



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

## TEGSEDI (inotersen)

Amylose à transthyrétine héréditaire chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2

Laboratoire AKCEA Therapeutics

**Date de validation par la CEESP : 14 mai 2019**

*Le présent avis est publié sous réserve de propriété intellectuelle*



# Sommaire

<b>1. Avis de la CEESP</b> .....	<b>4</b>
1.1 Contexte de l'étude.....	4
1.2 Sur l'analyse de l'efficience .....	4
1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	4
1.2.2 En ce qui concerne l'efficience .....	5
1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire .....	5
1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	5
1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire.....	5
1.4 Conclusion de la commission.....	5
1.5 Données complémentaires.....	6
<b>2. Synthèse des réserves émises par la CEESP</b> .....	<b>7</b>
<b>3. Annexe 1 – Contexte de la demande</b> .....	<b>8</b>
3.1 Objet de la demande .....	8
3.2 Produit et indication concernés par la demande.....	8
3.2.1 Indication d'AMM.....	8
3.2.1 Stratégie thérapeutique de l'amylose à transthyrétine héréditaire .....	8
3.2.2 Place d'inotersen dans la stratégie thérapeutique.....	9
3.2.3 Essais cliniques en cours .....	9
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché .....	9
3.1 Population cible .....	9
3.2 Documents support de l'analyse critique .....	9
<b>4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'efficience</b> .....	<b>11</b>
<b>5. Annexe 3 – Présentation détaillée de l'estimation des probabilités de transition entre les états de santé du modèle de Markov pour Inotersen versus BSC</b> .....	<b>23</b>
<b>6. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire</b> .....	<b>25</b>
<b>7. Annexe 5 – Echange avec l'industriel</b> .....	<b>30</b>
Bibliographie .....	36

# 1. Avis de la CEESP

## 1.1 Contexte de l'étude

L'évaluation, présentée par le laboratoire AKCEA Therapeutics, soutient une demande de première inscription de la spécialité TEGSEDI (inotersen) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement porte sur l'indication dans le traitement des polyneuropathies de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR).

L'examen de l'évaluation médico-économique d'inotersen s'inscrit dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012. L'industriel revendique un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans l'indication évaluée. Au prix revendiqué par l'industriel de ████████ € TTC par dose (injection hebdomadaire en seringue pré-remplie d'inotersen) soit ████████ € TTC par an, le chiffre d'affaires prévisionnel TTC est estimé par l'industriel inférieur à 20 millions d'euros en deuxième année de commercialisation, toutes indications confondues. Toutefois, l'industriel revendique qu'inotersen est susceptible d'avoir une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

Le RDCR estimé par l'industriel - **invalidé par la CEESP** - au prix revendiqué et selon les hypothèses retenues dans l'analyse de référence après l'échange technique, s'élève à 795 843 €/QALY (inotersen versus « meilleurs soins de support ») et à 1 481 020 €/AVG sur 20 ans.

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'Association Française contre l'Amylose portant sur l'évaluation d'inotersen pour le traitement des polyneuropathies de stade 1 ou de stade 2 chez les patients atteints d'hATTR a été transmise à la HAS. La synthèse de cette contribution est la suivante : *« Cette maladie est grave, invalidante, hétérogène, multi-systémique, mortelle sans traitement. Elle impacte tous les organes, tous les sens, et tous les aspects de la vie. Elle provoque des douleurs violentes et ne laisse aucun repos. Les patients ont en mémoire un ascendant décédé, ils assistent impuissants à leur propre dégradation en sachant ce qui les attend. Ils culpabilisent pour leurs descendants. Au fardeau de la maladie, s'ajoutent des difficultés de tous ordres : familiales, affectives, psychologiques, professionnelles, sociales, matérielles. Les impacts sur toute la famille et spécifiquement les aidants sont très importants. Le seul médicament actuel n'est prescrit qu'aux formes débutantes et n'offre qu'une perspective de ralentissement de l'évolution. Le médicament est attendu par les patients concernés avec un immense espoir. Il est une chance nouvelle dont ils demandent à disposer au plus vite. »*

## 1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'évaluation déposée par l'industriel a pour objectif d'évaluer l'efficience d'inotersen, par rapport aux meilleurs soins de support, dans le traitement des polyneuropathies de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR), pour soutenir la demande de primo-inscription d'inotersen dans cette indication.

### 1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat d'inotersen, dans le traitement des polyneuropathies de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'hATTR, n'est pas acceptable et soulève une réserve majeure portant sur la méthode d'estimation des probabilités de transition entre les états de santé du modèle de Markov. En effet, la méthode proposée entraîne une forte incertitude sur la validité des probabilités estimées, incertitude qui n'a pas été explorée par l'industriel, malgré la demande de la CEESP.

Cette réserve majeure est détaillée en annexe 3.

Par ailleurs, la Commission d'évaluation économique et santé publique (CEESP) souligne que la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat soulève également quatre réserves méthodologiques importantes qui sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves de la CEESP.

### 1.2.2 En ce qui concerne l'efficacité

Compte tenu de la réserve méthodologique majeure qui invalide l'évaluation économique proposée par l'industriel, l'efficacité d'inotersen ne peut pas être démontrée.

Par ailleurs, au-delà de la réserve majeure, la CEESP souhaite préciser que l'évaluation proposée par l'industriel est limitée compte tenu de l'absence de comparaison à patisiran (ONPATTRO), comparateur direct dans cette indication dont l'arrivée sur le marché est concomitante. Cette comparaison comportait des limites méthodologiques mais était attendue en analyse complémentaire.

## 1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire (AIB) déposée par l'industriel a pour objectif d'évaluer les conséquences budgétaires annuelles liées à l'introduction d'inotersen sur le marché français dans la prise en charge des polyneuropathies de stade 1 ou de stade 2 chez les patients atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire.

### 1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire d'inotersen n'est pas acceptable et soulève une réserve majeure portant sur le choix des scénarios comparés. En effet, l'ajout du patisiran (ONPATTRO), dont l'arrivée sur le marché est concomitante à l'inotersen, dans le scénario « SANS inotersen », rend les résultats ininterprétables.

Par ailleurs, la CEESP souligne que la méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire soulève également deux réserves méthodologiques importantes qui sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves de la CEESP.

### 1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

Compte tenu de la réserve méthodologique majeure, l'impact budgétaire d'inotersen ne peut pas être estimé.

## 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 :

- L'évaluation médico-économique soumise par l'industriel ne permet pas de renseigner l'efficacité d'inotersen *versus* les meilleurs soins de support dans le traitement des polyneuropathies de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR).
- L'évaluation proposée est limitée compte tenu de l'absence de comparaison à patisiran (ONPATTRO), comparateur direct d'inotersen dans cette indication et dont l'arrivée sur le marché est concomitante.
- L'impact budgétaire de l'introduction d'inotersen sur le marché ne peut pas être estimé. La CEESP souligne néanmoins le prix élevé revendiqué par l'industriel, aboutissant à un coût de traitement annuel estimé à ████████ € TTC par an et par patient, pour une population cible annuelle estimée à environ 800 patients<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Estimation selon l'industriel à la date du dépôt initial.

## **1.5.Données complémentaires**

Un recueil de données en vie réelle est attendu sur la tolérance, la qualité de vie et l'efficacité à long terme d'inotersen, notamment en termes d'évolution des patients selon les stades FAP, permettant d'estimer les probabilités de transition du modèle médico-économique développé par l'industriel.

## 2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

Les points de critique identifiés dans l'analyse détaillée sont hiérarchisés selon trois niveaux<sup>2</sup>.

