Une valeur d'utilité spécifique aux traitements a été appliquée, puisqu'à la semaine 25 de l'essai HAVEN 1, la différence d'utilité entre les deux bras correspondait à 2.8 fois la différence minimale cliniquement pertinente. Les valeurs utilisées dans le modèle sont reportées dans le Tableau 14 ci-dessous. La désutilité liée à l'âge est appliquée à partir de 36 ans

Tableau 14. Données d'utilité du modèle (Source : rapport technique industriel, juin 2018)

Compareur	Valeur	Source
Emicizumab	0,7683	HAVEN 1, utilité à la semaine 25, bras A
ABP à la demande/en prophylaxie	0,5697	HAVEN 1, utilité à la semaine 25, bras B

Analyse HAS

Les données d'utilité utilisées dans le modèle ont été reprises de l'essai HAVEN 1 réalisé en ouvert. De ce fait, le design de l'étude est associé à un risque important de biais en faveur du produit évalué. Néanmoins, en l'absence de donnée de meilleure qualité disponible, la source des données d'utilité et la méthode de valorisation sont acceptables.

6.5.2 Résultats de santé

Les résultats de santé en termes d'année de vies et de QALYs sont reportés dans le Tableau 15 pour l'analyse de référence toutes classes d'âge confondues et par classe d'âge.

Il n'existe pas de différence entre les traitements sur le nombre d'année de vies gagnée étant données les hypothèses sur la survie identique des patients hémophiles peu importe le traitement reçu.

Tableau 15. Résultats de santé à 70 ans (Source : rapport technique suite à l'échange technique, juin 2018)

	Total années de vie				Total QALY			
	Tous	[0 ;11]	[12 ;17]	[18 ; + [	Tous	[0 ;11]	[12 ;17]	[18 ; + [
Emicizumab	19	25,1	24,1	16,1	13,5	18,9	17,9	11
ABP à la demande/en prophylaxie					9,8	13,9	13,2	7,8

¹⁰ Ben Van Hout et al. Interim Scoring for the EQ-5D-5L: Mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L Value Sets. VALUE IN HEALTH 15 (2012) 708 –715.

6.6 Mesure et valorisation des coûts

6.6.1 Coûts pris en compte

Les coûts directs (médicaux et non médicaux) sont pris en compte dans le modèle. Tous les coûts appliqués dans le modèle ont été actualisés en €2017 selon l'indice des prix à la consommation (IPC) pour les biens et services de santé.

Les postes de coûts pris en compte sont les suivants :

- Coûts d'acquisition des traitements prophylactiques ;
- Coût d'administration des traitements ;
- Coûts de traitement des épisodes hémorragiques ;
- Coûts des événements indésirables (EI) ;
- Coûts des hospitalisations ;
- Coûts du suivi de la maladie.

Les coûts de la perte de production liée aux arrêts de travail pour les personnes de plus de 18 ans sont pris en compte dans une analyse complémentaire.

6.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Descriptif

Coût d'acquisition des traitements prophylactiques

Les coûts d'acquisition des traitements prophylactiques (emicizumab et ABP) sont calculés à partir :

- Du poids des patients : des coefficients de surpoids par tranche d'âge sont appliqués à la distribution de poids de la population générale ;
- D'une hypothèse d'absence de partage des reliquats de flacon pour emicizumab ;
- D'une hypothèse de partage de flacons pour les ABP aPCC et rFVIIa ;
- Du prix sollicité par l'industriel ;
- De la posologie de Feiba® (aPCC) observée dans l'étude non interventionnelle (NIS BH29768) ;
- De la posologie indiquée dans la RTU de Novoseven® (rFVIIa) : 90 µg/kg par jour ;
- D'une répartition entre les ABP aPCC et rFVIIa de respectivement 71,4% et 28,6% (répartition provenant de l'étude HEMONIS) ;
- D'un approvisionnement en traitement prophylactique auprès de la pharmacie hospitalière une fois par mois, soit une marge de rétrocession de 22€/mois.

Tableau 16. Coûts des traitements prophylactiques (Source : rapport technique suite à l'échange technique, juin 2018)

Traitement		Dose par injection	Nb d'injection par semaine	Coût unitaire (PPTTC)	Perte de produit	Marge rétrocession	Coût annuel/kg TTC
Emicizumab		3mg/kg en phase d'induction (4 semaines) 1,5 mg/kg en phase de maintenance Source : RCP	1		Tous âges : 17,1% 0-11 : 45% 12-17 : 9,3% +18 : 7,2%	22€/ mois	Coût d'acquisition sans perte de produit : Coût annule avec prise en compte de la perte de produit :
ABP en prophylaxie	aPCC (Feiba) 71,4%	99,44 U/kg Source : NIS BH29768 (le RCP indique entre 50 à 100 U/kg)	3 (157 injections par an)	0,903 € HT/U + 2,1% TVA Source : BdM_IT	-	22€/ mois	14 615 €/kg
	rFVIIa (Novoseven) 28,6%	90 µg/kg Source : RTU	7 (365 injections par an)	0,608€ HT/µg +2,1% TVA Source : BdM_IT			20 670 €/kg
	Coût moyen pondéré						16 347 €/kg

Coût d'administration

Un coût d'administration des traitements en prophylaxie ou à la demande pour le traitement des saignements est pris en compte pour une partie des patients. Il est fait l'hypothèse qu'un individu sur 5 a recours à une IDE pour chaque administration de produit.

L'administration du traitement est valorisée sur la base de 9 AMI (perfusion à domicile, 1 AMI=3,15€) et de l'ajout d'une majoration et rémunérations complémentaires 2,20€ / visite).

Au total, les coûts liés à l'administration des traitements par une IDE sont estimés respectivement à 337 €, 1 370 € et 142 € pour emicizumab, les ABP en prophylaxie et les ABP à la demande.

Coût de traitement des épisodes hémorragiques

Le coût de traitement des épisodes hémorragiques dépend du traitement utilisé : aPCC, rFVIIa ou association aPCC+rFVIIa.

Les traitements ABP utilisés et les dosages administrés à la demande dans le traitement des épisodes hémorragiques proviennent de l'essai clinique HAVEN 1 du bras A (emicizumab en prophylaxie) et du bras B (pas de prophylaxie).

Les hypothèses suivantes ont été posées :

- Les dosages d'ABP pour le traitement des saignements sont moins élevés lorsqu'un traitement préventif des saignements par emicizumab est utilisé par rapport à l'absence de traitement prophylactique. Les dosages d'ABP à la demande observés dans le bras A de l'essai HAVEN 1 (emicizumab en prophylaxie) sont appliqués dans la modélisation médico-économique au bras comparateur ABP en prophylaxie.
- Les épisodes hémorragiques ne conduisent pas à une hospitalisation (seuls 2% des épisodes hémorragiques ont conduit à une hospitalisation dans l'essai HAVEN 1).

- Seuls les coûts de traitement sont pris en compte, aucun autre coût de prise en charge (consultation chez un médecin généraliste ou spécialiste) n'est pris en compte.
- Les patients récupèrent leur traitement à la pharmacie hospitalière à chaque épisode hémorragique, soit un coût de rétrocession de 22€ par saignement.

Les coûts moyens de traitement des épisodes hémorragiques, prenant en compte les répartitions des traitements ABP aPCC, rFVIIa ou la combinaison aPCC+rFVIIa observées dans chacun des bras A et B de l'essai HAVEN 1, sont estimés à :

- 162,40€ / kg TTC et par saignement pour les patients prenant un traitement en prophylaxie par emicizumab ou ABP ;
- 253,68€ / kg TTC et par saignement pour les patients ne prenant pas de traitement en prophylaxie.

Coûts des événements indésirables (EI)

Tous les événements de grade 3 à 4 sont pris en charge en hospitalisation. Ils sont identifiés à partir du PMSI (2015-2016) en ciblant les séjours par diagnostic principal ou relié de micro-angiopathie thrombotique (M311), de nécrose cutanée (R02), de phlébite superficielle (I800), d'infection au niveau de la chambre implantable (T827/T857) ou d'infection des voies urinaires (N39). Les séjours sont valorisés à partir de l'ENC 2015 et un coût moyen a été calculé en pondérant par la répartition des établissements public/privé.

Un coût de transport aller-retour a uniquement été appliqué pour les séjours associés à une infection des voies urinaires.

Le coût des ABP a été retiré du coût des séjours afin d'éviter les risques de double comptage.

Le traitement des EI de grade 1 et 2 (infection des voies aériennes supérieures et rhinopharyngite) consiste en une visite chez le médecin généraliste, qui a été valorisée à partir des honoraires des professionnels de santé APE et des médecins de l'APE sur l'année 2014 disponibles sur le site de l'Assurance Maladie, soit 29,82€ 2014 et 31,45€ 2017.

Les réactions au site d'injection de grade 1 ou 2 sont traités par des anti-histaminiques, soit 6,97€.

Tableau 17. Coût des EI (Source : rapport technique suite à l'échange technique, juin 2018)

El modélisés	Coût unitaire en € 2017	Source
El de grade 3 ou 4 liés au traitement		
Micro-angiopathie thrombotique	3 568	Analyse PMSI 2015-2016 Valorisation ENC 2015
Nécrose cutanée	6 898	
Phlébite superficielle	2 517	
El de grade 3 ou 4 non liés au traitement		
Infection liée au dispositif de perfusion	6 625	Analyse PMSI 2015-2016 Valorisation ENC 2015
Septicémie liée au dispositif de perfusion	6 625	
Infection des voies urinaires	3 334	
El de grade 1 à 2 avec une fréquence ≥10%		
Infection des voies aériennes supérieures	31,45	Assurance Maladie
Rhinopharyngite	31,45	
Réaction au site d'injection	6,97	CTCAE (grade 2)

Coûts d'hospitalisation

Le nombre de jours annualisé d'hospitalisation provient de l'essai HAVEN 1 : 4,1 jours dans le bras emicizumab - appliqué également pour les ABP en prophylaxie- et 9,1 jours pour les ABP à la demande. Pour rappel, les motifs de ces hospitalisations ne sont pas connus.

La valorisation du jour d'hospitalisation se base sur :

- une analyse du PMSI identifiant les séjours pour hémophilie A avec inhibiteurs : diagnostic principal, relié ou associé d'hémophile A (D66), avec au moins une administration d'ABP et aucune administration de FVIII.
- Une estimation du coût à partir de l'ENC. Les coûts des ABP sont retirés du coût des séjours afin d'éviter un éventuel double compte.

Le coût moyen d'une journée d'hospitalisation était de 474,09€, soit 489,64€ 2017.

Coûts de suivi

Un coût de suivi de la maladie a été appliqué de façon identique à l'ensemble des bras de traitement du modèle. Ces coûts de suivi comprennent les consultations médicales et paramédicales, les examens cliniques, les médicaments non remboursés, les médecines alternatives (sophrologie, yoga...), les dispositifs médicaux et les coûts associés au transport.

Ces coûts proviennent d'une étude européenne : CHESS « Cost of Haemophilia in Europe : a Socioeconomic Survey ». L'objectif de cette étude était d'estimer le poids économique et psychosocial de l'hémophilie sévère dans 5 pays européens dont la France. L'étude a eu lieu de janvier à avril 2015.

Le poste de coût « autres professionnels de santé (dont infirmière » estimé dans l'étude CHESS à 291€ a été retiré des coûts de suivi afin d'éviter un double compte ; les coûts associés aux soins infirmiers étant pris en compte dans les coûts d'administration des traitements.

Un coût de 2 628€ 2017 a été intégré dans le modèle.

Coûts associés à la perte de production

Dans une analyse complémentaire, les pertes de production liées aux arrêts de travail des personnes de plus de 18 ans sont prises en compte, en se basant sur les données recueillies dans l'essai HAVEN 1.

Dans l'essai HAVEN 1, le nombre de jours de travail attendu était similaire entre les bras de traitement emicizumab en prophylaxie et les ABP à la demande, soit respectivement 117 jours et 115 jours. Le nombre de jours d'arrêt de travail était supérieur dans le bras ABP à la demande : 15,3 jours versus 6,9 jours dans le bras emicizumab en prophylaxie. Il est fait l'hypothèse pour le modèle médico-économique que les patients sous ABP en prophylaxie ont le même nombre de jours d'arrêts de travail que ceux sous ABP à la demande. Cette hypothèse est présentée comme conservatrice par les auteurs.

La valorisation d'une journée de travail se base sur l'estimation du PIB moyen journalier d'un actif occupé provenant des données de l'INSEE (204€ par jour et par individu).

Les fréquences et valeurs intégrés dans cette analyse complémentaire sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 18. Coûts indirects (Source : rapport technique industriel, mars 2018)

	Emicizumab en prophylaxie	ABP à la demande ABP en prophylaxie	Source
Coût d'un jour de travail	204€	204€	INSEE (PIB moyen journalier d'un actif occupé)
Nombre de jours de travail attendus (sur une durée de 24 semaines)	115,7	117	Bras A et B de l'essai HAVEN 1
Nombre de jours d'arrêt de travail (sur une durée de 24 semaines)	6,9	15,3	Bras A et B de l'essai HAVEN 1
Ratio du nombre de jours d'arrêt de travail / attendus	6%	13,1%	
Nombre de jours d'arrêt de travail annualisé	15,1	32,9	
Coût moyen annuel des jours d'arrêt de travail	3 078€	6 709€	

Données intégrées dans le modèle

Tableau 19. Données de coûts intégrées dans le modèle (Source : rapport technique suite à l'échange technique, juin 2018)

Postes de coûts	Emicizumab en prophylaxie	ABP en prophylaxie	ABP à la demande
Traitements en prophylaxie Coût par cycle (€/kg)		16 346,92€/kg	0€/kg
Prise en charge des saignements			
Nombre de saignements	2,9	8,1	23,3
Coût par saignement (€/kg)	162,40€/kg	162,40€/kg	253,68€/kg
Coût d'administration par cycle	336,5€	1 370,3€	142,1€
Evénements indésirables			
Coût total par cycle	822,8€	2 015,2€	2 015,2€
Hospitalisation			
Nb jours par an	4,1	4,1	9,1
Coût par cycle	2 015,7€	2 015,7€	4 455,7€
Autres coûts directs	2 628€	2 628€	2 628€

Analyse HAS

Des manques de précisions sur les méthodes de mesure et de valorisation sont notés, ainsi que des incohérences entre le rapport technique et le modèle Excel.