- 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	-	+	++
<b>Choix structurants</b>			
Comparateurs :			
- Absence d'analyse en scénario intégrant patisiran (même indication, prix non publié)		+	
- Absence d'analyse en scénario intégrant tafamidis (sous-population de l'indication)		+	
<b>Modélisation</b>			
Estimation des probabilités de transition dans l'analyse de référence : forte incertitude sur la validité du mapping des scores de TQoL en stades FAP. La validation croisée montre que la répartition en stades FAP calculée (mapping) ne reflète pas de façon fidèle la répartition observée à l'inclusion dans l'essai NEURO-TTR. Cette incertitude n'a pas été explorée par l'industriel.			++
<b>Identification, mesure et valorisation des résultats de santé</b>			
Valorisation des utilités avec une matrice de pondération brésilienne. L'alternative utilisant le mapping SF36 / EQ-5D aurait pu être proposée en scénario.		+	
<b>Validation</b>			
Absence de validation externe de la modélisation.		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Le choix des scénarios comparés avec la prise en compte du patisiran, dont l'arrivée sur le marché est concomitante à l'inotersen, dans le scénario « SANS inotersen » rend les résultats de l'AIB ininterprétables			++
De nombreuses hypothèses ont été faites par l'industriel sur les données de prévalence et d'incidence de la pathologie. L'estimation de la population de patients prévalents est le paramètre impactant le plus le résultat de l'AIB d'après l'ASD.		+	
Le choix des parts de marché retenues en analyse de référence n'est pas correctement justifié. De plus, l'incertitude sur ces parts de marché n'a pas été explorée en analyse de sensibilité.		+	

<sup>2</sup> 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.).

## 3. Annexe 1 – Contexte de la demande

### 3.1 Objet de la demande

L'évaluation présentée par le laboratoire AKCEA Therapeutics s'inscrit dans le contexte d'une demande d'inscription de TEGSEDI (inotersen) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement porte sur l'indication dans le traitement des polyneuropathies de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR).

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 modérée (ASMR III) ;
- l'industriel revendique un RDCR - **invalidé par la CEESP** - de 795 843 €/QALY et de 1 481 020 €/AVG, pour inotersen *versus* les meilleurs soins de support sur un horizon temporel de 20 ans ;
- le chiffre d'affaires prévisionnel TTC a été estimé <20 millions d'euros en deuxième année pleine de commercialisation, toutes indications confondues. Toutefois, l'industriel revendique qu'inotersen est susceptible d'avoir une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

### 3.2 Produit et indication concernés par la demande

Inotersen (2-methoxyethyl oligonucléotide antisens) est une thérapie anti-sens, un fragment d'ARN. Inotersen vient s'apposer sur le brin d'ARNm codant la transthyrétine bloquant ainsi la synthèse de la protéine anormale et évitant la formation de dépôts d'amylose.

Inotersen s'administre par voie sous-cutanée (SC). La posologie recommandée est de 284 mg une fois par semaine (en une injection SC).

#### 3.2.1 Indication d'AMM

Inotersen est indiqué dans le traitement des polyneuropathies de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR).

#### 3.2.1 Stratégie thérapeutique de l'amylose à transthyrétine héréditaire

La prise en charge des patients atteints d'amylose hATTR est pluridisciplinaire. L'objectif est de réduire la progression de la maladie et de contrôler les symptômes, tels que les douleurs neurogènes, les troubles urinaires, les troubles digestifs, l'impuissance ou l'hypotension orthostatique.

Le tafamidis (stabilisateur du tétramère de la transthyrétine) est le seul médicament visant la cause de la maladie disponible en France. Il est indiqué dans la polyneuropathie de stade I chez les patients ayant une amylose à transthyrétine héréditaire, pour retarder le déficit neurologique périphérique. Son efficacité a cependant été démontrée uniquement chez des patients au stade précoce présentant la mutation V30M.

La transplantation hépatique est recommandée pour les formes à début précoce de la maladie (<50 ans) pour les patients présentant la mutation V30M. La transplantation hépatique est le seul traitement efficace pour stabiliser la neuropathie en supprimant la principale source de TTR mutée. En cas d'insuffisance rénale ou cardiaque sévère, pour les patients les plus sévèrement atteints, une double greffe rein-foie ou cœur-foie peut être envisagée.

### 3.2.2 Place d'inotersen dans la stratégie thérapeutique

La place dans la stratégie thérapeutique revendiquée par l'industriel est le traitement anti-amyloïde de première intention, des patients adultes présentant une polyneuropathie de stade 1 ou 2 ayant une hATTR.

### 3.2.3 Essais cliniques en cours

Sur le site [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)<sup>3</sup>, trois essais cliniques sont enregistrés en plus de l'étude pivot NEURO-TTR :

- Extension non contrôlée en ouvert de l'essai NEURO-TTR ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'inotersen à long terme (NCT03400098) ;
- Etude de phase II en ouvert ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'inotersen chez des patients atteints d'hATTR présentant une atteinte cardiaque (NCT03702829) ;
- Etude de cohorte, prospective, observationnelle ayant pour objectif de suivre la progression des formes précoces d'hATTR (suivi de patients sous traitement spécifique, notamment inotersen) (NCT03431896).

## 3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

L'AMM européenne centralisée a été octroyée le 6 juillet 2018, dans l'indication « traitement des polyneuropathies de stade 1 ou de stade 2 chez les patients adultes atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR) ».

L'AMM a été précédée d'une autorisation temporaire de cohorte (ATUc) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le 21 juin 2018. L'inscription sur la liste rétrocession au titre de l'ATUc a été accordée le 18 juin 2018.

### 3.1 Population cible

La population cible de TEGSEDI, telle que formulée par l'industriel, correspond aux patients pour lesquels il est nécessaire de procéder au traitement des stades 1 et 2 de la polyneuropathie chez des patients adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine. **Elle est estimée, par l'industriel, à environ 800 patients<sup>4</sup> par an<sup>5,6</sup>.**

### 3.2 Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique est fondée sur les documents transmis par l'industriel à la HAS :

- un rapport de présentation ;
- un rapport technique de l'étude d'efficience ;
- une version électronique du modèle économique au format Excel ;
- un rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire ;
- une version électronique de l'analyse d'impact budgétaire ;
- une bibliographie de l'étude d'efficience.

<sup>3</sup> Recherche menée le 30/04/2019

<sup>4</sup> Estimation selon l'industriel à la date de dépôt initial

<sup>5</sup> Schmidt et al. Estimating the global prevalence of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. Muscle Nerve. 2018

<sup>6</sup> Adams et al. Management of stage 1 TTR FAP : French experience. Orphanet Journal of Rare Diseases. 2015.

Une liste de questions techniques a été adressée à l'industriel (cf. annexe 5). Une réponse écrite a été fournie, et un échange technique entre la HAS et l'industriel a eu lieu. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

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

## 4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'efficience

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<b>Objectif</b>		
Evaluer l'efficience d'inotersen dans le traitement des polyneuropathies de stade 1 ou de stade 2 chez les adultes atteints d'hATTR, dans la stratégie thérapeutique considérant toutes les options thérapeutiques.	L'objectif est cohérent avec l'indication de l'AMM et l'indication de demande de remboursement.	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACU et ACE	Conforme	Pas de réserve
<b>Perspective</b> : Collective	Acceptable	Pas de réserve
Scénario effectué prenant en compte des coûts en lien avec les aidants. Faute de source de données françaises, le coût lié à la perte de productivité des patients n'a pas pu être estimé.		
<b>Horizon temporel</b> : 20 ans	Acceptable	Pas de réserve
Scénarios avec des HT à 5 ans et 15 ans		
<b>Actualisation</b> : taux annuel de 4 % appliqué aux coûts et aux résultats	Conforme	Pas de réserve
Scénario avec un taux à 0 %, 2 % et 6 %		
<b>Population d'analyse (analyse de référence)</b> : Patients atteints d'hATTR avec des symptômes de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.	Conforme	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p><b>Options comparées</b></p> <p>Critères de sélection des comparateurs : consultation du PNDS neuropathie amyloïde familiale (HAS 2017) et validation par des experts cliniciens.</p> <p>Intervention évaluée : inotersen</p> <p>Comparateurs retenus dans l'analyse de référence</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Prise en charge symptomatique de la maladie, comme décrit dans le PNDS, consistant à prendre en charge ou prévenir les défaillances d'organes et prendre en charge les symptômes de la maladie</li> </ul> <p>Comparateurs retenus en analyse complémentaire :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tafamidis (VYNDAQEL) : indiqué dans le traitement de l'amylose hATTR stade 1 → un scénario exploratoire proposé pour le stade 1</li> <li>- Patisiran (ONPATTRO) : indiqué dans le traitement des patients atteints d'hATTR de stade 1 ou de stade 2, ayant obtenu son AMM le 27 août 2018 → une comparaison indirecte est proposée mais « Compte tenu du manque de validité de la comparaison, celle-ci ne sera pas retenue en analyse en scénario. »</li> </ul> <p>Comparateurs non retenus :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Diflunisal : anti-inflammatoire non stéroïdien ayant une activité anti-amyloïde, pas d'AMM en France</li> <li>- Transplantation hépatique : faible nombre de patients pouvant en bénéficier (présentant la mutation V30M et forme précoces uniquement)</li> </ul>	<p>Acceptable</p> <p>Des données de parts de marché, en fonction des stades de la maladie, auraient permis de soutenir le choix des comparateurs retenus, en complément du PNDS et des avis experts.</p> <p>Le choix de retenir les soins de support en analyse de référence est acceptable.</p> <p>Analyses complémentaires</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Tafamidis : l'analyse complémentaire <i>versus</i> tafamidis n'a finalement pas été soumise dans le rapport technique mis à jour dans le cadre de l'échange technique.</li> <li>- Patisiran : l'industriel a réalisé une comparaison indirecte pour comparer inotersen à patisiran mais a décidé de ne pas retenir l'analyse en scénario par manque de validité de la comparaison. → Bien que les analyses complémentaires <i>versus</i> tafamidis et <i>versus</i> patisiran soulèvent des limites importantes, notamment sur la méthode de comparaison des effets traitement, il était attendu que les résultats soient présentés, <u>incluant le comparateur BSC (avec construction d'une frontière d'efficience)</u>, et que les sources d'incertitudes soient explorées en analyse de sensibilité et discutées.</li> </ul> <p>Les arguments soutenant le choix de ne pas retenir le diflunisal et la transplantation hépatique comme comparateurs pertinents sont acceptables.</p>	<p>Réserve importante (analyses complémentaires)</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<b>Modélisation</b>		
<b>Population simulée</b>		
Source : étude pivot NEURO-TTR (n=173 patients dont 15 patients français)	La population simulée est cohérente avec l'indication d'AMM et de demande de remboursement.	Pas de réserve
Description : patients atteints d'hATTR avec des symptômes polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2	La proportion de patients en stade 1 et en stade 2 n'a pas été discutée par l'industriel.	
Caractéristiques : âge moyen de 59 ans, 65,7% de patients stade 1 et 34,30 % de patients stade 2		
Transposabilité de la population simulée à la population française :		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Etude NEURO-TTR CS2 : âge moyen de 59,2 ans, 69 % d'hommes, 52 % mutés V30M, l'ensemble des patients présentaient une polyneuropathie symptomatique et 39 % une cardiomyopathie</li> <li>- Les études disponibles montrent que la mutation V30M est la mutation majoritaire au sein des patients français : entre 50 % (Gertz et al. 2017) et 75 % (PNDS 2017)</li> <li>- Le ratio homme / femme est de 1,5 en France (Coelho et al. 2013)</li> <li>- 75 % des patients français présentent une forme d'hATTR avec polyneuropathie à déclaration tardive (après 50 ans) (PNDS 2017)</li> </ul>		
L'industriel conclut que la population simulée est comparable à celle observée dans la population générale française des patients atteints d'hATTR.		

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p><b>Modèle</b> Modèle de Markov à 4 états de santé représentant les stades de la maladie selon Coutinho et al. (ou stades FAP)</p>	<p>Le choix du type de modèle et de la structure est acceptable.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Etats du modèle</b> : 4 états de santé</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Stade 1 : patients en vie et ne nécessitant pas d'aide à la marche (correspondant aux scores PND I et II)</li> <li>- Stade 2 : patients en vie nécessitant une aide à la marche mais pas de fauteuil roulant (scores PND IIIa et IIIb)</li> <li>- Stade 3 : patients en vie nécessitant un fauteuil roulant. Alité ou confiné au fauteuil roulant, avec faiblesse généralisée et aréflexie (score PND IV).</li> <li>- Un état décès.</li> </ul> <p>La correspondance entre les stades FAP et les scores PND sont issus d'Adams et al 2016.</p>	<p>Les stades FAP sont adaptés pour refléter la progression de la maladie.</p>	
<p>L'industriel a fait le choix de ne pas inclure l'insuffisance cardiaque dans la structure du modèle car l'étude NEURO-TTR a été construite pour montrer l'effet d'inotersen sur la composante neurologique de la maladie et non l'effet d'inotersen sur la composante cardiaque : 1/ aucune efficacité différentielle entre les patients présentant une insuffisance cardiaque et les patients sans insuffisance cardiaque n'a été mise en évidence selon les stades FAP de la maladie ; 2/ aucune notion d'évolution de l'insuffisance cardiaque n'est disponible.</p>	<p>Le choix de ne pas inclure l'insuffisance cardiaque dans la structure du modèle est justifié et acceptable.</p>	
<p>Les patients entrent dans l'état stade 1 (65,70 %) ou stade 2 (34,30 %) selon la répartition issue de l'essai NEURO-TTR.</p>	<p>La répartition des patients à l'inclusion du modèle selon les données de l'essai NEURO-TTR est acceptable.</p>	
<p><b>Hypothèses simplificatrices</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Estimation des probabilités indépendantes entre les deux bras plutôt que d'appliquer un HR</li> <li>- Transition du stade 2 vers le stade 1 autorisée mais stade 3 irréversible</li> <li>- Probabilités de transition des stades supposées spécifiques au traitement mais constantes dans le temps</li> <li>- Taux de mortalité dépendants du stade de la maladie et constants dans le temps (données EAN)</li> </ul>	<p>Les hypothèses formulées par l'industriel sont acceptables.</p>	

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<b>Etats intercurrents</b>		Pas de réserve
Evénements indésirables <ul style="list-style-type: none"> <li>- EI de grade <math>\geq 3</math> en lien avec le traitement ayant une incidence supérieure à 1 % dans l'essai pivot NEURO-TTR</li> <li>- Un taux d'événements indésirables a été appliqué à chaque cycle</li> </ul>	Acceptable	
Arrêts de traitement <ul style="list-style-type: none"> <li>- Modélisés à partir des courbes KM de NEURO-TTR puis ajustement paramétrique (loi exponentielle en AR et Gompertz en scenario)</li> </ul>	Acceptable	
<b>Gestion de la dimension temporelle :</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Durée de simulation</u> : 20 ans</li> <li>- <u>Cycles</u> : 4 semaines, avec une correction de demi-cycle</li> </ul>	Acceptable	Pas de réserve
<b>Sources de données cliniques</b>		
<b>Inotersen et BSC</b> <b>Etude NEURO-TTR (NCT0137398)</b> : étude pivot de phase 2/3 multicentrique et internationale, randomisée (2 :1), en double aveugle, versus placebo (n=172 patients : 112 inotersen et 60 placebo). Les patients étaient stratifiés selon leur antécédent de traitement (traitement par tafamidis ou diflunisal versus aucun traitement précédent connu), le stade de la maladie (stade 1 versus stade 2), et la mutation TTR V30M (Mutation V30M versus mutation non-V30M). Résultats des critères de jugement principaux : <ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>Score mNIS+7</b> : différence statistiquement significative en faveur d'inotersen dans la variation du score à 66 semaines avec un delta = -19,73 ; IC<sub>95 %</sub>[-26,43 ; -13,03].</li> <li>- <b>Score total Norfolk QoL-DN</b> : différence statistiquement significative en faveur d'inotersen dans la variation du score à 66 semaines avec un delta = -11,68 ; IC<sub>95 %</sub>[-18,29 ; -5,06].</li> </ul>	Acceptable	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p><b>Estimation des probabilités de transition entre les stades de la maladie pour Inotersen <i>versus</i> meilleurs soins de support (analyse de référence) – présentation détaillée en Annexe 3.</b></p> <p>Dans l'essai pivot NEURO-TTR, le stade FAP de chaque patient n'était recueilli qu'à l'inclusion, les probabilités de transition entre les stades FAP au cours du temps n'ont donc pas pu être issues directement de l'essai.</p> <p>En revanche, le score Norfolk Total QoL (TQoL) était recueilli à l'inclusion puis à S35 et S66. L'industriel a donc eu recours à un mapping des scores de TQoL en stades FAP pour estimer les probabilités de transition (de l'inclusion à S35 puis de S35 à S66).</p> <p>Le score PND (disponible à l'inclusion et à S65) n'a pas été retenu car il n'a pas été recueilli en tant que critère de jugement principal de l'étude et la taille de l'échantillon de l'essai n'était pas calculée pour mettre en évidence une différence d'effet sur ce critère.</p> <p>Une probabilité de transition par cycle de 4 semaines entre les stades 1 et 2 et 3 a été estimée sur la base des données individuelles de TQoL observées dans l'essai NEURO-TTR. Un score TQoL seuil a été déterminé pour définir la limite entre chaque stade FAP. Il n'existe pas de seuils validés, l'industriel a eu recours aux seuils proposés dans l'analyse ERG de tafamidis fondés sur le registre THAOS.</p> <p>Sur la base de ces seuils, les stades de la maladie des patients de l'essai NEURO-TTR ont été déterminés à l'inclusion, à la semaine 35 et à la semaine 66. Les probabilités de transition au-delà de 66 semaines étaient fondées sur celles dérivées des semaines 35 à 66.</p> <p>A la demande du SEESP, l'industriel a réalisé une validation croisée du mapping comparant la répartition des patients en stade FAP calculée (mapping) avec la répartition observée à l'inclusion dans l'essai NEURO-TTR. L'industriel constate une hétérogénéité des scores QoL par stade aboutissant à une répartition des patients, à l'inclusion, qui ne reflète pas la répartition observée dans l'essai, avec une surestimation des stades avancés.</p>	<p>Les seuils utilisés pour estimer les probabilités de transition entre les stades FAP du modèle soumis ne sont pas validés dans la population simulée dans la présente évaluation.</p> <p>L'analyse critique sur l'estimation des probabilités de transition est détaillée en Annexe 3.</p> <p>La validation croisée montre qu'il existe une forte incertitude quant au mapping TQoL en stade FAP, avec une surestimation des stades avancés à l'inclusion. Cette hétérogénéité peut être en lien avec les seuils utilisés et leurs méthodes d'estimation.</p> <p>L'incertitude constatée n'a pas été évaluée par l'industriel alors que l'exploration de nouveaux seuils pouvait être réalisée à partir des données individuelles du score TQoL recueillies dans NEURO-TTR. A minima, un scénario utilisant le mapping PND/ FAP aurait pu être testé puisque le score PND était mesuré à l'inclusion et au cours du suivi de l'essai NEURO-TTR.</p>	<p>Réserve majeure</p>