Cependant, ces incohérences ou potentielles erreurs n'ont pas d'impact sur les résultats puisque le coût total des stratégies provient quasi exclusivement du coût d'acquisition des médicaments (traitement prophylactique et traitement des saignements).

La méthode de mesure et de valorisation des coûts d'acquisition des traitements est adaptée. Seule l'hypothèse de répartition entre les ABP aPCC et rFVIIa de respectivement 71,4% et 28,6%, provenant de l'étude HEMONIS ne semble pas suffisamment justifiée. Ces pourcentages ne sont pas retrouvés dans l'étude d'HEMONIS.

6.6.3 Résultats de l'analyse de coût

Tableau 20. Résultats sur les coûts sur tout l'horizon temporel du modèle (Source : rapport technique suite à l'échange technique, juin 2018)

	Emicizumab en prophylaxie	Prise en charge courante	Coût incrémental d'emicizumab
Coût d'acquisition du traitement prophylactique	██████████	██████████	+6 466 701€
Coût d'acquisition des traitements (ABP à la demande) pour les saignements	██████████	██████████	-6 314 510€
Coûts liés aux EI	██████████	██████████	-22 672€
Coûts liés aux hospitalisations	██████████	██████████	-50 765€
Autres coûts directs	██████████	██████████	-5 152€
Total	12 292 046€	12 218 443€	+73 603€

6.7 Résultats et analyses de sensibilité

6.7.1 Résultats de l'étude d'efficience tel que présentés par l'industriel

Les résultats en termes de RDCR de l'analyse de l'industriel sont présentés dans le tableau ci-dessous sur un horizon temporel vie entière (70 ans) et pour une cohorte moyenne quel que soit l'âge.

Dans cette analyse proposée par l'industriel, le coût incrémental entre emicizumab et le bras ABP est estimé à 73 603 € et le gain incrémental en QALY est estimé à 3,73 pour le comparateur. Le RDCR d'emicizumab versus les ABP est de **19 754 €/QALY**.

Tableau 21 : Résultats de l'analyse coût résultat sur un horizon temporel de 70 ans et pour une cohorte globale moyenne (Source : industriel, juin 2018)

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	Nb moyen de saignements traités	RDCR (€/saignement traité évité)	RDCR (€/QALY)
Emicizumab	12 292 046	13,51	55,1	232 € par saignement traité évité	19 754 €/QALY
ABP	12 218 443	9,79	372,4		

Les résultats des trois analyses en sous-groupe d'âge sont également mentionnés par l'industriel (Cf. tableau ci-dessous).

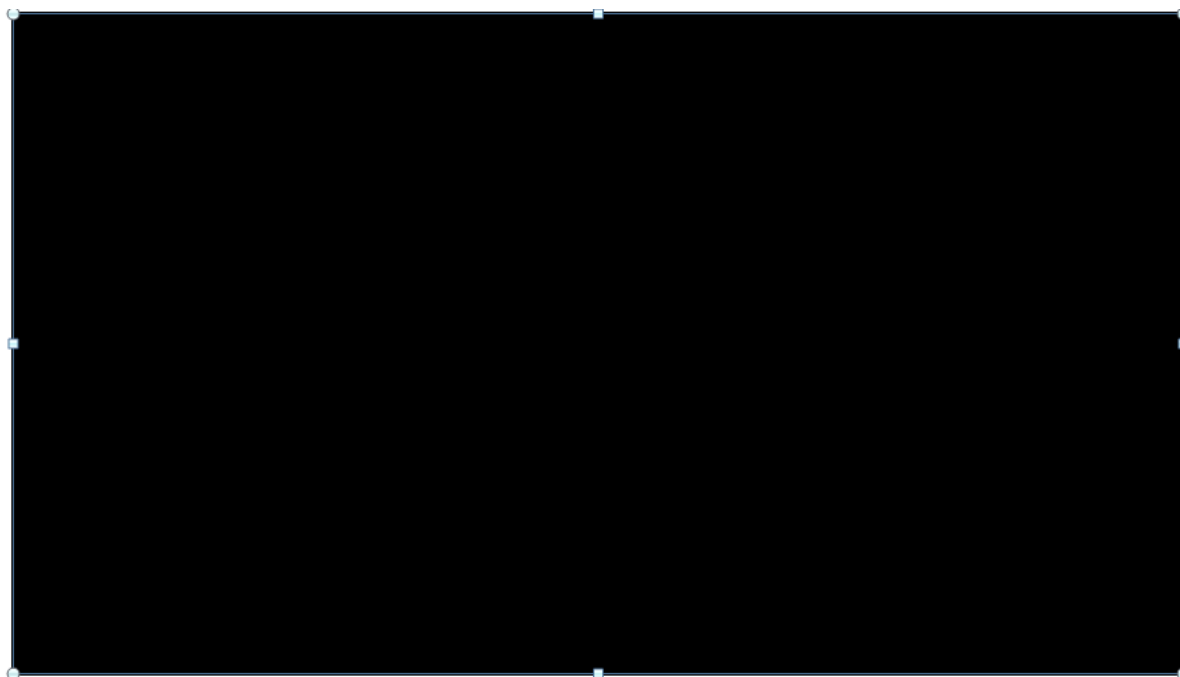
Tableau 22. Résultats désagrégés par sous-groupes d'âge sur un horizon temporel de 70 ans
(Source : industriel, juin 2018)

	Emicizumab	ABP
Classe d'âge des 0-11 ans		70% ABP en prophylaxie 30% ABP à la demande
Coût totaux	14 131 574 €	14 884 671 €
QALYs	18,90	13,94
RDCR (€/QALY)		Dominant
Classe d'âge des 12-17 ans		30% ABP en prophylaxie 70% ABP à la demande
Coût totaux	15 469 025 €	15 657 926 €
QALYs	17,92	13,17
RDCR (€/QALY)		Dominant
Classe d'âge des 18 ans et plus		20% ABP en prophylaxie 80% ABP à la demande
Coût totaux	11 238 311 €	10 818 851 €
QALYs	10,97	7,83
RDCR (€/QALY)		133 529€/QALY

La stratégie actuelle (mix des ABP en prophylaxie et à la demande) est dominée par emicizumab au sens de la dominance stricte pour les sous-groupes d'âge des 0-11 ans et 12-17 ans. En revanche, pour la classe d'âge des 18 ans et plus, le RDCR d'emicizumab par rapport aux ABP est de 133 529 €/QALY.

La Figure 2 ci-dessous présente toutes les interventions en fonction de la classe d'âge sur le plan coût-efficacité.

Figure 2 Plan coût-efficacité – analyses en sous-groupe d'âge, horizon temporel de 70 ans (Source : industriel, juin 2018)



6.7.2 Analyse de l'incertitude dans le cadre de l'étude d'efficience de l'industriel

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation telle que présentée par l'industriel

Horizon temporel

Trois horizons temporels différents ont été testés : 1, 10 et 30 ans. Les RDCR obtenus diminuent entre 1 et 10 jusqu'à la dominance d'emicizumab, puis ils augmentent entre 10 et 30 ans. L'industriel explique cette fluctuation du fait de la répartition des patients entre les classes d'âge. Les résultats sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 23. Résultats de l'analyse de sensibilité sur l'horizon temporel (Source : industriel, juin 2018)

	QALYs	Coûts totaux (€)	RDCR (€/QALY)
Horizon temporel de 1 an			
Emicizumab	0,73	620 608 €	
Prise en charge courante (ABP)	0,53	571 619 €	255 225 € (+1192 %)
Horizon temporel de 10 ans			
Emicizumab	5,92	4 994 761 €	
Prise en charge courante (ABP)	4,33	5 010 278 €	EMI dominant
Horizon temporel de 30 ans			
Emicizumab	11,39	10 215 417 €	
Prise en charge courante (ABP)	8,28	10 155 498 €	19 219 € (-3 %)

Taux d'actualisation

Les résultats de l'industriel sont présentés ci-dessous. Une augmentation du taux d'actualisation diminue le RCDR.

Tableau 24. Résultats de l'analyse de sensibilité sur le taux d'actualisation (Source : industriel, juin 2018)

	QALYs	Coûts totaux	RDCR (€/QALY)
Taux d'actualisation à 0%			
Emicizumab	27,47	25 837 981 €	
Prise en charge courante (ABP)	19,78	25 555 275 €	36 766 € (+86 %)
Taux d'actualisation à 6%			
Emicizumab	10,55	9 479 439 €	
Prise en charge courante (ABP)	7,66	9 439 088 €	13 941 € (-29%)

a) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle (analyse de l'industriel)

Population incidente

En prenant une population incidente (démarrant à l'âge de 3 ans) comme population simulée, Emicizumab est en situation de dominance vis-à-vis des ABP.

Tableau 25. Résultats désagrégés – population incidente (Source : industriel, juin 2018)

	Emicizumab	Prise en charge courante (ABP)
Coûts totaux	13 532 246 €	14 582 629 €
Coût incrémental		- 1 050 383 €
QALYs	19,07	14,08
Gain incrémental en QALY		4,99
Total Saignements	73,27	448,07
Saignements évités		374,81
RDCR (€/QALY)		Dominant
RDCR (€/Saignement traité évité)		Dominant

Emicizumab en une injection mensuelle

Une nouvelle AMM est attendue courant 2019 pour une posologie d'emicizumab à 6 mg une fois toutes les 4 semaines (dans le cadre de l'étude HAVEN 4). Cette analyse de scénario permet d'évaluer l'impact de cette posologie sur l'efficience d'emicizumab.

Cette nouvelle posologie mène à une meilleure efficience d'emicizumab par rapport aux agents bypassants.

Tableau 26. Résultats désagrégés – Emicizumab en une injection mensuelle (Source : industriel, juin 2018)

	Emicizumab	Prise en charge courante (ABP)
Coûts totaux	11 353 298 €	12 218 443 €
Coût incrémental		- 865 145 €
QALYs	13,51	9,79
Gain incrémental en QALY		3,73
Total Saignements	55,14	372,39
Saignements évités		317,25
RDCR (€/QALY)		Dominant
RDCR (€/Saignement traité évité)		Dominant

Emicizumab délivré en officine de ville

La délivrance en ville d'emicizumab représenterait un surcoût de 244 502 € par rapport au bras ABP. Le RDCR serait ainsi de **65 622 €/QALY** soit une variation de **+232%** par rapport à l'analyse de référence.

Tableau 27. Résultats désagrégés – Emicizumab délivré en officine de ville (Source : industriel, juin 2018)

	Emicizumab	Prise en charge courante (ABP)
Coûts totaux	12 462 945 €	12 218 443 €
Coût incrémental		244 502 €
QALYs	13,51	9,79
Gain incrémental en QALY		3,73
Total Saignements	55,14	372,39
Saignements évités		317,25
RDCR (€/QALY)		65 622 € (+232%)
RDCR (€/Saignement traité évité)		771 € (+232%)

b) Incertitude liée aux données entrées dans le modèle (analyse de l'industriel)

L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des variables d'efficacité, de coût unitaire et de score d'utilité, est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Analyse de sensibilité déterministe

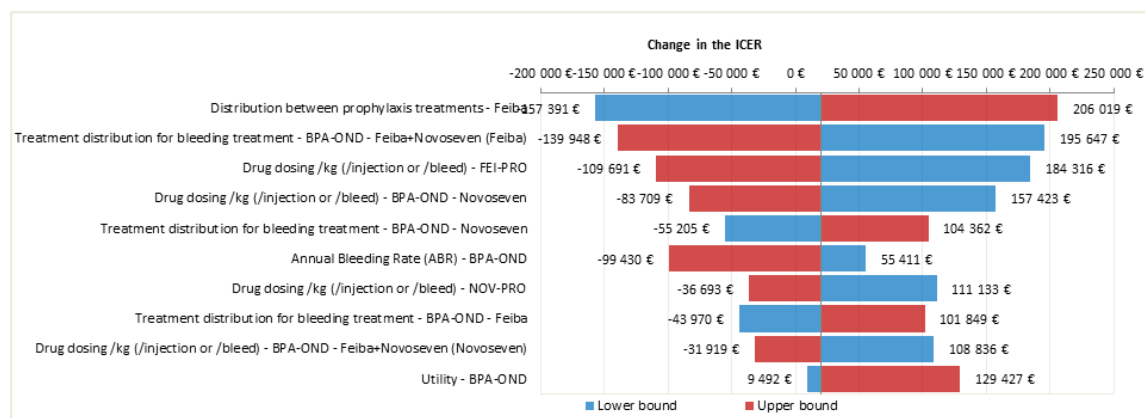
Le Tableau 28 reprend les bornes hautes et basses des 10 variables qui ont le plus d'impact sur le résultat. Les paramètres les plus influents sont ceux définissant l'utilisation des agents by-passants (doses utilisées, répartition Feiba/Novoseven, etc.). En fonction des doses utilisées pour les ABP, de la répartition entre les deux ABP en prophylaxie ou pour le traitement des saignements à la demande, des bornes estimées pour les taux de saignements annualisés, emicizumab peut être dominant ou avoir un RDCR versus la pratique courante augmenté de 943%.