## Evaluation déposée par l'industriel

## Analyse critique SEESP

Réserves  
CEESP**Probabilités associées à la mortalité**

Taux de mortalité calculés pour estimer le nombre de patients décédés dans chaque état de santé à chaque cycle. Le faible nombre de décès survenus au cours de l'étude NEURO-TRR ne permettait pas d'extrapoler les courbes de survie. Des données de la littérature ont dû être utilisées :

- Utilisation des données de l'Académie Européenne de Neurologie (EAN) en analyse de référence (cohorte de patients italiens) : les taux de mortalité à 4 semaines sont estimés à partir de la survie médiane en se basant sur l'hypothèse d'un risque instantané constant, à l'aide de la fonction exponentielle.

Acceptable (mortalité associée au stade de la pathologie et non à la mutation, conforme à ce qui a été demandé au cours de l'ET)

Pas de réserve

**Taux de mortalité par stade (issus de la présentation EAN)**

Stade	Mortalité
Probabilité de décès à 4 semaines au stade 1	0,0072
Probabilité de décès à 4 semaines au stade 2	0,0103
Probabilité de décès à 4 semaines au stade 3	0,0132

Il est à noter qu'à chaque cycle, la mortalité maximale entre la mortalité calculée et la mortalité générale issue de l'INSEE est considérée.

- Utilisation des données du panel Delphi en analyse en scénario (enquête auprès de 4 experts anglo-saxons, permet d'avoir une estimation du sur-risque de mortalité par stade par rapport à la population générale).

**Estimation du sur-risque de mortalité par stade par rapport à la population générale (issu du panel Delphi)**

	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Sur-risque	5	10	19

- Autres sources de données disponibles (non utilisées) : une étude française monocentrique rétrospective<sup>7</sup> et un abstract de congrès sur les données du registre THAOS<sup>8</sup>, ces deux études ne permettaient pas de distinguer la mortalité par stade de la pathologie.

<sup>7</sup> Mariani et al. 2015

<sup>8</sup> Coelho et al. 2016

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p><b>Probabilités associées aux événements intercurrents</b></p> <p><b>Événements indésirables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Inotersen</u> : les EI de grade <math>\geq 3</math> en lien avec le traitement ayant un taux supérieur à 1 % ont été pris en compte : thrombocytopénie et glomérulonéphrite (d'après les données de tolérance de NEURO-TTR).</li> <li>- <u>BSC</u> : aucun EI pris en compte</li> </ul> <p><b>Durée de traitement</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Durées de traitement modélisées à partir des courbes KM de NEURO-TTR puis ajustement paramétrique (loi exponentielle en AR et Gompertz en scenario)</li> </ul>	<p>Acceptable</p> <p>Acceptable</p>	<p>Pas de réserve</p>
<hr/>		
<p><b>Validation du modèle</b></p> <p><u>Validité interne</u>          Contrôles de cohérence de l'AR et des ASD et ASP.          Pour chaque cohorte, à chaque cycle :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le nombre de patients dans chaque état ne peut être négatif ou supérieur à la taille de la cohorte simulée</li> <li>- La somme du nombre de patients dans les différents états doit être égale à la taille de la cohorte simulée</li> <li>- Les probabilités sont toujours entre 0 et 1</li> </ul> <p><u>Validation externe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sur les données de mortalité selon la mutation (<b>données pré ET</b>)</li> <li>- Comparaison des données de mortalité observée dans l'étude Coelho (registre THAOS) avec les données simulées dans le modèle (à partir de cette même étude) : taux de survie à 8 ans des patients V30M et non V30M</li> </ul> <p><u>Validation avec des données de la littérature (Mariani)</u> : surestimation de l'espérance de vie des patients V30M et sous-estimation de l'espérance de vie des patients non-V30M.</p> <p><u>Validation avec des données en vie réelle</u> : Pas de donnée.</p>	<p>Réserve importante</p> <p>La section validation externe du rapport technique n'a pas été mise à jour suite à l'échange technique. Il n'y a donc aucune information sur la validité externe du modèle soumis.</p>	

## Evaluation déposée par l'industriel

## Analyse critique SEESP

Réserves  
CEESP

## Identification, mesure et valorisation des résultats de santé

Réserve importante

Les données de QoL collectées dans l'étude NEURO-TTR (test Norfolk QoL-DN et score SF-36) n'ont pas permis de calculer des valeurs d'utilité

Trois sources possibles, issues d'une RSL :

- Ines *et al* 2015 mais pas d'utilité par stade de la pathologie,
- Stewart *et al* (sur la base du registre THAOS, données EQ5D-3L recueillies mais valorisation des utilités avec matrice Brésilienne, données individuelles non disponibles, pas de valorisation FR possible)
- Utilités issues de l'évaluation de tafamidis par le NICE (définition des stades du modèle de Markov en fonction de seuil au score TQoL) puis équation pour estimer la relation entre EQ5D et TQoL sur la base des données du registre THAOS dont la validité n'a pas été démontrée.

**Source retenue en analyse de référence** : Stewart *et al*, justification principale utilités selon stade de la maladie

**Scénario** : utilités du dossier tafamidis et de l'ICER

Intégration dans le modèle d'utilités selon le stade:

Analyse de référence (étude Stewart *et al*.)

Population	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Moyenne (SD)	0,70 (0,19)	0,43 (0,17)	0,08 (0,18)

Scénario

	Stade 1	Stade 2	Stade 3
Soumission NICE tafamidis	0,636	0,501	0,375
ICER	0,710	0,570	0,170

Remarques

- Faute de données disponibles et dans une approche conservatrice, aucun gain d'utilité n'est associé aux traitements
- Application d'une désutilité associée aux EI préalablement identifiés (Thrombopénie et glomérulonéphrite)

Désutilités associées aux EI	Valeur	Durée (jours)	Désutilité totale
Thrombopénie	-0,127	30	-0,010
Glomérulonéphrite	-0,127	1	-0,127

L'impact de la valorisation par la matrice brésilienne n'est pas discuté.

Il existe une incertitude sur l'estimation des utilités notamment au stade 3.