Tableau 28. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe pour la comparaison emicizumab vs ABP (10 paramètres les plus influents) (Source : industriel, juin 2018)

Variable	Bornes		RDCR emicizumab vs pratique courante (ABP)			
	Borne basse	Borne haute	En valeur absolue		En pourcentage	
			Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Part de aPCC dans le bras prophylaxie	0,38	1,00	Dominant	206 019 €	-897%	943%
Part des saignements traités par aPCC+rFVIIa dans le bras ABP à la demande	0,11	0,20	195 647 €	Dominant	890%	-808%
Dose/kg d'aPCC en prophylaxie	79,95	118,93	187 316 €	Dominant	833%	-655%
Dose/kg - rFVIIa	237,99	354,01	157 423 €	Dominant	697%	-524%
Part de rFVIIa dans la prise en charge des saignements dans le bras ABP à la demande	0,51	0,64	Dominant	104 362 €	-379%	428%
Taux annuel de saignement (ABP-OND)	22,73	25,39	55 411 €	Dominant	181%	-603%
Dose/kg de rFVIIa en prophylaxie	72,36	107,64	11 133 €	Dominant	463%	-286%
Part de aPCC dans la prise en charge des saignements dans le bras ABP à la demande	0,21	0,33	Dominant	101 849 €	-323%	416%
Dose/kg de rFVIIa en association à l'aPCC dans le bras ABP à la demande	577,27	858,73	108 ,836 €	Dominant	451%	-262%
Utilité des ABP	0,46	0,68	9 492 €	129 427 €	-52%	555%

Les résultats des analyses de sensibilité déterministes sont présentés sous forme de diagramme de tornado dans la figure ci-après.

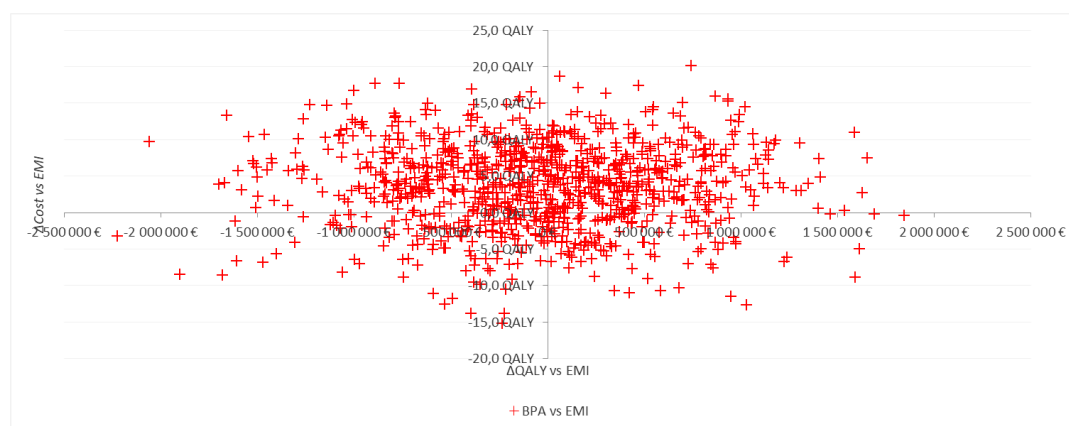
Figure 3 Diagramme de Tornado pour la comparaison emicizumab vs Prise en charge courante (Source : industriel, juin 2018)



Analyses de sensibilité probabilistes

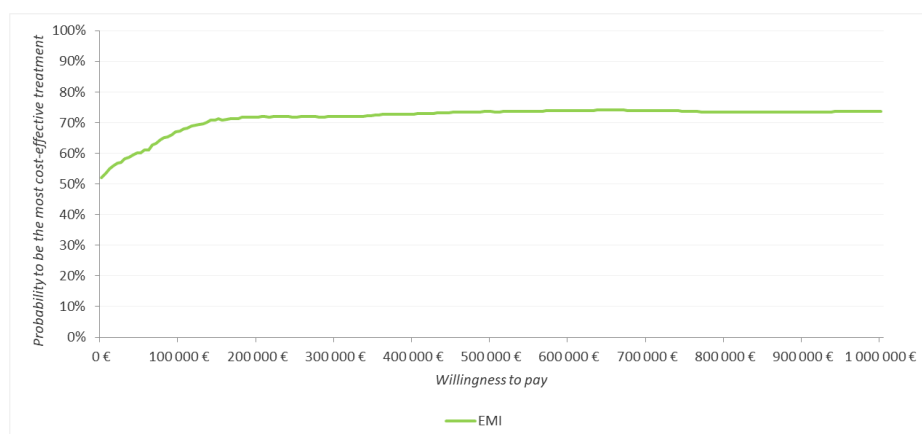
L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations. Les résultats sont présentés dans le plan coût efficacité dans la figure ci-dessous. Le nuage de points est très étendu dans tous les cadrans du plan. On observe, au sud du plan que dans 12% des simulations emicizumab est dominé, et que dans 14.5% des simulations il est moins coûteux et moins efficace que les ABP. Dans le cadran nord, emicizumab est dominant dans 37.5% des simulations et il est plus cher et moins efficace dans 36% des simulations.

Figure 4 Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste dans le plan coût-efficacité (Source : industriel, juin 2018)



La courbe d'acceptabilité montre que la probabilité d'emicizumab d'être coût efficace est de 67% pour une propension à payer de 100 000 €/QALY et ne dépasse jamais 70%.

Figure 5 Courbe d'acceptabilité d'Emicizumab par rapport aux ABP (méthode de maximisation du bénéfice monétaire net) (Source : industriel, juin 2018)



6.7.3 Discussion des résultats par l'industriel

Dans le cadre d'une population prévalente et sur un horizon temporel de 70 ans, le RDCR d'emicizumab versus la prise en charge courante (mix entre ABP en prophylaxie et à la demande) est estimé par l'industriel à 19 754€/QALY.

Les analyses de sensibilité montrent que les paramètres qui ont le plus d'impact sont les paramètres qui définissent l'utilisation des agents bypassants : répartition des traitements en prophylaxie, répartition des traitements pour les saignements, dose de produit utilisé par kg.

Le prix revendiqué d'emicizumab a également un impact important sur le RDCR étant donné que le poste lié aux coûts d'acquisition est le poste qui concentre la quasi-totalité des coûts totaux (99%). Le prix d'équilibre nécessite une baisse de 0,6%, il est ainsi proche du prix revendiqué. Pour des baisses allant de -10% à -20%, emicizumab est dominant.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre qu'emicizumab est l'option qui maximise le bénéfice net avec une probabilité de 53% pour un seuil de 5000€, et avec une probabilité de 60% pour un seuil de 50 000€.

L'industriel en conclut qu'emicizumab est une stratégie efficiente par rapport à la stratégie actuelle par ABP et que les résultats présentés sont conservateurs dans la mesure où l'impact potentiel d'emicizumab sur l'arthropathie et la mortalité n'est pas pris en compte.

6.7.4 Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de la nouvelle analyse de référence

Le SEESP a retenu une analyse de référence différente de celle présentée par l'industriel. Compte tenu de la structure du modèle très simplifiée et des données intégrées, un scénario avec un horizon temporel plus court de 5 ans a été privilégié, en distinguant les trois populations incidentes d'âge différent. En effet, les comparateurs étant différents selon l'âge du patient, les sous-populations par groupe d'âge ont été distinguées. Les trois cohortes suivantes ont été reprises :

- De 0 à 11 ans ;
- De 12 à 17 ans ;
- 18 ans et plus.

Le SEESP a modifié l'âge d'initiation du traitement de la cohorte des 0 à 11 ans par rapport à celui choisi par l'industriel (5,6 ans), et l'a fixé à 3 ans. Les résultats des 3 populations sont présentés dans le tableau ci-dessous. On observe qu'emicizumab est dominant lorsqu'il est initié jeune, alors que le RDCR associé au traitement de la population adulte est de **189 860 €/QALY**.

Tableau 29. Résultats désagrégés par sous-groupes d'âge avec un horizon temporel de 5 ans

	Emicizumab	ABP
Classe d'âge des 0-11 ans		
Coût totaux	1 210 182 €	1 504 050 €
QALYs	3,5	2,6
RDCR (€/QALY)		Dominant
Classe d'âge des 12-17 ans		
Coût totaux	2 776 857 €	2 987 378 €
QALYs	3,5	2,6
RDCR (€/QALY)		Dominant
Classe d'âge des 18 ans et +		
Coût totaux	3 194 653 €	3 029 239 €
QALYs	3,2	2,4
RDCR (€/QALY)		189 860 €

► **Analyse de l'incertitude**

Pour la population des enfants de moins de 12 ans

Incertitude liée aux hypothèses du modèle et aux données intégrées

Une modification des hypothèses retenues dans le modèle ne modifie pas le résultat de l'analyse de référence : emicizumab en prophylaxie domine la stratégie courante actuelle à base d'ABP en prophylaxie ou à la demande.

Même avec des scénarios extrêmes pessimistes (bornes des TSA et bornes des utilités en défaveur d'emicizumab), le résultat n'est pas modifié. La délivrance en ville d'emicizumab, augmentant les coûts de cette stratégie, aboutit tout de même à une dominance du produit.

Seule une modification de la répartition des traitements entre la prophylaxie et la demande modifie les résultats. Emicizumab reste dominant tant que les ABP en prophylaxie représentent au moins 45% de la stratégie courante ; en deçà, emicizumab est plus cher et plus efficace et le RDCR versus les ABP augmente.

Tableau 30. Modification de la répartition entre ABP en prophylaxie et à la demande chez les 0-11 ans

Classe d'âge 0-11 ans	Emicizumab	ABP
Répartition Analyse de référence : ABP en prophylaxie : 70% / ABP à la demande : 30%		
Analyse 1 : ABP en prophylaxie : 45% / ABP à la demande : 55%		
Coût totaux	1 210 182 €	1 204 134 €
QALYs	3,5	2,6
RDCR (€/QALY)		6 710
Analyse 2 : ABP en prophylaxie : 40% / ABP à la demande : 60%		
Coût totaux	1 210 182 €	1 144 151 €
QALYs	3,5	2,6
RDCR (€/QALY)		73 258
Analyse 3 : ABP en prophylaxie : 0% / ABP à la demande : 100%		
Coût totaux	1 210 182 €	664 284 €
QALYs	3,5	2,6
RDCR (€/QALY)		605 636 €

Variation du prix des ABP

Le coût de traitement par ABP étant extrêmement élevé, des analyses de sensibilité ont été conduites estimant l'effet sur le RDCR de potentielles baisses de prix à hauteur de -10% et -15%. Chez les enfants jusqu'à 11 ans, emicizumab reste dominant sur un horizon temporel court malgré une baisse du prix des ABP de -10 à -15%.

Tableau 31 Modification du prix des ABP chez les 0-11 ans (horizon temporel de 5 ans)

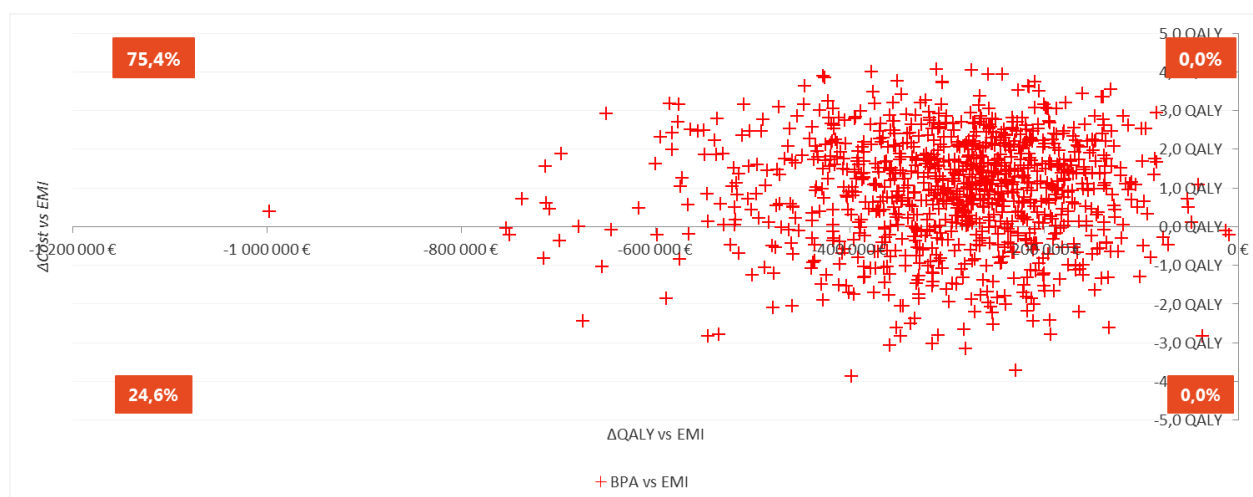
Prix des ABP (Feiba, Novoseven)	RDCR Emicizumab versus ABP
Prix facial ABP	Dominant (référence)
Prix -10% ABP	Dominant
Prix -15% ABP	Dominant

Analyse de sensibilité déterministe et probabiliste

Une modification des paramètres d'entrée du modèle ne modifie pas non plus les résultats.

Par ailleurs, emicizumab a une probabilité de 100% d'être la stratégie la plus coût-efficace jusqu'à une disposition à payer d'environ 100 000€/QALY.

Figure 6. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste dans le plan coût-efficacité – Cohorte des 0 à 11 ans



Pour la population des enfants de 12 ans à 17 ans

Incertitude liée aux hypothèses du modèle et aux données intégrées

De même que pour les enfants de moins de 12 ans, une modification des hypothèses retenues dans le modèle ne modifie pas le résultat de l'analyse de référence : emicizumab en prophylaxie domine la stratégie courante actuelle à base d'ABP en prophylaxie ou à la demande.

Même avec des scénarios extrêmes pessimistes (bornes des TSA et bornes des utilités en défaveur d'emicizumab), le résultat n'est pas modifié. Même avec une augmentation des coûts d'emicizumab par la délivrance en ville, le produit reste dominant.

Seule une modification de la répartition des traitements entre la prophylaxie et la demande modifie les résultats. Emicizumab reste dominant tant que les ABP en prophylaxie représentent au moins 25% de la stratégie courante ; en deçà, emicizumab est plus cher et plus efficace et le RDCR versus les ABP augmente.

Tableau 32. Modification de la répartition entre ABP en prophylaxie et à la demande chez les 12-17 ans

Classe d'âge 12-17 ans	Emicizumab	ABP
Répartition Analyse de référence : ABP en prophylaxie : 30% / ABP à la demande : 70%		
Analyse 1 : ABP en prophylaxie : 25% / ABP à la demande : 75%		
Coût totaux	2 776 857 €	2 871 856 €
QALYs	3,5	2,6
RDCR (€/QALY)		Dominant
Analyse 2 : ABP en prophylaxie : 20% / ABP à la demande : 80%		
Coût totaux	2 776 857 €	2 756 335 €
QALYs	3,5	2,6
RDCR (€/QALY)		22 776
Analyse 3 : ABP en prophylaxie : 0% / ABP à la demande : 100%		
Coût totaux	2 776 857 €	2 294 248 €
QALYs	3,5	2,6
RDCR (€/QALY)		535 613 €

Variation du prix d'emicizumab

Le prix revendiqué et introduit dans l'analyse de référence est fixé à [REDACTED] kg HT. Pour un RDCR nul entre les deux stratégies, le prix d'emicizumab doit augmenter à [REDACTED] €.

Figure 7. Relation entre le prix d'emicizumab et le RDCR chez les enfants de 12 à 17 ans.*Variation du prix des ABP*

Le coût de traitement par ABP étant extrêmement élevé, des analyses de sensibilité ont été conduites estimant l'effet sur le RDCR de potentielles baisses de prix à hauteur de -5%, -10% et -15%. Les résultats de ces analyses sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Chez les 12 à 17 ans, une baisse de -10% du prix des ABP influence largement le RDCR, puisque emicizumab devient plus cher et plus efficace, avec un ratio à 75 885 €/QALY. L'impact est d'autant plus fort avec une baisse de prix de -15%, où le RDCR atteint 230 648 €/QALY.

Pour qu'emicizumab reste dominant, son prix doit baisser respectivement de 2,7% et 9% pour des baisses de 10% et 15% du prix des ABP.

Tableau 33. Modification du prix des ABP chez les 12-17 ans (horizon temporel de 5 ans)

Prix des ABP (Feiba, Novoseven)	RDCR Emicizumab versus ABP	Baisse du prix d'emicizumab pour qu'il soit dominant
Prix facial ABP	Dominant (référence)	-
Prix -5% ABP	Dominant	-
Prix -10% ABP	75 885 €/QALY	-2,7%
Prix -15% ABP	230 648 €/QALY	-9%

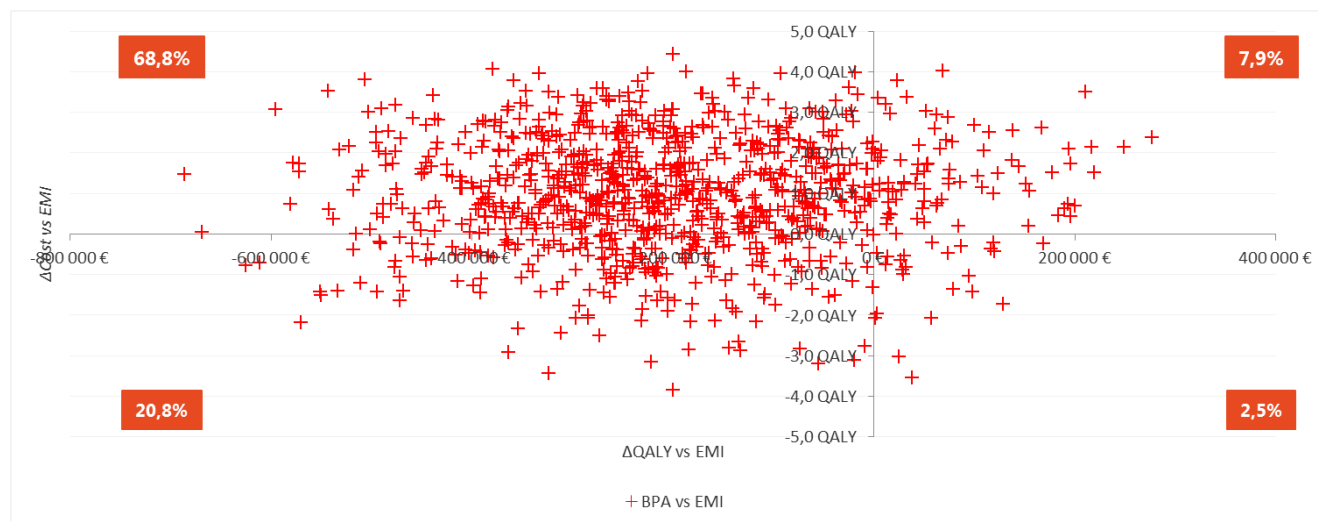
Analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

Une modification des paramètres d'entrée du modèle ne modifie pas les résultats.

Par ailleurs, emicizumab a une probabilité de 90% d'être coût-efficace jusqu'au seuil d'environ 200 000€/QALY. Au-delà de ce seuil, la probabilité d'être coût-efficace diminue jusqu'à atteindre 80% pour des seuils très élevés. Cette tendance est due au fait que toutes les simulations de l'analyse probabiliste ne soient pas dans le cadran Nord-Ouest :

- Dans 21% des simulations, emicizumab est moins cher et moins efficace que la pratique courante ;
- Dans 8% des simulations, emicizumab est plus cher et plus efficace que la pratique courante ;
- Dans 2,5% des simulations, emicizumab est plus cher et moins efficace que la pratique courante.

Figure 8 Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste dans le plan coût-efficacité – Cohorte des 12 à 17 ans



Pour la population des adultes de 18 ans et plus

Incertitude associée aux TSA

Le résultat chez les adultes de 18 ans et plus est sensible aux taux de saignements annualisés introduits dans le modèle : emicizumab est dominant avec des hypothèses de TSA optimistes et a un RDCR versus les ABP augmentant de 39% par rapport à celui de l'analyse de référence, avec des hypothèses pessimistes.

Tableau 34. Variations des TSA chez les adultes de 18 ans et plus

Scénario	RDCR €/QALY (% de variation)
RDCR de l'analyse de référence Emicizumab vs ABP TSA : emicizumab : 2,9 / ABP PRO : 8,1 / ABP DEM : 23,3	189 860€ / QALY
Scénarios pessimistes	
TSA : emicizumab : 3,2 / ABP PRO : 8,1 / ABP DEM : 23,3	210 266€ / QALY (+11%)
TSA : emicizumab : 2,9 / ABP PRO : 7,7 / ABP DEM : 22,7	243 988€ / QALY (+28%)
TSA : emicizumab : 3,2 / ABP PRO : 7,7 / ABP DEM : 22,7	264 395€ / QALY (+39%)
Scénarios optimistes	
TSA : emicizumab : 2,6 / ABP PRO : 8,1 / ABP DEM : 23,3	167 175€ / QALY (-12%)
TSA : emicizumab : 2,9 / ABP PRO : 8,6 / ABP DEM : 25,4	2 402€ / QALY (-99%)
TSA : emicizumab : 2,6 / ABP PRO : 8,6 / ABP DEM : 25,4	Dominant

Incertitude associée aux valeurs d'utilité

Le résultat chez les adultes de 18 ans et plus est également sensible aux valeurs d'utilité retenues dans le modèle : en fonction des valeurs retenues, le RDCR varie de -49% à +1642%. Il est à noter que même avec des hypothèses favorables au produit, emicizumab ne devient pas dominant.

Tableau 35. Variations des valeurs d'utilité retenues chez les adultes de 18 ans et plus

Scénario	RDCR €/QALY (% de variation)
RDCR de l'analyse de référence Emicizumab vs ABP Utilité : emicizumab : 0,7683 / ABP PRO-DEM : 0,5697	189 860€ / QALY
Scénarios pessimistes	
Emicizumab : 0,6902 / ABP PRO-DEM : 0,5697	313 070€ / QALY (+65%)
Emicizumab : 0,7683 / ABP PRO-DEM : 0,6754	409 999€ / QALY (+116%)
Emicizumab : 0,6902 / ABP PRO-DEM : 0,6754	3 309 190€ / QALY (+1 643%)
Scénarios optimistes	
Emicizumab : 0,8464 / ABP PRO-DEM : 0,5697	133 907€ / QALY (-29%)
Emicizumab : 0,7683 / ABP PRO-DEM : 0,464	121 610€ / QALY (-36%)
Emicizumab : 0,8464 / ABP PRO-DEM : 0,464	96 527€ / QALY (-49%)

Modification de la posologie mensuelle d'emicizumab

Une nouvelle AMM est attendue courant 2019 pour une posologie d'emicizumab à 6 mg une fois toute les 4 semaines (dans le cadre de l'étude HAVEN 4). Cette analyse de scénario permet d'évaluer l'impact de cette posologie sur l'efficience d'emicizumab.

Cette nouvelle posologie amène à la dominance d'emicizumab par rapport aux ABP grâce à une diminution du coût total d'emicizumab sur un horizon temporel de 5 ans de 9%.

Modification de la délivrance d'emicizumab en officine de ville

La délivrance en officine de ville plutôt que par les pharmacies hospitalières amène à augmenter légèrement le coût de la stratégie avec emicizumab (+2%). Dans ce cas, le RDCR d'emicizumab versus les ABP est de 257 464€/QALY (+36%).

Variation du prix d'emicizumab

Le prix revendiqué et introduit dans l'analyse de référence est fixé à [REDACTED] HT. Pour un RDCR nul entre les deux stratégies, le prix d'emicizumab doit diminuer à [REDACTED] €, soit une baisse de 5,5%. Une faible diminution du prix d'emicizumab est suffisante pour que les coûts totaux des deux stratégies soient identiques compte tenu du fait que

- la quasi-totalité du coût de la stratégie avec emicizumab provient de son coût d'acquisition
- et que le coût total de la stratégie courante à base d'ABP est très élevé du fait du coût extrêmement élevé des ABP en prophylaxie et du coût élevé de traitement des saignements (survenant beaucoup plus dans le bras pratique courante que dans l'autre bras de traitement sous emicizumab).

A partir d'une diminution de 5.6% du prix, emicizumab devient dominant.

Figure 9. Relation entre le prix d'emicizumab et le RDCR chez les adultes de 18 ans et plus



Variation du prix des ABP

Le coût de traitement par ABP étant extrêmement élevé, des analyses de sensibilité ont été conduites estimant l'effet sur le RDCR de potentielles baisses de prix à hauteur de -5%, -10% et -15%. Les résultats de ces analyses sont reportés dans le tableau ci-dessous.

On observe une augmentation du RDCR de 85%, 170% et de 255% par rapport à l'analyse de référence, associée à des baisses de prix des ABP de -5%, -10 et -15% respectivement.

Pour qu'emicizumab soit dominant, son prix doit baisser respectivement de 15% et 20% pour des baisses de prix des ABP de 10% et 15%.

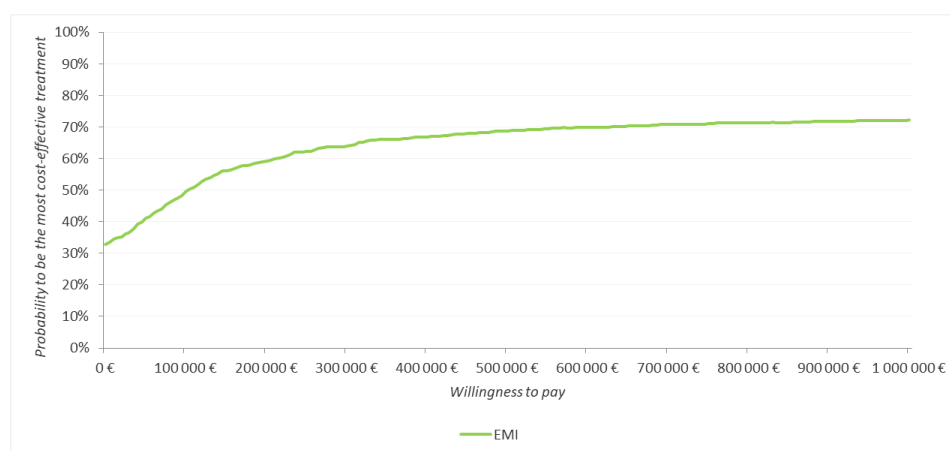
Tableau 36 Modification du prix des ABP chez les 18 ans et +

Prix des ABP (Feiba, Novoseven)	RDCR Emicizumab versus ABP	Baisse du prix d'emicizumab pour qu'il soit dominant
Prix facial ABP	189 860 €/QALY	-5,6%
Prix -5% ABP	351 439€/QALY	-10,3%
Prix -10% ABP	513 019 €/QALY	-15%
Prix -15% ABP	674 599 €/QALY	-20%

Analyse de sensibilité déterministe et probabiliste

Les paramètres les plus influents sont liés à la distribution des patients entre les ABP ainsi qu'aux dosages utilisés pour les ABP. Le RDCR varie entre 2 144 €/QALY (-99%) et 393 391 €/QALY (+107%).

Chez les adultes, emicizumab a une probabilité de 70% d'être coût efficace à partir du seuil de 400 000 €/QALY, et ne dépassera jamais cette probabilité.

Figure 10 Courbe d'acceptabilité – Cohorte des 18 ans et +**► Conclusion**

Compte tenu de la structure du modèle trop simple ne prenant pas en compte l'évolution de la qualité de vie des patients et l'évolution de la maladie et le développement des arthropathies et des handicaps, ainsi que des données cliniques estimant des taux de saignements sur 24 semaines, il a été fait le choix de considérer dans l'analyse de référence un horizon temporel court de 5 ans.