La variation des paramètres dans les analyses de sensibilité ne permet pas d'évaluer l'incertitude correctement (variation arbitraire du paramètre plutôt que d'utiliser la mesure de dispersion disponible)

Des données de qualité de vie ont été recueillies dans l'essai NEURO-TTR *via* le questionnaire SF-36. L'industriel disposant des données individuelles, l'utilisation de ces données aurait pu être présentée en analyse de sensibilité (en utilisant un mapping du SF36 vers l'EQ-5D).

La pertinence clinique de la durée de la désutilité appliquée à la survenue d'une glomérulonéphrite (un jour) n'a pas été discutée.



## Evaluation déposée par l'industriel

## Analyse critique SEESP

Réserves  
CEESP**Coûts de suivi de la maladie**

Consultations, actes biologiques et techniques nécessaires au suivi de la maladie.

Pour les consultations : fréquence de consommations en fonction des stades estimées par les deux experts. Coûts des consultations médicales estimées à partir des données de l'Open-DAMIR

Pour les examens biologiques : Liste établie à partir du PNDS et fréquence estimée par deux experts. Valorisés à partir des données Biol'AM et pourcentage des frais de dépassements intégrés.

Pour les actes techniques : Liste établie à partir du PNDS et sur avis d'experts, valorisés à partir des données CCAM.

Les coûts retenus pour le suivi de la pathologie et leur valorisation sont acceptables.

Tableau récapitulatif des coûts de suivi de la maladie (dépendants du stade).

Suivi de la maladie	Total : 470 à 680€ par an
<u>Consultations : MG et spécialistes</u> (ophtalmologue, cardiologue et neurologue)	■■■■€ à ■■■■€ par an
Biologie : Troponine, peptides natriurétiques, micro albuminurie, protéinurie et DFG	■■■€ à ■■■€ par an
Actes : ECG, Holter, électromyographie et scanner	■■€ à ■■■€ par an

**Coûts de la prise en charge symptomatique**

Traitement symptomatique : Prends uniquement en compte le traitement des douleurs neuropathiques. Les experts ont permis de déterminer les molécules les plus prescrites (Lyrica Neurontin et Tramadol), le dosage moyen utilisé ainsi que le pourcentage de patients concernés par stade.

Dispositifs médicaux : Liste établie à partir du PNDS et d'avis d'experts, valorisés à partir de la liste des produits et des prestations. Les DM prise en compte sont ceux liés aux atteintes cardiaques et neurologiques. Le pourcentage de patients concernés par stade est estimé par les experts. Le coût pour chaque stade n'a été appliqué qu'une fois par patient.

Auxiliaires médicaux : Liste établie à partir du PNDS. Honoraires et nombre de consultations calculées à partir des données de l'Open DAMIR. Fréquences et pourcentage de patients concernés établis sur avis d'experts.

Les coûts liés à la prise en charge symptomatique semblent sous-estimés au vu de l'atteinte multi-organe décrite dans l'évolution de la pathologie. Au niveau médicamenteux par exemple, le traitement de l'atteinte cardiaque (fréquente) aurait pu être pris en compte. De même, concernant les auxiliaires médicaux, des séances d'ergothérapie auraient pu être prises en compte au vu de l'impact de la pathologie sur les actes de la vie quotidienne.

## Evaluation déposée par l'industriel

## Analyse critique SEESP

Réserves  
CEESP

Tableau récapitulatif des coûts de prise en charge symptomatique (dépendants du stade).

PEC symptomatique	
Médicaments : des douleurs neuropathiques	■■■■€ à ■■■■€ par an
Dispositifs médicaux : Liés aux atteintes neurologiques et cardiologiques	■■■■€ à ■■■■■€ en one-off
PEC paramédicale : IDE et MKDE	■■■■ à ■■■■ k€ par an

**Coût des événements indésirables**

Uniquement pour les EI de grade 3-4 en lien avec le traitement. Identifications des diagnostics principaux associés à ces événements et valorisation économique via l'ENC 2015, actualisé en 2018.

Glomérulonéphrite : 2 863,35€ et Thrombopénie : 2 862,40€

**Coût des aidants (non intégré en analyse de référence)**

Hypothèse de coûts identiques aux aidants de patients atteints de SEP.

L'identification des EI et la valorisation des coûts associés sont acceptables.

## Analyse de l'incertitude

**Analyse en scénario**

- Horizon temporel (5 ans et 15 ans)
- Taux d'actualisation coûts/effets (0 %, 2 %, 6 %)
- Probabilité de transition mortalité (Delphi panel)
- Sources de données pour les utilités (ERG tafamidis et ICER)
- Taux de discontinuation (loi de Gompertz)
- Intégration du coût des aidants (Lebrun-Fresnay et al)
- Prix d'inotersen : -50 %, -30 %, -20 % et + 20 %

Description très insuffisante dans le rapport technique, tableaux de résultats des analyses de sensibilité tronqués.

Pas de réserve

**Analyses déterministes sur les paramètres**

Tous les paramètres du modèle : les bornes minimale et maximale de l'IC95% lorsque disponible, sinon une variation de  $\pm 20\%$  a été appliquée.

**Analyse probabiliste**

- Probabilité de transition inotersen stade 1 -> stade 2
- Probabilité de transition inotersen stade 2 -> stade 3
- Probabilité de transition tafamidis stade 1 -> stade 2
- Probabilité de transition tafamidis stade 1 -> stade 3
- Utilité stade 1
- Utilité stade 2
- Utilité stade 3
- Ressources consommées par stade de la maladie

Une hiérarchisation des analyses de sensibilité déterministes par rapport à l'incertitude paramétrique aurait été préférable plutôt que de tester tous les paramètres du modèle.

## 5. Annexe 3 – Présentation détaillée de l'estimation des probabilités de transition entre les états de santé du modèle de Markov pour Inotersen versus BSC

La structure du modèle proposée par l'industriel est un modèle de Markov à quatre états de santé représentant les stades de la maladie selon Coutinho *et al.* (ou stades FAP).

Dans l'essai pivot NEURO-TTR, le stade FAP de chaque patient était recueilli à l'inclusion, l'évolution entre les stades n'a cependant pas été mesurée durant la période de l'essai. L'estimation des probabilités de transition, entre les stades de la maladie, n'a pas pu être directement dérivée des données de l'essai clinique. En revanche, le score Norfolk Total QoL (TQoL) était recueilli à l'inclusion puis aux semaines 35 et 66. L'industriel a donc eu recours à un mapping des scores de TQoL en stades FAP pour estimer les probabilités de transition au cours du temps (de l'inclusion à S35 puis de S35 à S66). En effet, le mapping de correspondance entre le TQoL et les stades FAP a été validé dans une étude transversale (portugaise)<sup>9</sup>.

Sur la base de cette validation, une probabilité de transition par cycle de quatre semaines entre les stades a été estimée à partir des données individuelles de TQoL observées dans l'essai NEURO-TTR. Un score TQoL seuil a dû être déterminé pour définir la limite entre chaque stade FAP. A ce jour, en l'absence de seuils validés, l'industriel a eu recours aux seuils proposés dans l'analyse de tafamidis soumise au NICE et fondé sur le registre THAOS<sup>10</sup>.

### Méthode d'estimation des seuils à partir du registre THAOS

- Conversion de l'échelle d'invalidité de la polyneuropathie modifiée aux stades de Coutinho,
- Répartition des scores de TQoL par stade de maladie chez les patients,
- Le score TQoL seuil pour lequel le patient passe du stade N au stade N + 1 a été considéré comme le point médian entre :
  - le 90<sup>ème</sup> percentile des scores TQoL pour l'étape N
  - et le 10<sup>ème</sup> percentile de l'étape N + 1

Scores TQoL seuils, issus de l'analyse Tafamidis soumise au NICE, utilisés dans le modèle :

Stades de la maladie	Seuil de score TQoL
Stade 1	2,6
Stade 2	54
Stade 3	91
Maximum TQoL	135

<sup>9</sup> Vinik EJ, Vinik AI, Paulson JF, Merkies ISJ, Packman J, Grogan DR, et al. Norfolk QOL-DN: validation of a patient reported outcome measure in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *J Peripher Nerv Syst JPNS*. juin 2014;19(2):104-14.