Par ailleurs compte tenu du fait que les comparateurs ne sont pas les mêmes en fonction de l'âge du patient, il a été fait le choix de considérer de façon distincte trois cohortes d'âge différentes : moins de 11 ans, 12-17 ans et 18 ans et plus. L'âge au démarrage de la cohorte est fixé respectivement à 3 ans, 14,4 ans et 48,5 ans.

Chez les enfants de moins de 18 ans, l'incertitude autour des résultats est faible : emicizumab est une stratégie dominante par rapport à la stratégie actuelle. Seule la répartition des ABP entre la prophylaxie et la demande a un impact sur les résultats :

- chez les enfants de moins de 11 ans, la part des ABP en prophylaxie doit au moins représenter 45% de la stratégie actuelle pour qu'emicizumab soit dominant. En-deçà, emicizumab est plus coûteux et plus efficace. Avec une répartition dans le bras comparateur de 20% d'ABP en prophylaxie et de 80% d'ABP à la demande (versus 70% - 30% dans l'analyse de référence), le RDCR est de 73 258€/QALY.
- Chez les enfants entre 12 et 17 ans, la part des ABP en prophylaxie doit au moins représenter 25% de la stratégie actuelle pour qu'emicizumab soit dominant. En-deçà, emicizumab

est plus coûteux et plus efficace. Avec une répartition dans le bras comparateur de 40% d'ABP en prophylaxie et de 60% d'ABP à la demande (versus 30% - 70% dans l'analyse de référence), le RDCR est de 22 776€/QALY.

Par ailleurs, emicizumab a une probabilité de 100% d'être coût-efficace chez les moins de 12 ans et de 90% chez les patients entre 12 et 17 ans, jusqu'à une disposition à payer respectivement d'environ 100 000€/QALY et 200 000€/QALY. Au-delà de ces seuils, la probabilité décroît très progressivement jusqu'à atteindre 80%, représentant les simulations en dehors du cadran Nord-Ouest.

Chez les adultes de plus de 18 ans, le RDCR d'emicizumab versus la stratégie courante est de 189 860€/QALY et le niveau d'incertitude de ce résultat est nettement plus élevé que chez les enfants. En fonction des données intégrées dans le modèle ou des hypothèses, emicizumab peut être dominant ou avoir un RDCR versus la stratégie courante qui augmente fortement.

Les sources d'incertitude importantes du modèle influençant largement le RDCR dans la population des 18 ans et plus sont les suivantes :

- Les taux de saignements annualisés : emicizumab est dominant avec des hypothèses de TSA optimistes et a un RDCR versus les ABP augmentant de 39% par rapport à celui de l'analyse de référence, avec des hypothèses pessimistes.
- Les valeurs d'utilités : le RDCR varie de -49% à +1642%.
- La posologie mensuelle d'emicizumab (plutôt qu'hebdomadaire) : cette nouvelle posologie amène à la dominance d'emicizumab.
- La délivrance en officine de ville (plutôt que par les pharmacies hospitalières) : le RDCR d'emicizumab versus les ABP est de 257 464€/QALY (+36%).
- La distribution des patients entre les ABP ainsi que les dosages utilisés pour les ABP : le RDCR varie entre 2 144 €/QALY (-99%) et 393 391 €/QALY (+107%).

Le prix d'emicizumab a un impact important sur le RDCR. Cependant, le prix revendiqué est proche du prix d'équilibre : une diminution de seulement 5,5% est nécessaire (██████€ au lieu de ██████€/kg HT). Une faible diminution du prix d'emicizumab est suffisante pour que les coûts totaux des deux stratégies soient identiques compte tenu du fait que :

- la quasi-totalité du coût de la stratégie avec emicizumab provient de son coût d'acquisition
- et que le coût total de la stratégie courante à base d'ABP est très élevé du fait du coût extrêmement élevé des ABP en prophylaxie et du coût élevé de traitement des saignements (survenant beaucoup plus dans le bras pratique courante que dans l'autre bras de traitement sous emicizumab).

A partir d'une diminution de 5.6% du prix, emicizumab devient dominant.

En conclusion, l'efficience d'emicizumab est démontrée de façon robuste sur un horizon temporel court chez les enfants de moins de 18 ans avec une dominance du produit par rapport à la pratique courante composée des ABP et une probabilité de plus de 90% de maximiser le bénéfice net pour des dispositions à payer inférieure à 100 000€/QALY. En revanche, chez les adultes à partir de 18 ans, le RDCR est de 189 860 €, avec une incertitude très importante ; la probabilité du produit de maximiser le bénéfice net atteint un plateau d'environ 70% à partir d'une disposition à payer de 400 000 €/QALY

Il faut rappeler que la portée de ces conclusions est fortement limitée par les éléments suivants :

- La population qui initie une induction de tolérance immune (ITI), qui est le traitement de référence lors de développement d'inhibiteurs, n'est pas prise en compte dans l'évaluation, restreignant ainsi le périmètre de l'évaluation par rapport à celui de l'indication demandée au remboursement. L'industriel considère que seulement 18% de la population de l'indication n'est pas évaluée. Cependant, compte tenu des limites du calcul de la population cible et de la source utilisée, la part de la population non prise en compte dans l'analyse de

l'efficience d'emicizumab n'est pas précisément connue et le pourcentage de 18% indiqué par l'industriel est probablement sous-estimé.

- Le modèle mis en œuvre pour évaluer l'efficience d'emicizumab est très simple et ne prend pas en compte l'évolution de la qualité de vie et de l'évolution de la pathologie au travers du développement d'arthropathies et de handicaps.
- L'évaluation du présent dossier ne porte que sur les patients hémophiles A avec inhibiteurs, soit une population cible de 148 patients. Or, emicizumab est actuellement en cours de développement dans une population beaucoup plus large chez les patients sans inhibiteurs. La nouvelle population cible s'élèverait autour de 1 800 s'il est indiqué uniquement chez les patients sévères, et elle pourrait aller jusqu'à 6 000 si la population n'est pas restreinte à un niveau de sévérité. Une extension d'indication aux patients sans inhibiteurs aura probablement un impact fort sur la population développant des inhibiteurs.

7. Annexe 5 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses.

Dans le cas présent, les données sources d'efficacité et de tolérance ainsi que les ressources prises en compte (valorisation différente car changement de perspective) sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité. Les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

7.1 Objectif de l'analyse proposée

Dans le cadre de la demande de primo inscription, l'analyse d'impact budgétaire (AIB) a pour objectif d'évaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables d'emicizumab dans la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles A ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII.

Analyse HAS

L'objectif tel que proposé par les auteurs est conforme à la conduite d'une AIB.

7.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

7.2.1 Perspective et horizon temporel

L'industriel adopte la perspective de l'assurance maladie obligatoire.

L'horizon temporel retenu est de 5 ans, en considérant que l'année 1 débute à la date prévisionnelle de la parution du prix d'emicizumab au journal officiel en [REDACTED].

Analyse HAS

La perspective est conforme au guide méthodologique de la HAS.

Le choix d'un horizon temporel à 5 ans est acceptable.

7.2.2 Population cible

La population cible du modèle d'impact budgétaire d'emicizumab correspond aux patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs anti-FVIII pour lesquels une ITI n'est pas envisagée ou a été inefficace.

L'industriel a estimé la taille de la population cible d'après les résultats de l'extraction sur la base FranceCoag (section 3.4). Le nombre de patients prévalent éligibles à un traitement par emicizumab est estimé à un maximum de 180 patients dont :

- 18% (32 patients) sont en cours d'ITI
- 82% (148 patients) chez qui l'ITI a été inefficace ou n'est pas envisagée.

Les patients en cours d'ITI ne sont pas considérés dans le modèle d'impact budgétaire. **Au final, la population cible à l'entrée du modèle est estimée à 148 patients**, et supposée stable sur tout l'horizon temporel.

Les caractéristiques de la population simulée sont identiques à celles du modèle d'efficience il s'agit des trois cohortes fermées d'âges différents.

Analyse HAS

Le calcul de la population cible est correctement explicité. En revanche, la sélection de la population ne permet pas de renseigner l'impact budgétaire de l'arrivée d'emicizumab dans la totalité de l'indication demandée au remboursement, puisque 18% des patients éligibles ont été exclus des calculs.

7.2.3 Scénarii comparés

Deux scénarii sont comparés.

- **Scénario SANS emicizumab** : scénario de référence illustrant la prise en charge actuelle composée d'agents by-passants en prophylaxie ou à la demande. Les résultats de la requête FranceCoag ont été utilisés afin de décrire la prise en charge des patients en fonction de la classe d'âge.
- **Scénario AVEC emicizumab** : scénario illustrant le changement de prise en charge suite à l'introduction d'emicizumab sur le marché. Il est fait l'hypothèse qu'emicizumab aura une pénétration plus importante chez les enfants de moins de 12 ans et chez les patients de tout âge déjà sous traitement prophylactique par ABP.

La sélection des interventions utilisées dans la pratique courante repose sur les résultats de la requête sollicitée par Roche sur le registre FranceCoag.

Analyse HAS

Les deux scénarii AVEC et SANS emicizumab sont adaptés pour répondre à l'objectif de l'AIB.

L'identification des interventions utilisées dans la pratique courante repose sur des sources acceptables.

7.2.4 Méthode et hypothèses

Le modèle de l'AIB est un modèle de type cohorte fermée.

La méthode consiste à multiplier chaque année un coût moyen de traitement par le nombre de patients prévalent, estimés à 148.

Le modèle de l'AIB repose sur les paramètres cliniques utilisés dans le modèle coût-efficacité en termes de taux de saignement annuel traités et d'événements indésirables associés au traitement.

Analyse HAS

Le choix du modèle de cohorte fermée est adapté à la chronicité de la maladie, et à la faible évolution de la population sur l'horizon temporel. Ce type de modèle a l'avantage d'être très simple d'utilisation et transparent.

7.2.5 Parts de marché

Les parts de marché pour les scénarii SANS et AVEC emicizumab sont présentées dans le Tableau 37 et le Tableau 38.

Hypothèses fondant les estimations de parts de marché dans le scénario sans emicizumab (scénario de référence)

- Les parts de marché sont constantes sur tout l'horizon temporel.
- Elles ont été définies d'après les résultats de la requête FranceCoag, chez les 89 patients qui n'étaient pas sous ITI. Au final, 33% étaient en prophylaxie et 67% étaient à la demande. Les parts de marché au sein de chaque tranche d'âge ont été définies afin de respecter cette répartition globale et la pratique clinique.
- La répartition des patients entre Novoseven® et Feiba® est identique à celle du modèle coût-efficacité.

Tableau 37 : Parts de marché par classe d'âge du scénario SANS emicizumab

	[0 ; 11] ans	[12 ; 17] ans	≥ 18 ans	Population totale
Répartition				
Source : FranceCoag	25.7%	7.3%	67.0%	
ABP en prophylaxie	70%	30%	20%	33%
ABP à la demande	30%	70%	80%	67%

Hypothèses fondant les estimations de parts de marché dans le scénario avec emicizumab

- Les parts de marché d'emicizumab ont été discutées avec le comité scientifique afin de valider leur plausibilité.
- Les parts de marché sont stables dès l'année 2 jusqu'à la fin de l'horizon temporel
- Emicizumab prendra principalement les parts de marché des traitements ABP PRO, et sera largement prescrit à toute la population pédiatrique de moins de 12 ans.

Tableau 38 : Parts de marché du scénario AVEC emicizumab

	[0 ;11] ans		[12 ; 17] ans		≥ 18 ans		Population totale	
Répartition	25.7%		7.3%		67%		100%	
Parts de marché	Année 1	Année 2+	Année 1	Année 2+	Année 1	Année 2+	Année 1	Année 2+
Emicizumab	■	■	■	■	■	■	■	■
ABP en prophylaxie	■	■	■	■	■	■	■	■
ABP à la demande	■	■	■	■	■	■	■	■

Analyse de sensibilité

Une analyse de scénario a été réalisée pour tester l'impact des hypothèses des parts de marché sur les résultats de l'AIB avec 100% des parts de marché prises par emicizumab dès l'année 1 (scénario extrême).

Analyse HAS

Les hypothèses formulées par l'industriel en analyse de référence sont acceptables.

7.3 Mesure et valorisation des coûts

Les postes de coûts considérés sont les mêmes que ceux du modèle coût-efficacité, cependant le coût de la prise en charge des EIs et celui des hospitalisations ont été modifiés afin d'être valorisés selon la perspective de l'Assurance Maladie. Le coût des traitements prophylactiques et celui de la prise en charge des saignements restent inchangés par rapport à ceux du modèle coût efficacité.

Le prix d'emicizumab a été testé en analyse de sensibilité et un modèle de régression linéaire a été réalisé.

Analyse HAS

Les ressources consommées et les coûts sont identiques à l'analyse de l'efficience, à l'exception de deux postes de coûts impactés par le changement de perspective et qui ont été modifiés en conséquence.

A la différence de l'analyse de l'efficience, les coûts n'ont pas été actualisés, ce qui est conforme à la conduite d'une AIB.

L'impact du prix de d'emicizumab sur les résultats de l'AIB a été exploré en analyse de sensibilité.

7.4 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

7.4.1 Populations rejointes simulées par le modèle

S'agissant d'un modèle statique, le nombre de patients annuel est identique sur tout l'horizon temporel et fixé à 148. La population rejointe est de ■■■ patients en année 1 puis de ■■■ patients à partir de l'année 2.

7.4.2 Coût total et coût désagrégué par poste avec et sans emicizumab

Les coûts sont présentés par classe d'âge, et toutes classes d'âge confondues avec pondération des coûts par la proportion de patients dans chaque classe.

Les coûts annuels par patient, par traitement et par classe d'âge sont présentés dans la figure ci-dessous.