<sup>10</sup> Tafamidis ERG Report\_CRDCHE September 4 2013.pdf [Internet]. Disponible sur: [https://www.york.ac.uk/media/crd/Tafamidis%20ERG%20Report\\_CRDCHE%20September%202013.pdf](https://www.york.ac.uk/media/crd/Tafamidis%20ERG%20Report_CRDCHE%20September%202013.pdf); 10. THAOS registry: available on <https://www.thaos.net>

Sur la base de ces seuils de score TQoL non validés, la répartition des patients de l'essai NEURO-TTR, entre les stades de la maladie, a été déterminée à l'inclusion, à la semaine 35 et 65. Les patients sans donnée TQoL à la semaine 35 ou 65 ont été exclus (sans proposition de méthode permettant d'imputer les données manquantes). Les probabilités de transition au-delà de 66 semaines étaient fondées sur celles dérivées des semaines 35 à 66.

### Validation croisée du mapping

A la demande du SEESP, l'industriel a réalisé une validation croisée du mapping comparant la répartition des patients en stade FAP calculée (mapping) avec la répartition observée à l'inclusion dans l'essai NEURO-TTR. L'industriel constate une hétérogénéité des scores QoL par stade aboutissant à une répartition des patients, à l'inclusion, qui ne reflète pas la répartition observée dans l'essai, avec une surestimation des stades avancés.

Stade FAP	PND à l'inclusion <sup>a</sup>	Score QoL <sup>b</sup>
Stade 1	67 %	53 %
Stade 2	33 %	42 %
Stade 3	0 %	5 %

<sup>a</sup>Effectif n=172 patients, <sup>b</sup>Effectif n=93 patients (les patients sans données de TQoL déclarées à la semaine 35 ou 65 ont été exclus)

L'industriel conclut comme suit : « *il existe une incertitude quant au mapping des score QoL en score FAP compte tenu du fait qu'aucun seuil de référence permettant de définir le passage d'un stade à un autre ne soit publié. Cette incertitude peut avoir pour conséquence une sur ou sous-estimation des probabilités de transition selon les stades de la maladie compte tenu du fait que la répartition estimée selon les scores de qualité de vie ne reflète pas de façon fidèle la répartition selon le stade observée en vie réelle.* »

### Analyse critique de la HAS

L'étude de Vinik *et al.* démontre que le score QoL permet de discriminer les patients selon leur stade FAP mais cette étude ne permet pas de déterminer un seuil à partir duquel peut-être estimé le changement de stade. Les seuils utilisés pour estimer les probabilités de transition entre les stades FAP du modèle soumis ne sont pas validés dans la population simulée dans la présente évaluation.

La validation croisée montre qu'il existe une forte incertitude quant au mapping TQoL en stade FAP, avec une surestimation des stades avancés à l'inclusion. Cette hétérogénéité peut être en lien avec les seuils utilisés et leurs méthodes d'estimation. De plus, ces scores sont issus d'un registre dont la comparabilité des caractéristiques des patients avec les caractéristiques des patients de l'essai NEURO-TTR n'a pas été évaluée.

L'incertitude constatée n'a pas été explorée par l'industriel (aucune analyse de sensibilité) alors que l'exploration de nouveaux seuils pouvait être réalisée à partir des données individuelles du score TQoL recueillies dans NEURO-TTR. *A minima*, un scénario utilisant le mapping PND/ FAP aurait pu être testé puisque le score PND était mesuré à l'inclusion et au cours du suivi de l'essai NEURO-TTR.

Compte tenu de ces différents éléments, la CEESP considère que la méthode d'estimation des probabilités de transition entre les états de santé du modèle de Markov soulève une réserve majeure.

## 6. Annexe 4 – Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire

L'analyse d'impact budgétaire présentée dans le tableau ci-dessous est issue du dépôt initial. L'industriel a répondu à une partie des questions posées dans le cadre de l'échange technique mais n'a pas mis à jour le rapport technique de l'AIB ni le fichier Excel.

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
<b>Objectif</b>		
L'objectif de l'étude est d'évaluer les conséquences budgétaires annuelles liées à l'introduction de Tegsedi (inotersen) sur le marché français dans la prise en charge des patients adultes présentant une amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR), avec des symptômes de polyneuropathie aux stades 1 et 2 de la maladie dans le panier de soins remboursables.	Conforme	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Perspective</b> : Assurance Maladie Obligatoire	Conforme	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b> : 5 ans	Conforme	Pas de réserve
<b>Taux d'actualisation</b> : pas d'actualisation.	Conforme	Pas de réserve
<b>Population d'analyse</b>		
<p>Population cible : Patients adultes atteint de hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou 2.</p> <p>La population intégrée dans le modèle repose sur des projections de la population française totale, la prévalence de la maladie et des hypothèses d'augmentation du pourcentage de patients prévalents.</p> <p><b>Prévalence</b> :</p> <p>Estimée à 7,52 patients atteints d'hATTR avec polyneuropathie par million d'habitants (Schmidt et al. et Parman et al.)</p> <p><b>Incidence</b> :</p> <p>Aucune source ne permet d'estimer l'incidence de cette pathologie dans la population générale. Pour l'estimation, prise en compte de l'amélioration du diagnostic de la maladie (avec répercussion sur le dépistage des membres de la famille par test génétique, d'après avis d'experts), de l'organisation des soins, de la publication du PNDS en mai 2017 et de l'arrivée des nouveaux traitements et par conséquent de</p>	<p>De nombreuses hypothèses ont été faites par l'industriel sur les données de prévalence et d'incidence de la pathologie.</p> <p>L'estimation de la population de patients prévalents est le paramètre impactant le plus le résultat de l'AIB d'après l'ASD.</p>	<b>Réserve importante</b>

Evaluation déposée	Analyse critique					Réserves proposées																								
<p>l'amélioration de la sensibilisation des connaissances par les laboratoires.</p> <p>Sur la base des arguments précédents, entre 2019 et 2022, l'industriel a estimé que le pourcentage de patients prévalents augmentera de <b>XX</b>% à <b>XX</b>%. A la suite de ce pic de diagnostic, une diminution à <b>XX</b>% du nombre de patients diagnostiqués est anticipée en 2023.</p> <table border="1" data-bbox="188 438 1041 775"> <thead> <tr> <th></th> <th>2019</th> <th>2020</th> <th>2021</th> <th>2022</th> <th>2023</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>% ↑ prévalence</td> <td><b>XX</b>%</td> <td><b>XX</b>%</td> <td><b>XX</b>%</td> <td><b>XX</b>%</td> <td><b>XX</b>%</td> </tr> <tr> <td>Pop incide- dente totale</td> <td><b>XXXX</b></td> <td><b>XXXX</b></td> <td><b>XXXX</b></td> <td><b>XXXX</b></td> <td><b>XXXX</b></td> </tr> <tr> <td>Pop incide- dente</td> <td><b>XXX</b></td> <td><b>XXX</b></td> <td><b>XXX</b></td> <td><b>XXX</b></td> <td><b>XX</b></td> </tr> </tbody> </table>		2019	2020	2021	2022	2023	% ↑ prévalence	<b>XX</b> %	Pop incide- dente totale	<b>XXXX</b>	<b>XXXX</b>	<b>XXXX</b>	<b>XXXX</b>	<b>XXXX</b>	Pop incide- dente	<b>XXX</b>	<b>XXX</b>	<b>XXX</b>	<b>XXX</b>	<b>XX</b>										
	2019	2020	2021	2022	2023																									
% ↑ prévalence	<b>XX</b> %	<b>XX</b> %	<b>XX</b> %	<b>XX</b> %	<b>XX</b> %																									
Pop incide- dente totale	<b>XXXX</b>	<b>XXXX</b>	<b>XXXX</b>	<b>XXXX</b>	<b>XXXX</b>																									
Pop incide- dente	<b>XXX</b>	<b>XXX</b>	<b>XXX</b>	<b>XXX</b>	<b>XX</b>																									