Figure 11 Coûts totaux annuels par patient et par classe d'âge



Dans le scénario SANS emicizumab, le coût annuel associé au traitement par ABP toutes classes d'âge confondues est de **85 M€**. Le coût des traitements prophylactiques et celui de la prise en charge des saignements représentent respectivement 46% et 53% du coût total. Le coût de prise en charge cumulé à 5 ans est de **425,3 M€**. Ce coût représente majoritairement celui de la prise en charge des patients adultes qui comptent pour 67% de la cohorte.

Dans le scénario AVEC emicizumab, le coût de traitement de toute la population est estimé à 76 millions d'euros la première année, et à 75 millions d'euros les années suivantes, soit un coût total de prise en charge cumulé sur 5 ans de **377,7 M€**.

Les coûts totaux annuels par classe d'âge sont repris dans la figure ci-dessous, pour les deux scénarios.

Figure 12 Coût totaux annuels par classe d'âge



Les coûts totaux annuels associés au traitement par emicizumab sont présentés dans le tableau suivant. En année 1, les patients traités par emicizumab représentent 62% du coût total annuel, puis 70% à partir de l'année 2.

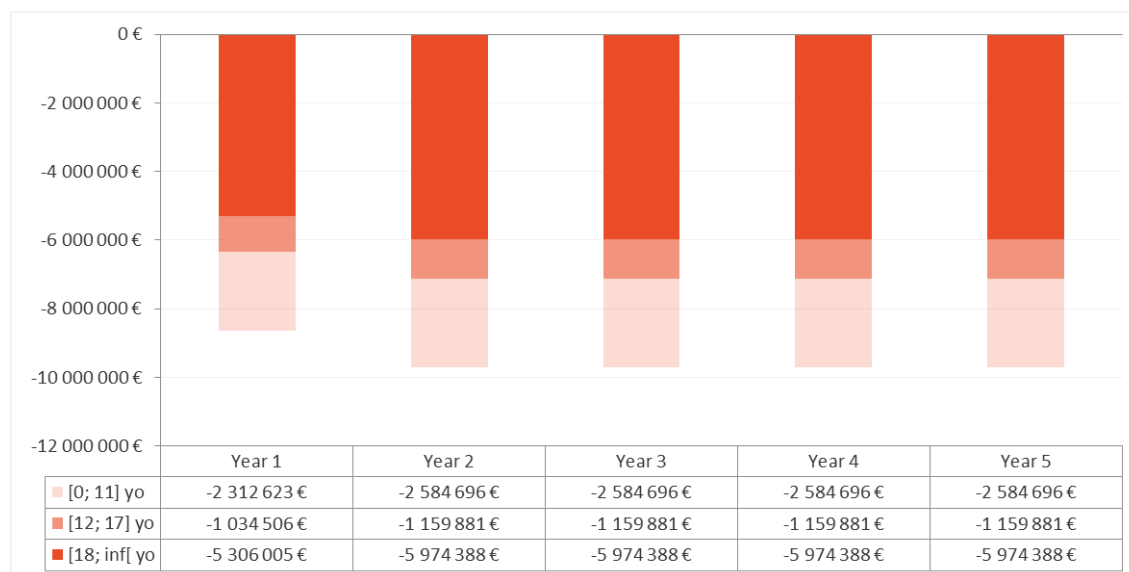
Tableau 39 Coût total annuel des patients traités par emicizumab

	Coût total annuel	Coût annuel EMI	Coût total des patients traités par EMI		
			[0-11]	[12-17]	18 et +
Année 1	76 407 875 €	XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX
Année 2+	75 342 044 €	XXXXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX	XXXXXXXXXX

7.4.3 Impact budgétaire

L'impact budgétaire total de l'arrivée sur le marché d'emicizumab dans le traitement prophylactique des patients adultes atteints d'hémophilie A ayant développé des inhibiteurs est estimé à une réduction des dépenses d'environ **47,5 M€ cumulés sur 5 ans toutes classes d'âge confondues**, soit **8,6 M€ d'économie** en année 1 puis **9,7 M€** à partir de l'année 2 jusqu'à la fin de l'horizon temporel.

L'impact budgétaire par classe d'âge est présenté dans la figure ci-dessous.

Figure 13 Estimation de l'impact budgétaire relatif à l'inscription d'emicizumab dans la liste des produits remboursables par classe d'âge**Analyse HAS**

L'impact budgétaire associé à l'introduction d'emicizumab est estimé à environ à une économie de 47,5 M€ sur cinq ans, pour un chiffre d'affaire à 5 ans de XXXX.

L'industriel n'a pas détaillé les coûts associés aux patients traités par emicizumab dans les coûts totaux annuels. Seuls les coûts pour l'ensemble de la population cible sont présentés (traitement par emicizumab et traitement par ABP).

7.5 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Huit analyses de sensibilité sont présentées, testant l'impact :

- Des parts de marché ;
- De l'efficacité des traitements sur les taux de saignement ;
- De la réduction de posologie d'emicizumab ;
- De la mise à disposition d'emicizumab en pharmacie ;
- De la baisse du prix des ABP ;
- De la population cible ;
- De la prise en charge des saignements des patients traités par emicizumab (selon les RCP).

Les parts de marché

Une analyse de sensibilité a été conduite simulant 100% de part de marché pour emicizumab dès l'année 1 (scenario extrême). Sous cette hypothèse, l'introduction d'emicizumab générerait encore des économies à 5 ans, avec une réduction des dépenses de 12,6 M€, soit une variation de 73,4% par rapport à l'analyse de référence.

La taille de la population cible

En considérant une population cible de 100 ou 200 patients à l'entrée du modèle, l'impact budgétaire est estimé à -32,1 M€ et -64,2 M€ respectivement cumulés sur cinq ans, soit une variation de -32,4% et +35,1% par rapport à l'analyse de référence. Néanmoins, dans tous les cas emicizumab génère des économies.

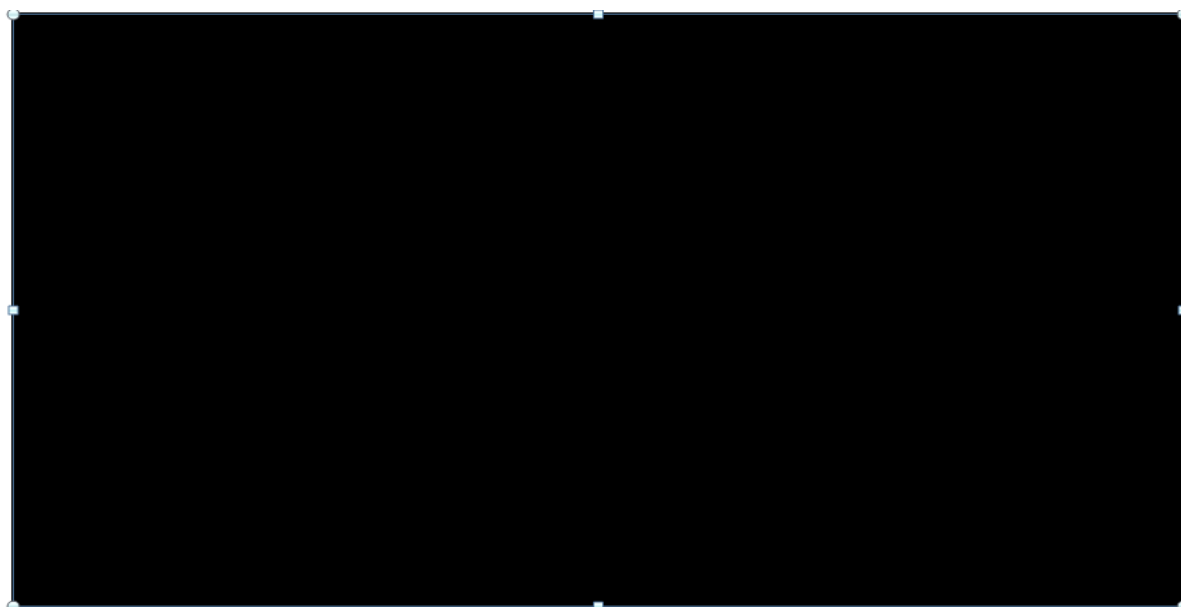
Baisse de prix des ABP

Ce scénario diminue les économies réalisées avec l'arrivée d'emicizumab par rapport à l'analyse de référence de 60,5%, générant une plus faible diminution des dépenses de 18,8 M€.

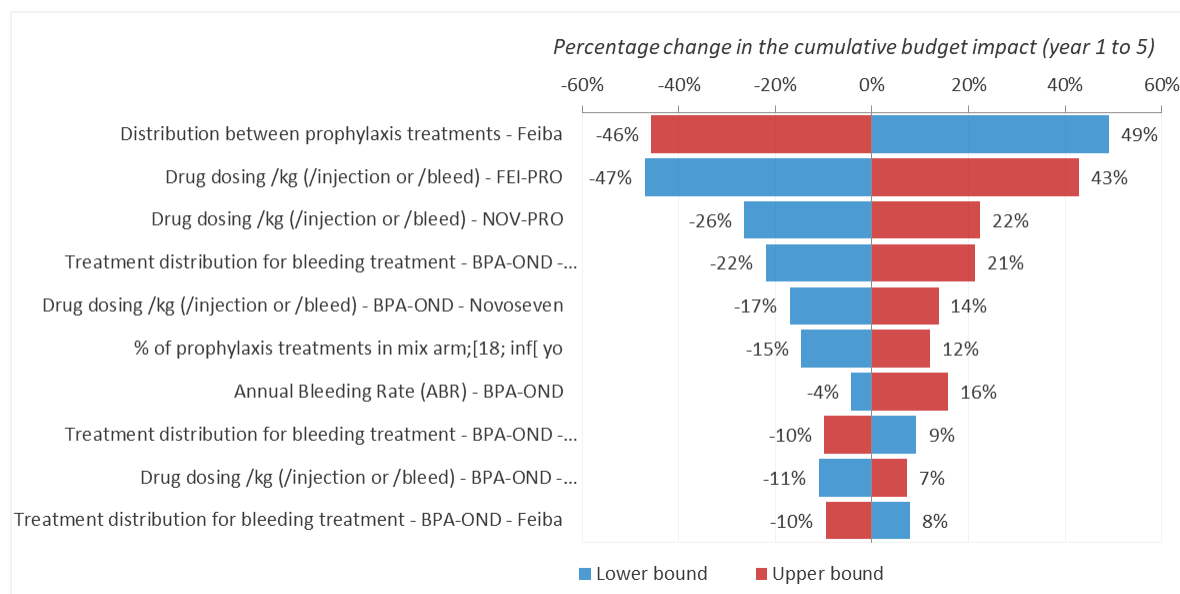
Prix d'emicizumab

La variation de l'impact budgétaire en fonction du prix d'emicizumab est présentée dans la figure ci-dessous. Un modèle de régression linéaire a permis d'estimer qu'une augmentation du prix de [REDACTED] du prix d'emicizumab entraînerait une augmentation de l'impact budgétaire de l'ordre de [REDACTED] €.

Figure 14 Impact budgétaire d'emicizumab en fonction du prix d'emicizumab

*Analyses de sensibilité déterministes*

Les résultats de ces analyses de sensibilité sont présentés dans le diagramme de tornado ci-dessous. Tous les paramètres testés aboutissent à un impact budgétaire négatif. Les éléments les plus influant étant ceux relatifs au calcul du coût de traitement (dose, répartition entre les traitements, poids corporel).

Figure 15 Résultats des analyses de sensibilités déterministes

Analyse HAS

Les analyses de sensibilité ont mis en évidence l'impact des éléments relatifs au calcul du coût des traitements sur le résultat. Néanmoins, toutes les analyses conduisent à un impact budgétaire négatif, même dans le cas où 100% des patients bénéficieraient du traitement par emicizumab. Ces économies s'expliquent par le coût actuellement extrêmement élevé des traitements par ABP, qu'ils soient en prophylaxie ou à la demande.

Toutefois, il est important de souligner que malgré les économies réalisées sur 5 ans, le traitement d'un très faible nombre de patients par emicizumab (91 en année 1, puis 101 chaque année) est associé à une dépense de 311 millions d'euros.

Le SEESP souhaite également attirer l'attention sur le développement en cours d'emicizumab chez les patients sans inhibiteurs. Cette extension d'indication prévue pour 2019 rendra ces résultats très rapidement obsolètes. La nouvelle population cible s'élèverait autour de 1 800 s'il est indiqué uniquement chez les patients sévères, et elle pourrait aller jusqu'à 6 000 si la population n'est pas restreinte à un niveau de sévérité.

8. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel

L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

Échange technique

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de la modélisation sont réalisées, une mise à jour de l'ensemble des analyses doit être fournie. Un rapport technique et une version du modèle mis à jour en conséquence sont attendus, permettant un suivi des modifications effectuées (modifications **apparentes** dans le rapport technique).

Les auteurs sont invités à justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

	Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
Comparateurs	3 bras de traitements sont comparés : - Emicizumab en prophylaxie - ABP en prophylaxie (avec switch de traitement à 12 ans : 70% sous ABP à la demande) - ABP à la demande	2 bras de traitements comparés : - Emicizumab en prophylaxie - Prise en charge actuelle : mix de traitements ABP à la demande et ABP en prophylaxie, différent en fonction de l'âge des patients	3, 4
Population simulée	Population prévalente avec répartition en fonction du groupe d'âge	Cohorte incidente démarrant à l'âge moyen de survenue des inhibiteurs	6
Désutilité liée à l'âge	Pas de décrétement d'utilité en fonction de l'âge	Prise en compte d'un décrétement d'utilité en fonction de l'âge	26

► Population d'analyse

1. Pourriez-vous préciser la différence entre la définition de la population d'analyse et celle demandée au remboursement ? La différence entre les patients chez qui une ITI n'est pas envisagée et ceux requérant une ITI mais pour qui emicizumab paraît plus adapté n'est pas claire.
 - a. Quels seraient les critères d'éligibilité pour un traitement par ITI vs par emicizumab pour les patients requérant une ITI mais pour qui emicizumab paraît plus adapté ?
 - b. Au final, existe-t-il une différence entre la population de l'AMM et celle de la demande de remboursement ?