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
<b>Scénarios d'interventions comparés</b>		
<p>Deux scénarios sont comparés :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Sans inotersen</u> : le tafamidis, le patisiran et la prise en charge symptomatique sont disponibles ;</li> <li>- <u>Avec inotersen</u> : inotersen entre sur le marché en plus des produits disponibles</li> </ul>	<p>L'introduction de patisiran dans le scénario « sans inotersen » rend les résultats de l'AIB ininterprétables.</p> <p>Lorsque des stratégies arrivent sur le marché de manière concomitante, il est attendu qu'elles soient uniquement introduites dans le « nouveau » scénario. En effet, au moment du dépôt du présent dossier, le patisiran n'est pas prescrit dans la prise en charge actuelle, représentée dans le scénario « sans inotersen »</p> <p>Comme demandé dans l'échange technique, il était attendu, en analyse de référence :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>un scénario « SANS inotersen »</u>, correspondant à la prise en charge actuelle et ne prenant en compte ni inotersen, ni patisiran dont l'introduction sur le marché est concomitante ;</li> <li>- <u>un scénario « AVEC inotersen »</u>, prenant en compte l'arrivée concomitante sur le marché d'inotersen et de patisiran.</li> </ul> <p><u>A la suite de l'échange technique, aucune nouvelle AIB n'a été présentée.</u></p>	<p><b>Réserve majeure</b></p>
<b>Parts de marché</b>		

Evaluation déposée											Analyse critique	Réserves proposées
<b>Parts de marché pour le scénario « SANS inotersen »</b>											<p><u>Pour le stade 1</u> : l'augmentation des parts de marché du tafamidis au cours du temps (de 67 % en année 1 à 75 % en année 5) et les très faibles prises de parts de marché par les nouveaux traitements (moins de 15 % en 5 ans) ne sont pas justifiées. Pour Tafamidis, des parts de marché constantes, voire décroissantes suite à l'introduction sur le marché de patisiran et inotersen, au cours du temps étaient attendues.</p> <p><u>Parts de marché d'inotersen et patisiran</u> : l'industriel a fait l'hypothèse que deux fois plus de patients seraient traités par patisiran par rapport à inotersen. Les arguments de l'industriel en faveur d'une prise de parts de marché plus importante pour le patisiran ne prennent pas en compte le mode d'administration plus contraignant de ce dernier. Tel que demandé lors de l'échange technique, une répartition égale des parts de marché entre inotersen et patisiran était attendue pour tous les stades.</p> <p><u>Pour le stade 3</u> : l'industriel a fait l'hypothèse que 100 % des patients sont traités par BSC. En vie réelle, on pourrait s'attendre à ce que les patients traités par patisiran et inotersen en stade 1 et 2 maintiennent leur traitement en stade 3.</p> <p><b>Le choix des parts de marché retenues en analyse de référence n'est pas correctement justifié. De plus, l'incertitude sur ces parts de marché n'a pas été explorée en analyse de sensibilité.</b></p>	Réserve importante
	Année 1		Année 2		Année 3		Année 4		Année 5			
Stades	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
BSC	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%		
Tafamidis	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%		
Patisiran	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%		
<b>Parts de marché pour le scénario « AVEC inotersen »</b>												
	Année 1		Année 2		Année 3		Année 4		Année 5			
Stades	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2		
Inotersen	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%		
BSC	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%		
Tafamidis	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%		
Patisiran	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%	■%		
Pour le stade 3, 100% des patients sont traités par Best Supportive Care (BSC).												
<b>Structure du modèle</b>												
Modèle statique fondé sur le modèle de Markov de l'analyse d'efficience.											Acceptable	Pas de réserve

Evaluation déposée	Analyse critique	Réserves proposées
<b>Coûts</b>		
<p>Le périmètre des coûts prend en compte :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Le coût total du traitement (coût d'acquisition, coût d'administration et de transport si nécessaire, coût de suivi biologique si nécessaire) ;</li> <li>- Les coûts de la prise en charge des patients (consultations, suivi de la maladie et prise en charge symptomatique) ;</li> <li>- Les coûts associés aux évènements indésirables sévères (EIS).</li> </ul>	Conforme	Pas de réserve
<b>Analyse de sensibilité</b>		
<p><b>Analyse déterministes univariées</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Population : prévalence, proportion de patients V30M ;</li> <li>- Probabilités de transition ;</li> <li>- Coûts de traitement : acquisition, administration, transport.</li> </ul> <p>Une variation arbitraire de plus ou moins 20% est appliquée aux paramètres (faute de données disponibles), à l'exception des probabilités de transition pour lesquelles les intervalles de confiance ont été pris en compte.</p> <p>Le diagramme de Tornado de ces analyses est présenté dans le rapport</p>	L'impact d'une variation de la répartition des parts de marché sur l'IB n'a pas été exploré.	Pas de réserve

## 7. Annexe 5 – 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.

### Evaluation médico-économique d'inotersen dans le traitement de l'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2

#### PARTIE I

##### *Concernant le modèle d'efficience*

1. Population d'analyse et population simulée :
  - a. Concernant la population d'analyse, le choix des sous-groupes selon la mutation V30M n'est pas acceptable en l'absence de démonstration d'efficacité différente d'inotersen selon cette mutation dans l'essai NEURO-TTR. L'analyse de référence doit porter sur la population totale de l'essai sans stratifier sur la mutation.
  - b. Il est attendu que la population simulée soit cohérente avec la population de l'indication, i.e. des patients de stade 1 et 2 (aucun patient ne doit entrer dans le modèle en stade 3). Par ailleurs, les caractéristiques des patients de l'essai NEURO-TTR doivent être mobilisées.
2. Une analyse coût-efficacité doit systématiquement accompagner l'analyse coût-utilité, tel que mentionné dans le guide HAS.

##### *Concernant l'analyse d'impact budgétaire*

3. L'analyse de référence soumise intégrant le patisiran dans le scénario sans inotersen n'est pas valide et rend les résultats ininterprétables. Il est attendu en analyse de référence :
  - un scénario « SANS inotersen », correspondant à la prise en charge actuelle et ne prenant en compte ni inotersen, ni patisiran dont l'introduction sur le marché est concomitante ;
  - un scénario « AVEC inotersen », prenant en compte l'arrivée concomitante sur le marché d'inotersen et de patisiran.

Si une nouvelle analyse médico-économique tenant compte de ces éléments peut être proposée auprès de la CEESP, la liste des questions faisant l'objet de la Partie II devra également être prise en considération. Dans ce cas seulement, l'envoi d'une version du rapport technique et du modèle Excel mis à jour est indispensable.

Dans le cas contraire, il est inutile de répondre aux questions de la Partie II.

## PARTIE II

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées, l'ensemble des analyses de sensibilité mises à jour doit être fourni. Les rapports techniques mis à jour suite à l'échange technique doivent être fournis, en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que les modèles Excel associés.

**De façon générale, le recours à des avis d'expert doit préciser :**

- **L'identité des experts sollicités ;**
- **Les données documentées ;**
- **Les critères de sélection des experts ;**
- **Le nombre d'experts sollicités et nombre d'experts ayant répondu ;**
- **La déclaration de liens d'intérêts potentiels ;**
- **La méthode de recueil de leur avis ;**
- **Les questions posées et réponses apportées.**

### *Concernant le modèle d'efficacité*

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
<b>PARTIE I</b>		
Population d'analyse et simulée	En fonction de la réponse à la partie I	Q1
Type d'analyse	Compléter l'ACU par une ACE	Q2
<b>PARTIE II</b>		
Horizon temporel : 10 ans	20 ans	Q4
Arrêt de traitement - Application d'un taux constant - Hypothèse d'arrêt inotersen en stade 3	- Utiliser les courbes de KM de la TTD observée dans NEURO-TTR - Ne pas faire l'hypothèse d'arrêt d'inotersen si transition stade 3	Q15
Taux de mortalité indépendant du stade	Taux de mortalité dépendant du stade	Q16
Utilités selon les stades et le statut mutationnel	Utilités selon les stades uniquement	Q18
Pas de désutilités liées aux EI	Prise en compte des désutilités liées aux EI	Q21

## Choix structurants

### Horizon temporel

4. Au regard des données épidémiologiques disponibles, il est attendu un horizon temporel de 20 ans en analyse de référence.

### Population d'analyse

5. Pouvez-vous confirmer que la population d'analyse est restreinte aux stades 1 et 2 et préciser l'objectif de l'analyse en conséquence ?
6. Pouvez-vous référencer les études permettant d'attester que les caractéristiques des patients de l'essai NEURO-TTR sont comparables aux patients français (cf. section 5.4, *identification de la population* d'analyse page 72 du rapport technique) ?