Explication de la question : la place d'emicizumab dans la stratégie thérapeutique n'est pas décrite de la même façon dans le rapport technique d'évaluation médico-économique, dans la demande de remboursement et dans l'intitulé de l'AMM. De plus, il est indiqué dans le rapport de présentation que la population de l'analyse économique représente 60% de la population demandée au remboursement et il est indiqué que la population demandée au remboursement correspond à la population de l'AMM. Or, il ne semble pas que les définitions de la population demandée au remboursement et celle de l'AMM se superposent. Une clarification de la superposition des définitions ou des restrictions de populations est attendue. Le tableau ci-dessous compare les différences entre les libellés (en gras).

Population AMM	Place dans la stratégie thérapeutique (rapport technique)	Place dans la stratégie thérapeutique (note d'intérêt thérapeutique)
Indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A ayant développés un inhibiteur anti-facteur VIII.	HEMLIBRA est un traitement de 1ère intention pour la prévention des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur :	HEMLIBRA est un traitement de 1ère intention pour la prévention des saignements chez les patients atteints d'hémophilie A avec un inhibiteur :

	- En alternative aux agents by-passants <u>chez les patients chez qui une ITI n'est pas envisagée ou a été inefficace</u> - En alternative à l'ITI <u>chez les patients requérant une ITI</u> et pour lesquels le traitement par emicizumab apparaît plus adapté.	- En alternative aux agents by-passants, - En alternative à l'ITI chez les patients pour lesquels le traitement par emicizumab apparaît plus adapté.
--	--	---

2. Pourriez-vous préciser la définition des différents pourcentages utilisés pour le calcul de la population cible ? En effet, il est indiqué dans le rapport que 70% des patients développant des inhibiteurs anti-FVIII ont recours à l'ITI et qu'on observe une tolérisation des inhibiteurs anti-FVIII pour 85% des individus. Or, il est également indiqué que l'ITI ne représente que 18% de la population de l'indication d'emicizumab. Pourriez-vous détailler, commenter et justifier tous ces pourcentages qui semblent contradictoires en l'absence d'explications complémentaires ?

Explication de la question : il est indiqué notamment dans la discussion que les individus pour lesquels une ITI n'est pas envisagée ou a été inefficace représentent 82% de la population de l'indication d'emicizumab. Nous supposons que les 18% restants sont les individus pour lesquels l'ITI est recommandée. Ce pourcentage de 18% semble faible sachant que vous indiquez que l'ITI reste la stratégie de référence et que finalement l'emicizumab intervient si échec ou contre-indication / non éligibilité à l'ITI. Est-ce que cela signifie que le pourcentage d'échec ou de non éligibilité est élevé ? ce qui serait contradictoire avec les chiffres avancés de 70% de recours à l'ITI (p.24) et 60-85% d'efficacité pour l'ITI (p.112).

Comparateurs

Dans le dossier déposé, 3 bras de traitements sont considérés : emicizumab en prophylaxie, ABP en prophylaxie et ABP à la demande. La comparaison des « ABP en prophylaxie » et des « ABP à la demande » signifie que ces deux traitements peuvent être donnés à un patient « moyen », et ce quelles que soient ses caractéristiques. Pourtant, il est indiqué à plusieurs reprises dans le rapport qu'en fonction de l'âge des patients, il n'est pas cliniquement pertinent ou envisageable de donner l'un ou l'autre des traitements. D'ailleurs pour prendre en compte ces stratégies de prises en charge différentes en fonction de l'âge du patient, il est appliqué une hypothèse de switch de traitement dans le bras « ABP en prophylaxie » (à 12 ans, 70% passent sous ABP à la demande), ce qui semble indiqué qu'un mix de traitements semble plus pertinent. Cependant, cette même hypothèse n'est pas considérée dans le bras « ABP à la demande ».

3. Afin de pouvoir intégrer les ABP en prophylaxie et les ABP à la demande indépendamment comme comparateur d'emicizumab, il est attendu une discussion sur l'interchangeabilité des traitements ABP à la demande et en prophylaxie quel que soit l'âge des patients. Pourriez-vous nous préciser les raisons qui font, qu'en pratique, certains enfants de moins de 12 ans ne sont pas traités par des ABP en prophylaxie mais à la demande (critères d'éligibilité, choix des parents, accès aux traitements, autres...) ?
4. En fonction de la réponse à la question 3, il est attendu une analyse permettant de comparer l'emicizumab à la pratique actuelle en France avec la construction d'un seul bras comparateur combiné constitué des ABP à la demande et en prophylaxie, pondéré par leur répartition constatée à l'initiation du traitement :
- a. En analyse de référence si les traitements « ABP en prophylaxie » et « ABP à la demande » ne sont pas interchangeables, i.e. s'il existe des stratégies de prise en charge différentes en fonction de l'âge des patients ;
 - b. En analyse de scénario complète (avec analyse de sensibilité) si les deux traitements « ABP à la demande » et « ABP en prophylaxie » peuvent être donnés à un patient « moyen », indépendamment de ses caractéristiques.

Si besoin, la répartition entre les ABP à la demande et en prophylaxie pourra évoluer au cours du vieillissement de la cohorte. Les choix dans les répartitions entre les deux traitements peuvent faire l'objet d'analyses de sensibilité.

Explication de la question : d'après ce que vous indiquez dans le rapport technique et les recommandations disponibles, l'âge est un critère préférentiel dans le choix du traitement à priori. En fonction de l'âge et principalement chez les jeunes patients, il n'est pas possible de considérer que les traitements « ABP à la demande » et « ABP en prophylaxie » sont des traitements à priori équivalents et qui peuvent être donnés aux mêmes patients : pour les patients de moins de 12 ans, les ABP en prophylaxie sont largement préférés en raison du risque accru chez ces patients de survenue de saignements et des conséquences lourdes des saignements sur les articulations pendant la croissance. Par ailleurs, compte tenu de la lourdeur du traitement des ABP en prophylaxie, les patients de plus de 12 ans sont traités préférentiellement par les ABP à la demande. C'est ce que vous indiquez p.49 du rapport technique et rappelez dans votre discussion. Les deux traitements « ABP à la demande » et « ABP en prophylaxie » ne semblent ainsi pas pouvoir être considérés comme des comparateurs car il n'est cliniquement pas pertinent de considérer que les enfants de moins de 12 ans peuvent tous recevoir les ABP à la demande ou que les patients de plus de 12 ans peuvent tous recevoir les ABP en prophylaxie.

Modélisation

Population simulée

5. Pourriez-vous préciser si la population simulée est une population prévalente ou incidente ?

Explication de la question : les répartitions de la population simulée par groupe d'âge indiquées dans le tableau 46 proviennent de l'analyse des données de FranceCoag. Il semblerait que ces répartitions soient des données de prévalence (nombre de patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs observés sur 3 années -2015, 2016, 2017- et répartition en fonction de l'âge à la dernière visite), ou bien s'agit-il dans le tableau 46 des répartitions des âges moyens au déclenchement du développement d'inhibiteurs (âge au diagnostic) ?

6. Dans le cas d'une population simulée prévalente, pourriez-vous en analyse de référence prendre une seule cohorte incidente démarrant à l'âge moyen de survenue des inhibiteurs ?

Explication de la question : comme indiqué dans le rapport technique, la très grande majorité des inhibiteurs surviennent au cours des premières administrations de FVIII. L'hémophilie A étant diagnostiquée relativement tôt chez des enfants en bas âge, il est attendu que le développement d'inhibiteurs surviennent également en majorité chez des enfants en bas âge. De plus, il est indiqué dans le BEH de l'INVS de 2006 (n°39) que l'âge médian d'apparition des inhibiteurs est de 1,61 ans pour les patients nés après 1992. Pourriez-vous nous confirmer ces points, notamment en nous indiquant l'âge moyen au diagnostic de l'hémophilie A et l'âge moyen de survenue des inhibiteurs ? Ainsi, dans un contexte où dans la majorité des cas le développement d'inhibiteurs survient très tôt chez des enfants en bas âge, nous souhaiterions que l'analyse de l'efficience soit réalisée sur une cohorte de patients incidents démarrant tous à l'âge de survenue des inhibiteurs, sauf argumentation contraire de votre part.

Structure du modèle

7. La structure du modèle mise en œuvre est très simple et ne permet de modéliser que l'impact des traitements sur la survenue des saignements. L'évolution de la pathologie au travers du développement d'arthropathies et de handicaps n'est pas prise en compte.

- Pourriez-vous discuter davantage le fait que la structure du modèle proposé est un choix conservateur ?
- Pourriez-vous discuter davantage des limites d'une telle modélisation simplifiée et de l'interprétation des résultats que l'on peut en faire, notamment sur la capacité à conclure ? Le ratio ne va-t-il pas être, au final, trop biaisé au point que l'on ne puisse pas conclure ?

8. Concernant la modélisation mise en œuvre par l'ICER :

Le modèle mis en œuvre par l'ICER est beaucoup plus complexe et permet de modéliser l'évolution de la pathologie à long terme et ses conséquences (saignements, développement d'arthropathies). Vous mentionnez que vous n'avez pas fait le choix d'une telle structure en raison de l'absence de données cliniques sur la relation entre la survenue des saignements et le développement d'arthropathies ; une telle modélisation aurait nécessité de poser beaucoup d'hypothèses. Parmi les arguments que vous mentionnez pour ne pas avoir mis en œuvre une telle structure, celui-ci semble être le plus pertinent mais n'est pas suffisamment détaillé ; les autres arguments portent davantage sur la façon dont sont intégrées les données et sont des choix qui peuvent être adaptés par les auteurs.

- c. Pourriez-vous expliciter pourquoi vous n'avez pas retenu le score de Pettersson comme valide / robuste ?

Explication de la question : Les données pour modéliser la relation saignement – arthropathie semblent être disponibles : l'ICER se base sur le score de Pettersson pour modéliser la relation entre la survenue des saignements et l'évolution des arthropathies à long terme.

- d. Pourriez-vous préciser votre 3^{ème} argument pour ne pas retenir la structure de modèle mise en œuvre par l'ICER ? (Pour rappel, il s'agit de l'argument suivant : non prise en compte du bénéfice sur la qualité de vie apporté par emicizumab au-delà de son impact sur la réduction des saignements).
- e. Pourriez-vous discuter des résultats obtenus par la modélisation mise en œuvre par l'ICER et les comparer avec vos résultats ?
9. Vous validez votre choix de structure en mentionnant que cette structure de modèle correspond à celle utilisée récemment pour une évaluation médico-économique en hémophilie A auprès de l'agence suédoise. Pourriez-vous nous confirmer que l'agence suédoise n'a pas évalué cette modélisation mais seulement une étude de minimisation de coûts ?
10. Afin d'appuyer davantage votre structure de modèle, pourriez-vous réaliser une revue de la littérature des évaluations médico-économiques dans l'hémophilie A, en précisant les caractéristiques des modélisations mises en œuvre et les résultats obtenus ?

Explication de la question : Il semblerait qu'un certain nombre de modélisations médico-économiques dans l'hémophilie A et comparant des traitements en prophylaxie versus à la demande aient été réalisées. Des structures de modèle différentes de celle utilisée dans le présent dossier ont été utilisées.

Estimations des taux de saignement

11. Pourriez-vous davantage présenter la méthode utilisée (modèle de régression, résultats d'estimation, qualité d'ajustement) et discuter les résultats obtenus des analyses de sensibilité réalisés dans la comparaison indirecte sur l'impact d'une répartition différente des variables pouvant modifier l'effet traitement (âge et quantité d'inhibiteurs anti-FVIII) dans l'essai HAVEN1 et PROOF (section E du rapport de comparaison indirecte) ?

Explication de la question : des précisions sont attendues sur l'existence de variables modifiant l'effet du traitement sur le taux de saignement.

12. Les RR appliqués dans le modèle et provenant de la comparaison indirecte ajustée (RR indiqués dans le tableau 14 p.53) ne sont pas tout à fait identiques aux résultats de la comparaison indirecte indiqués p.38, tableau 8. Pourriez-vous clarifier ce point ?

Tableau 8 : Résultats des comparaisons indirectes deux-à-deux

Rate Ratios	ABP à la demande	ABP en prophylaxie	Emicizumab
Etude PROOF (Antunes et al 2014)			
ABP à la demande	--	2,88 [2,72 ; 3,04]	8,03 [7,24 ; 8,92]
ABP en prophylaxie	0,35 [0,33 ; 0,37]	--	2,79 [2,48 ; 3,14]
Emicizumab	0,12 [0,11 ; 0,14]	0,36 [0,32 ; 0,4]	
Etude Pro-Feibal (Leissinger et al, 2011)			
ABP à la demande	--	2,65 [2,06 ; 3,44]	8,86 [5,86 ; 14,07]
ABP en prophylaxie	0,38 [0,29 ; 0,49]	--	3,36 [2,05 ; 5,68]
Emicizumab	0,11 [0,07 ; 0,17]	0,30 [0,18 ; 0,49]	--
Etude Konkle et al, 2007			
ABP à la demande	--	2,26 [2,13 ; 2,4]	8,04 [7,25 ; 8,93]
ABP en prophylaxie	0,44 [0,42 ; 0,47]	--	3,56 [3,16 ; 4,02]
Emicizumab	0,12 [0,11 ; 0,14]	0,28 [0,25 ; 0,32]	--

Traitement en ligne vs traitement en colonne. En gras : emicizumab versus ABP en prophylaxie

Tableau 14 : Estimation des Taux de Saignements Annualisés dans le modèle

	Taux de Saignement Annualisé (TSA) Médiane [CI95%]	Source
Emicizumab	2,9 (0,18)	HAVEN 1, bras A
ABP en prophylaxie	8,1 (0,24)	RR versus emicizumab = 2,78
ABP à la demande	23,7 (0,67)	RR versus emicizumab = 8,18

13. Dans le modèle Excel, pourriez-vous expliquer la formule utilisée dans l'onglet 'Inputs' dans les cellules I62 et I63 ?