### Comparateurs

7. **Pouvez-vous décrire les traitements prescrits dans le bras placebo de l'essai clinique NEURO-TTR, correspondant au comparateur « traitement symptomatique » dans le modèle, et les comparer à la pratique française ?**
8. Des données descriptives des traitements utilisés dans la pratique française pour traiter la population cible d'inotersen sont attendues pour justifier le choix des comparateurs retenus dans le modèle.
9. **La justification d'exclure le patisiran des comparateurs dans le modèle est discutable. Considérant que les indications sont les mêmes pour patisiran et inotersen, et les données de l'essai clinique APOLLO étant publiées, il est attendu a minima, un scénario intégrant patisiran dans les comparateurs du modèle sur la base d'une comparaison indirecte.**

## Modélisation

### Modèle

10. **L'ICER a publié en août 2018 un rapport évaluant inotersen dans la même indication en faisant des choix de modélisation différents. Il est attendu une analyse comparant les deux analyses économiques en termes de choix structurants, modélisation, données d'utilité et résultats. Il est également attendu que les différences observées soient explorées et expliquées le cas échéant.**
11. Pouvez-vous notamment discuter/ justifier le fait de ne pas inclure l'insuffisance cardiaque dans la structure du modèle ?
12. Pouvez-vous discuter l'irréversibilité de la transition entre le stade 1 et le stade 2, d'autant plus que les états sont définis selon les scores de mesure de la qualité de vie qui pourrait se transcrire par une amélioration de l'état de patient ?

### Méthode d'estimation des probabilités de transition

13. **Pouvez-vous détailler la méthode de calcul des probabilités de la nouvelle analyse de référence soumise sur l'ensemble de la population (en supprimant les sous-groupes selon la mutation) ?**
14. **Pouvez-vous explorer l'incertitude liée au mapping des scores de QoL en stades FAP de la maladie qui sont les états de santé utilisés dans le modèle de Markov ? Une validation croisée entre la répartition des patients selon les stades PND à l'inclusion dans NEURO-TTR et la répartition des patients dans les stades FAP pourrait être proposée.**
15. **Arrêts de traitement :**
  - a. **Il est attendu que la durée de traitement soit dérivée des courbes de Kaplan-Meier TTD de l'essai NEURO-TTR que ce soit pour l'inotersen ou le bras BSC. Une justification de la fonction paramétrique choisie pour extrapoler les données sur l'horizon temporel doit être fournie sur la base des recommandations en vigueur. De plus, il est attendu qu'une fonction alternative soit testée en analyse de sensibilité.**
  - b. **Il est attendu que l'hypothèse d'arrêt de traitement par inotersen pour les patients évoluant vers le stade 3 ne soit pas retenue en analyse de référence (elle peut être testée en analyse en scénario).**
16. **Estimation des taux de mortalité :**
  - a. **Les taux de mortalité doivent être dépendants du stade la pathologie.**
  - b. **Pourquoi ne pas avoir estimé et appliqué un sur-risque de mortalité spécifique par stade par rapport à la mortalité de la population générale par âge et sexe ?**

### Evénements indésirables

17. **Pouvez-vous présenter un tableau rapportant le détail des événements indésirables de grade  $\geq 3$  liés au traitement dans chaque classe-organe ? Le tableau 20 (RT p.61) ne permet pas de valider les EI retenus dans le modèle, soit les thrombocytopenies et les glomérulonéphrites.**

### Données d'utilités

18. **Il est attendu que les données d'utilité issues de l'étude Stewart et al. soient appliquées par stade de la maladie sans tenir compte du statut mutationnel des patients.**
19. **Pouvez-vous discuter l'impact attendu de la valorisation des scores d'utilité en utilisant l'échelle d'évaluation brésilienne et non la matrice française ?**
20. **Approches alternatives pour valoriser les données d'utilité :**
  - a. **Sur la base du score SF-36 issu de l'étude NEURO-TTR :**
    - i. **Pouvez-vous détailler le recueil des données QoL via le questionnaire SF-36 (effectif de patients à chaque évaluation du questionnaire, fréquence d'évaluation, etc.) ?**
    - ii. **Pouvez-vous expliquer pourquoi vous n'avez pas exploré l'approche de transposer les données du questionnaire SF-36 en score EQ-5D via un *mapping* ? Sauf justification, un scénario utilisant cette approche est attendu.**
  - b. **Sur la base du questionnaire Norfolk QoL-DN issu de l'étude NEURO-TTR :**

- i. Pouvez-vous détailler le recueil des données QoL *via* le questionnaire Norfolk QoL-DN (effectif de patients à chaque évaluation du questionnaire, fréquence d'évaluation, etc.) ?
  - ii. Pouvez-vous expliquer pourquoi vous n'avez pas exploré l'approche de transposer les données du score TQoL en score EQ-5D, comme cela a été fait dans la soumission NICE de Tafamidis ? Sauf justification, un scénario utilisant cette approche est attendu.
21. Il est attendu, en analyse de référence, que vous appliquiez des scores de désutilités liées aux événements indésirables, sauf justification.

### **Données de coûts**

22. Pouvez-vous détailler le mode de recueil des avis d'experts et fournir les réponses des deux experts au guide d'entretien ?
23. Au-delà des douleurs neuropathiques, pouvez-vous expliquer pourquoi les avis d'experts n'ont pas permis de renseigner la prise en charge symptomatique des atteintes oculaires, de l'hypotension orthostatique, des troubles génito-urinaires et des troubles digestifs ?

### **Analyse complémentaire versus tafamidis**

- 24. Pouvez-vous documenter l'utilisation de tafamidis en pratique courante dans la population éligible à inotersen (% de patients traités hors AMM) ?**
- 25. Pouvez-vous discuter la validité de la comparaison indirecte pour comparer inotersen au tafamidis compte tenu des essais retenus (schéma d'étude, profil des patients, critères de jugement, suivi etc.) ?**

### **Validation du modèle**

26. Il est attendu que la validation du modèle soit revue suite à l'ensemble des modifications demandées dans le cadre de cet échange technique.

### **Concernant l'analyse d'impact budgétaire**

**Il est attendu que les modifications réalisées sur le modèle d'efficience suite à l'échange technique soient également prises en compte dans l'analyse d'impact budgétaire.**

### **Population**

27. Il est attendu que les hypothèses de calcul de la population cible et de la population rejointe soient davantage expliquées et justifiées, notamment l'évolution de la prévalence au cours du temps.
28. Des incohérences sont retrouvées dans le rapport technique de l'AIB (RT p.58-59, pour l'estimation de la population prise en charge par l'AMO sur 5 ans (5016 vs 4376 patients). Il est attendu que ces données soient corrigées.

### **Parts de marché**

29. **Les hypothèses retenues pour estimer les parts de marché sont critiquables. Sauf éléments de justification documentés, il est attendu en analyse de référence :**
  - a. **une répartition égale des parts de marché entre inotersen et patisiran pour tous les stades ;**
  - b. **des parts de marché plus importantes pour inotersen et patisiran pour les patients en stade 1 ;**
  - c. **des parts de marché pour tafamidis constantes dans le temps, voire décroissantes suite à l'introduction de patisiran et inotersen sur le marché.**
30. Comme dans le modèle d'efficience, il est attendu que l'hypothèse d'arrêt de traitement par inotersen et patisiran pour les patients évoluant vers le stade 3 ne soit pas retenue en analyse de référence (elle peut être testée en analyse en scénario).

### **Coûts**

31. **Il est attendu que les coûts d'acquisition pour inotersen et patisiran soient appliqués dès le début de la modélisation de l'AIB (et non à compter de novembre 2019).**
32. Concernant les dispositifs médicaux liés à l'atteinte neurologique (RT p.40), un tableau est mentionné dans le texte mais n'est pas présent dans le rapport. Pouvez-vous fournir ce tableau ?
33. Concernant les dispositifs médicaux liés à l'atteinte cardiaque (RT p.40), des informations contradictoires figurent dans l'AIB (RT p.17 perspective AMO et p.40 perspective collective). Pouvez-vous préciser comment le séjour pour la pose d'un stimulateur cardiaque a été valorisé ?

### **Analyse de sensibilité**

34. Il est attendu que les paramètres suivants soient testés en analyse de sensibilité :
  - a. Pourcentage d'augmentation de la prévalence,
  - b. Parts de marché,
  - c. Fréquences de renouvellement des DM (RT p.47, tableau 26).

## 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](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf)

~



HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)