*Explication de la question : par exemple pour la cellule I62 pour calculer le TSA des ABP en prophylaxie, pourquoi ne pas avoir appliqué la formule : TSA d'emicizumab (2,9) * RR ABP prophylaxie vs emicizumab (2,78).*

14. Les résultats de l'analyse de sensibilité prenant en compte les RR obtenus par la méthode de Bucher ne sont pas retrouvés dans le rapport technique. Pourriez-vous nous les fournir ?
15. Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité les résultats de la comparaison indirecte obtenus à partir des deux autres études Leissinger et Konkle ?
16. Pour information, pourriez-vous nous fournir les résultats complets (TSA avant, TSA après, Ratio TSA) du bras C de l'essai HAVEN 1 (comparaison emicizumab versus un traitement ABP en prophylaxie antérieur) ?
17. Pourriez-vous nous fournir les principaux résultats (TSA, RR) des essais d'Antunes, Leissinger et Konkle ?

Probabilités d'occurrence des événements indésirables

18. Pourriez-vous prendre en compte tous les EI et pas uniquement ceux liés au traitement ? A minima, une discussion est attendue sur la bonne prise en compte des EI.

Explication de la question : la prise en compte d'uniquement les EI de grade 3 et liés au traitement dans le bras emicizumab ne semble pas refléter suffisamment les occurrences supérieures d'EI dans le bras d'emicizumab par rapport au bras ABP à la demande : 85 EI survenus pour emicizumab versus 27 dans le bras ABP à la demande.

19. Pourriez-vous préciser si la récurrence possible des événements est prise en compte ? Si ce n'est pas le cas, pourriez-vous la prendre en compte, ce qui implique de raisonner en nombre d'événements et non en nombre de patients ayant eu au moins une fois l'événement.

Probabilité de décès

20. Concernant la surmortalité entre les patients hémophiles A sévères et population générale :

Vous citez 3 publications :

- (18) Darby et al, 2007: une surmortalité versus la population générale anglaise est notée chez les patients hémophiles A sévères (non infectés par le VIH) ;
 - (19) Eckhardt et al, 2015 : il s'agit d'une publication portant sur la surmortalité chez les patients atteints d'hémophilie A non sévère avec inhibiteurs ;
 - (20) Plug et al, 2006 : une surmortalité est notée chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (non infectés par le VIH ou VHC) par rapport à la population générale (OR=1,4).
 - f. Pourriez-vous nous indiquer sur quelles sources vous vous basez pour considérer l'absence de surmortalité entre les patients hémophiles A sévères et la population générale ?
 - g. Pourriez-vous, à partir des données de FranceCoag, appuyer l'hypothèse d'une absence de surmortalité chez les patients hémophiles A sévères par rapport à la population générale ?
21. Pourriez-vous confirmer le sur-risque de mortalité associé au développement d'inhibiteurs obtenu dans l'étude américaine (Walsh et al, 2015) à partir des données de FranceCoag ?

Autre événement intercurrent : les hospitalisations

22. Pourriez-vous préciser à quoi correspondent ces hospitalisations et comment sont estimées les probabilités d'occurrence (source, méthode d'estimation) ?

Explication de la question : aucun paragraphe dans la partie 'intégration des données cliniques dans le modèle' ne précise ces éléments.

Validation

23. Pourriez-vous nous indiquer les nombres de saignements modélisés à différents temps de suivi (5 ans, 10 ans, etc.) et les mettre en perspective avec des données de vie réelle ?

► Mesure et valorisation des résultats de santé

24. Il est attendu plus de détails concernant le mode de recueil des données d'utilité dans les essais clinique NIS et HAVEN 1 (à quelle date étaient remplis les questionnaires, nombre de répondants à chaque date...). Les utilités de l'étude NIS présentées dans le tableau 17 sont-elles pondérées avec les poids français ?
25. Les utilités associées aux ABP à la demande et en prophylaxie semblent varier dans le temps (figure 8 du rapport technique). Pourriez-vous justifier l'unique utilisation de la valeur moyenne à la semaine 25 ? Une analyse de sensibilité utilisant la valeur moyenne sur les 25 semaines est attendue.
26. Pourriez-vous justifier la non prise en compte d'un décrétement d'utilité en fonction de l'âge ? Sur un horizon temporel long, il est attendu qu'un décrétement soit pris en compte dans l'analyse de référence.
27. Pourriez-vous explorer un scénario considérant la même utilité de base pour tous les traitements (provenant de l'essai HAVEN 1), et appliquer des décrétements d'utilité associés aux saignements, aux EIs et à l'âge ? Les valeurs associées aux décrétements pourront être issues de la littérature, non spécifique de la pathologie pour les EIs notamment.
28. Quelle source a permis de justifier l'absence de différence d'utilité entre les traitements à partir de 75 ans ?
29. Pourriez-vous justifier l'hypothèse d'une utilité nulle après l'âge de 75 ans, qui est normalement la valeur associée au décès des patients ? Sauf justification contraire, il est attendu l'application d'un score d'utilité en lien avec l'âge des patients et leur maladie différent de zéro.

► Mesure et valorisation des coûts

30. Pourriez-vous nous indiquer dans le tableau 19 le coût annuel par kg pour emicizumab ? Ce coût est indiqué à 8 232,18€/kg dans le tableau 27 et il est de 7 349€/kg dans le modèle Excel. Il semblerait que le coût HT ait été pris en compte dans le modèle Excel. Pourriez-vous confirmer ce point et dans l'affirmative apporter les corrections nécessaires ?

31. Des différences sont notées dans les pertes de produit d'emicizumab entre le tableau 19 et les données intégrées dans le modèle Excel (13.7%, 45.8%, 9.7%, 6.7% dans le tableau 19 versus 17.1%, 45%, 9.3%, 7.2% dans le modèle Excel). Pourriez-vous éclaircir ce point ?
32. Pourriez-vous préciser si les coûts annuels par kg calculés dans le tableau 20 pour les ABP en prophylaxie sont en TTC ou HT ? De même que l'emicizumab, il semblerait que le coût des ABP en prophylaxie dans le modèle Excel soit des coûts HT. Pourriez-vous confirmer ce point et dans l'affirmative apporter les corrections nécessaires ?
33. Pourriez-vous prendre en compte des coûts d'administration pour les traitements en prophylaxie ? tels que par exemple en fonction du traitement et de l'âge : visite d'une infirmière, hospitalisation pour les enfants en bas âge, éducation thérapeutique, etc.
34. Pourriez-vous préciser la prise en charge des saignements en dehors des traitements ? Peu de saignements donnent lieu à une hospitalisation, mais pourriez-vous préciser quelle est la prise en charge en ville ? Un saignement traité n'est-il pas toujours associé à une consultation chez un médecin spécialiste / généraliste ? Dans l'affirmative, pourriez-vous prendre en compte ce coût ?
35. Concernant le calcul du coût de prise en charge des EI, pourriez-vous indiquer la répartition des volumes de séjours selon les GHM et selon le statut des établissements (public / privé) et réaliser, pour chaque EI, un coût moyen pondéré ? Pourriez-vous préciser l'année de la base ENC utilisée ?
36. Concernant les coûts associés aux hospitalisations :
 - a. Pourriez-vous préciser à quoi correspondent les hospitalisations mentionnées dans le 2.5.3 p.64 du rapport technique ? Ces jours d'hospitalisation observés dans l'essai HAVEN 1 ne correspondent-ils pas à la prise en charge des saignements ou d'EI ? Dans ce cas, la prise en compte de ces hospitalisations n'amène-t-elle pas à un double compte ? Des précisions sont attendues sur ce point.
 - b. Vous indiquez que 4,1 jours / an d'hospitalisation pour emicizumab et 9,1 jours / an pour les ABP à la demande ont été observés dans l'essai HAVEN 1. Or, l'essai HAVEN 1 a une durée de suivi de 24 semaines. Pourriez-vous préciser s'il s'agit du nombre de jours observés sur 24 semaines ou bien d'un nombre de jours d'hospitalisation annualisé ?
 - c. Pourriez-vous préciser la méthode utilisée pour sélectionner les ABP dans le PMSI ? De même pourriez-vous préciser la méthode utilisée pour identifier l'administration de FVIII ?
 - d. Pourriez-vous indiquer la répartition des volumes de séjours selon les GHM et selon le statut des établissements (public / privé) et réaliser un coût moyen pondéré pour la prise en charge hospitalière de l'hémophilie ?
37. Pourriez-vous indiquer quel est le coût de suivi pris en compte : 4 377€ (coût indiqué dans le texte), 2 729€ (coût indiqué dans le tableau 24) ou 2 823€ (somme des coûts indiqués dans le tableau 24) ?
38. Pourriez-vous actualiser les coûts en €2017 ?

► Analyses de sensibilité et exploration de l'incertitude

39. Concernant les analyses de sensibilité déterministes, pourriez-vous préciser pour chaque analyse si la frontière d'efficience est modifiée ?
40. Concernant l'interprétation des simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste dans les cadrans du plan coût-efficacité (p. 87 du rapport technique), le même paragraphe sur la comparaison emicizumab versus ABP en prophylaxie apparaît à 2 reprises (probablement une erreur de copier-coller). Pourriez-vous nous fournir les pourcentages de répartition dans le cadran de droite pour la comparaison emicizumab versus « traitement actuel » (comparateur demandé à la question 3) ?
41. A titre exploratoire, et afin de discuter l'impact de l'utilisation de l'algorithme permettant de dériver l'EQ-5D-5L en EQ-5D-3L, pourriez-vous comparer les résultats de deux analyses : l'une utilisant directement les scores EQ-5D-5L anglais, et l'autre utilisant les utilités dérivées en EQ-5D-3L toujours pondérés par les poids anglais ?

42. Pourriez-vous réaliser les analyses de sensibilité suivantes :

- a. Variation des répartitions entre « ABP en prophylaxie » et « ABP à la demande » dans le bras comparateur ;
- b. Variation de l'âge moyen de départ de la cohorte simulée ;
- c. Estimation des taux de saignement à partir de la méthode de Bucher ;
- d. Estimation des taux de saignement à partir de la comparaison indirecte utilisant les deux autres études Leissinger et Konkle ;

43. Pourriez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario modifiant la répartition des traitements considérés dans le bras comparateur unique (bras comparateur « pratique actuelle en France » demandé à la question 4) versus l'emicizumab :

- a. Tous les patients du bras comparateur sont sous ABP à la demande tout au long de l'horizon temporel ;
- b. Tous les patients du bras comparateur sont sous ABP en prophylaxie tout au long de l'horizon temporel ;
- c. Tous les patients du bras comparateur sont sous ABP en prophylaxie jusqu'à 12 ans puis passent tous sous ABP à la demande.

Analyses souhaitées par rapport à la nouvelle analyse de référence demandée	Questions correspondantes
Répartition des traitements « ABP à la demande » / « ABP en prophylaxie » dans le bras comparateur	3, 42.a
Variation de l'âge moyen de départ de la cohorte simulée	42.b
Estimation des taux de saignement à partir de la méthode de Bucher	14, 42.c
Estimation des taux de saignement à partir de la comparaison indirecte utilisant les deux autres études Leissinger et Konkle	15, 42.d
Utilisation du score d'utilité moyen sur la durée de l'essai clinique HAVEN 1.	25
Application d'un score d'utilité de base identique entre tous les traitements, et application de décréments associés aux saignements, aux EIs et à l'âge.	27
Analyse en scénario : tous les patients sont sous ABP à la demande	43.a
Analyse en scénario : tous les patients sont sous ABP en prophylaxie	43.b
Analyse en scénario : tous les patients sont sous ABP en prophylaxie jusqu'à 12 ans puis sous ABP à la demande après 12 ans	43.c

Bibliographie

HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS.
Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf

AFSSAPS 2006. Développement des inhibiteurs et prise en charge chez les patients hémophiles traités par Facteur VIII ou IX d'origine plasmatique ou recombinante.

RCP Feiba

RTU Novoseven

RCP Hemlibra

BdM-IT

O'Hara et al. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESSE study. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2017) 12:106

Walsh, C. E., Jiménez-Yuste, V., Auerswald, G. & Grancha, S. The burden of inhibitors in haemophilia patients. *Thromb. Haemost.* 116 Suppl 1, S10-17 (2016)

https://www.francecoag.org/SiteWebPublic/public/stats/stats_page.jsp?stat2=on

Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G, et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. *New England Journal of Medicine*. 31 août 2017;377(9):809-18.

Antunes et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. *Haemophilia* (2014), 20, 65–72

Fischer K, van Hout BA, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. Association between joint bleeds and Pettersson scores in severe haemophilia. *Acta radiologica* (Stockholm, Sweden : 1987). 2002;43(5):528-532.

Fischer K, de Kleijn P, Negrier C, et al. The association of haemophilic arthropathy with Health-Related Quality of Life: a post hoc analysis. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016;22(6):833-840.

Foppen W, van der Schaaf IC, Beek FJ, Verkooijen HM, Fischer K. Scoring haemophilic arthropathy on X-rays: improving inter- and intra-observer reliability and agreement using a consensus atlas. *European radiology*. 2016;26(6):1963-1970.

M. Kip, M. van den Bosch, K. Fischer, R. Tamminga, I. Lepage-Nefkens et al. Cost effectiveness analysis evaluating factor VIII as primary prophylaxis treatment for patients with severe haemophilia A in the Netherlands. *Value in Health*. Volume 17, Issue 7, November 2014, p. A531.

A. D'Ausilio, A. Aiello, S. Amoresano, M. Toumi, P. Mathew, A. Tagliaferri et al. Cost-effectiveness analysis of late prophylaxis vs. on-demand treatment for severe haemophilia A in Italy. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2017; 23(3):422-429.

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr