



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

TAKHZYRO[®] (lanadelumab)
Shire France

Date de validation par la CEESP : 15 octobre 2019

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	6
1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire	7
1.4. Conclusion de la commission	7
1.5. Données complémentaires attendues	7
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	10
3.1. Contexte administratif	10
3.2. Contexte clinique	11
3.3. Essais cliniques en cours	11
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience	12
5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience	17
5.1. Objectif de l'étude d'efficience	17
5.2. Choix structurants	17
5.2.1. L'analyse économique et le choix du critère de résultat	17
5.2.2. La perspective	17
5.2.3. L'horizon temporel et l'actualisation	18
5.2.4. La population d'analyse	18
5.2.5. Les stratégies comparées	19
5.3. Modélisation	21
5.3.1. Population simulée	21
5.3.2. Structure du modèle	22
5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	24
5.3.4. Estimation des probabilités de transition vers l'état décès	25
5.3.5. Estimation du nombre de crises par cycle	26
5.4. Mesure et valorisation des états de santé	33
5.4.1. Sources de données	33
5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité	34
5.5. Mesure et valorisation des coûts	36
5.5.1. Coûts pris en compte	36
5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts	37
5.6. Validation	38
5.7. Résultats de l'analyse de référence	41
5.7.1. Résultats	41
5.7.2. Analyse de l'incertitude	45
5.8. Analyse en scénario comparant le Takhzyro® au placebo à partir des données de l'essai HELP 03	51
5.8.1. Résultats	51
5.8.2. Analyse de l'incertitude	51
5.9. Discussion et conclusion	54
5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats	54
5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS	54

6.	Annexe 4 – analyses complémentaires	56
7.	Annexe 5 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	57
7.1.	Objectif de l'analyse proposée	57
7.2.	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	57
7.3.	Méthode et hypothèses	59
7.4.	Mesure et valorisation des coûts.....	60
7.5.	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	61
7.6.	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	63
8.	Annexe 6 – Echanges avec l'industriel	64
	Documents support de l'analyse critique	69
	Liste des tableaux.....	70
	Liste des figures.....	70
	Bibliographie	72

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

L'évaluation, présentée par le laboratoire Shire France, soutient une demande de première inscription de Takhzyro® (lanadelumab) sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la prévention systématique des crises chez les enfants de plus de 12 ans, les adolescents et les adultes, présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-œdèmes héréditaires (AOH) de type I et II, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de première ligne ou pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.

L'industriel revendique un service médical rendu important, une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) et un RDCR de 1,36 million d'euros/QALY versus Cinryze® (inhibiteur de la C1 estérase humaine).

Le chiffre d'affaires annuel prévisionnel toutes indications confondues en 2^e année de commercialisation a été estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC.

Dans le cadre de ce dossier, une contribution de l'association française AMSAO a été transmise à la HAS. Les informations transmises résultent essentiellement des contacts de l'association avec les médecins spécialistes qui prescrivent Takhzyro®. L'association met en avant le caractère invalidant de la maladie pour certains patients, et son caractère anxiogène en raison de sa grande variabilité d'un patient à l'autre et de l'imprévisibilité des crises. Elle précise que la perspective de l'élimination des crises pour certains patients se traduirait par « une très forte amélioration de la qualité de vie, [des] patients se traitant en totale autonomie, [et la] suppression de l'anxiété qu'une crise peut survenir d'un moment à l'autre ».

1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif est d'analyser l'efficience de Takhzyro® chez les patients atteints d'AOH de type I et II, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de 1^{re} ligne, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée, en considérant les options thérapeutiques de Cinryze® et l'absence de traitement prophylactique.

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat présentée soulève 6 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- la durée de simulation, trop longue au regard de l'incertitude générée par l'extrapolation et par l'hypothèse de surmortalité associée aux crises ;
- le recours à une approche de modélisation par les risques proportionnels, sans justification de l'hypothèse de proportionnalité des risques ;
- l'hypothèse de surmortalité associée aux crises, qui n'est pas corroborée de manière robuste, avec une estimation incertaine du taux de surmortalité et dont l'impact sur le RDCR est important ;
- l'hétérogénéité des méthodes retenues pour estimer le nombre de crises par cycle, associé à Takhzyro® (extrapolation des données observées) et à Cinryze® (application d'un risque relatif versus placebo), sans analyse de sensibilité ;
- les données cliniques disponibles pour le comparateur actif, insuffisantes pour évaluer un différentiel d'effet robuste (1 seul essai avec 22 patients, hétérogénéité importante avec l'essai HELP03) ;

- l'hypothèse d'un impact de la fréquence des crises sur l'utilité hors crise, qui n'est pas corroborée de manière robuste avec une estimation de la désutilité associée incertaine, et dont l'impact sur le RDCR est important.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Le RDCR de Takhzyro® dans la prise en charge de la prévention des crises AOH est de 1,36 million d'euros par QALY gagné versus Cinryze®. Considérant les données disponibles, Takhzyro® maximise le bénéfice net monétaire dans 80% des cas pour une disposition à payer de 1,75 million d'euros.

Cette estimation est soumise à une incertitude extrêmement importante associée à la mesure de l'efficacité relative de Takhzyro® et de Cinryze® versus placebo et des nombreuses hypothèses qui ont dû être formulées.

En particulier, deux hypothèses ont un impact déterminant sur l'évaluation produite par l'industriel : d'une part, Takhzyro® réduirait la surmortalité liée aux crises et, d'autre part, il améliorerait la qualité de vie hors crise en réduisant le nombre et la sévérité des crises. A ce jour, ces hypothèses ne sont pas corroborées par des données probantes et les méthodes supplétives proposées pour estimer un effet quantitatif de Takhzyro® sur la mortalité et sur la qualité de vie génèrent un niveau d'incertitude extrêmement important.

Des scénarios simulant l'absence de ces hypothèses permettent de mesurer leur impact sur les résultats du modèle.

- L'absence de surmortalité liée aux crises se traduit par un RDCR de 2,5 millions €/QALY.
- L'absence d'impact des crises sur la qualité de vie hors crise se traduit par un RDCR de 2,31 millions €/QALY
- L'effet cumulé de ces hypothèses est très important puisque leur suppression, indépendamment de leur crédibilité clinique, se traduit par un RDCR de 10,13 millions €/QALY.

Ainsi, la transposabilité des résultats en conditions réelles d'utilisation dépendra de la confirmation, d'une part, de l'extrapolation des résultats de l'essai clinique à long terme sur le nombre et la sévérité des crises d'AOH et, d'autre part, de leur concrétisation, en termes de gain de mortalité et de qualité de vie dans la population française qui sera effectivement traitée. En l'état des connaissances, le RDCR estimé par l'industriel doit être interprété avec précaution.

Enfin, il est observé qu'une réduction du prix de Takhzyro® engendre une diminution du même ordre de grandeur du RDCR.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 31 décembre 2015 conclu entre le CEPS et le Leem, lorsque le CA prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel.

Dans le cadre de ce dossier, l'industriel a présenté une analyse d'impact budgétaire à la suite de l'échange technique à la demande de la HAS, compte tenu de l'incertitude portant sur l'estimation de la population cible.

1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de Takhzyro® est simple, tout en permettant une approximation acceptable de l'impact budgétaire moyen.

Il est noté une erreur de calcul dans l'estimation des parts de marché, qui conduit à une sous-estimation de 3,3% de l'impact budgétaire.

1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'introduction de Takhzyro® dans le panier de soins, au prix revendiqué, double le coût total annuel de prise en charge de la population cible pour l'assurance maladie.

Le coût total annuel moyen de prise en charge d'une population prévalente de 275 patients passe de [REDACTED] d'euros à [REDACTED] d'euros.

L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans est estimé à [REDACTED] d'euros

Ce résultat est en partie expliqué par le passage sous traitement prophylactique de 2^e ligne de patients qui n'en bénéficiaient pas, alors qu'ils étaient éligibles (patients en 1^{re} ligne de traitement prophylactique ou patients à la demande). L'impact budgétaire associé à ces patients est probablement surestimé, dans la mesure où aucun coût de traitement prophylactique de 1^{re} ligne n'est considéré.

1.4. Conclusion de la commission

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

- Takhzyro® est sur la frontière d'efficience, avec un RDCR estimé à 1,36 million d'euros ;
- l'estimation du RDCR repose sur des hypothèses argumentées, mais les connaissances disponibles à ce jour ne permettent pas de les corroborer avec un degré de certitude acceptable ;
- le RDCR estimé est à interpréter avec précaution compte tenu des hypothèses faites sur la mortalité et la qualité de vie. En l'absence de ces effets, indépendamment de la crédibilité clinique de cette hypothèse, le RDCR est estimé à 10,13 millions d'euros ;
- l'introduction de Takhzyro® dans le panier de soins, au prix revendiqué, double le coût total annuel de prise en charge de la population cible pour l'assurance maladie. L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans est estimé à [REDACTED] d'euros.

La CEEESP souligne qu'être sur la frontière d'efficience ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR. Ce type de dossier illustre à nouveau l'importance d'établir une disposition à payer de la collectivité pour un gain en santé en France.

Au vu des éléments présentés, une baisse significative du prix de Takhzyro® par rapport au prix revendiqué est nécessaire.

La CEEESP rappelle que la demande de remboursement porte sur une population plus restreinte que celle de l'AMM.

1.5. Données complémentaires attendues

Des données de vie réelle sont attendues pour valider l'estimation par le modèle du nombre et de la sévérité des crises sous Takhzyro®.

Des études sont également attendues afin de corroborer, en conditions réelles d'utilisation, les deux hypothèses qui génèrent la plus forte incertitude, à savoir la surmortalité liée aux crises d'AOH et l'impact du nombre et de la sévérité des crises sur la qualité de vie. Des données sur les conditions réelles d'ajustement des doses (délai avant ajustement et pourcentage de patients concernés) sont nécessaires.

A titre informatif, il est noté que dans le cadre de la période post-ATU, un protocole d'étude observationnelle (SERENITI) est en cours de préparation, afin de recueillir prospectivement des données d'efficacité et de tolérance en condition réelle de traitement et de suivi des patients en France, dont les principaux objectifs sont :

- évaluer l'efficacité de Takhzyro® sur la survenue de crises d'AOH ;

- décrire l'utilisation de Takhzyro® (incluant la description de la population rejointe, les schémas d'ajustement des doses), le taux de rétention du traitement, l'efficacité de Takhzyro®, sur des mesures cliniques complémentaires et des échelles de qualité de vie ;
- évaluer la tolérance de Takhzyro® ainsi que l'utilisation des ressources de soins.

Le rapport final est attendu pour fin 2021.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

Tableau : synthèse des réserves sur l'étude d'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Durée de simulation trop longue au regard de l'incertitude générée par l'extrapolation et par l'hypothèse de surmortalité associée aux crises.		+	
Approche de modélisation par les risques proportionnels sans justification de l'hypothèse de proportionnalité des risques.		+	
Hypothèse de surmortalité associée aux crises non corroborée de manière robuste, et estimation incertaine du taux de surmortalité (impact important sur le RDCR).		+	
Hétérogénéité des méthodes retenues pour estimer le nombre de crise par cycle, dans les bras Takhzyro® (extrapolation des données observées) et Cinryze® (application d'un RR vs placebo), sans analyse de sensibilité.		+	
Données cliniques disponibles pour le comparateur actif, insuffisantes pour évaluer un différentiel d'effet robuste (1 seul essai avec 22 patients, hétérogénéité importante avec l'essai HELP03).		+	
Estimation de l'efficacité du bras « absence de traitement de fond actif » à partir des données du bras placebo de l'essai HELP03 (inclusion d'un effet placebo conservateur).	-		
Validation interne insuffisante	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Source de données retenue pour l'estimation des utilités : étude suédoise rétrospective, avec peu d'observations et description incomplète.	-		
Cohérence de la définition des niveaux de sévérité entre l'essai HELP03 (utilisé pour estimer la répartition) et l'étude Norvégienne (utilisée pour estimer les scores d'utilité) non pas discutée.	-		
Hypothèse d'un impact de la fréquence des crises sur l'utilité hors crise non corroborée de manière robuste, et estimation incertaine (impact important sur le RDCR).		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence de certaines analyses de sensibilité	-		

Tableau : synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Une analyse d'impact budgétaire n'étant pas requise dans ce dossier, les critiques méthodologiques identifiées ne donnent pas lieu à des réserves formelles.

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	Takhzyro® (lanadelumab) 300 mg <i>solution injectable en sous-cutané toutes les 2 à 4 semaines.</i>
Laboratoire	Shire France
Domaine thérapeutique	Angio-œdème héréditaire
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 22/11/2018 Prévention des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus.
Indication demandée au remboursement	En prévention systématique des crises d'angio-œdème chez les enfants de plus de 12 ans, adolescents et adultes, présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-œdème héréditaire (AOH) de type I et II, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de premières lignes, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	II
Statut particulier	Médicament orphelin, opinion positive du COMP le 09/11/2018, validée dans la décision d'AMM du 22/11/18
ATU	ATU de cohorte depuis le 29/08/2018 et amendé le 21 septembre 2018 (50 patients inclus). Indication : prévention de routine des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) de type I et II chez les patients âgés de 12 ans et plus, lorsque les traitements indiqués dans la prévention de routine sont inefficaces ou indisponibles.
Prix revendiqué	Prix pour une dose de 300 mg : ████████ TTC Coût de traitement annuel équivalent : ████████ € TTC
Estimations (industriel) - Population cible - Dépense moyenne/patient - Montants remboursables - CA annuel	Population cible : 250 à 300 patients. Dépense moyenne : ████████ € par an Montants remboursables : ████████ par an (à 5 ans) CA : ████████ d'euros par an après 2 ans de commercialisation pleine
Prise en charge à l'étranger	Allemagne : ████████ € par flacon, prise en charge à 100%

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ATU : autorisation temporaires d'utilisation ; CA : chiffre d'affaires ; HT : hors taxe ; SMR : service médical rendu ; TTC : toutes taxes comprises

3.2. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du Takhzyro® est le lanadelumab, anticorps monoclonal de type IgG1 (médicament non dérivé du sang). Le lanadelumab inhibe la voie kallikréine-kinine responsable de la libération de bradykinine (peptide aux propriétés vasodilatatrices augmentant la perméabilité vasculaire responsable des œdèmes).
Pathologie Concernée	L'angio-œdème héréditaire (AOH) est une maladie génétique rare caractérisée par la survenue d'œdèmes sous-cutanés ou sous-muqueux imprévisibles, transitoires (48 à 72 heures) et récidivants, responsables d'un gonflement localisé ou de douleur. Les complications les plus sévères sont liées aux localisations digestives (douleurs importantes) et laryngées (risque de décès). Une crise est dite sévère si elle touche le visage et les voies aériennes supérieures. Une crise abdominale est dite sévère si la douleur est $\geq 5/10$. L'AOH est liée à une mutation empêchant la production de la protéine C1-INH (type I) ou entraînant la production d'une protéine C1-INH non fonctionnelle (type II). Les types I et II ne se différencient pas sur le plan clinique. Le type III n'est pas dû à un déficit en C1-INH.
Prise en charge Thérapeutique	Prise en charge : gestion des crises à la demande et traitement prophylactique (Bouillet, Lehmann et Gompel 2015) (HAS 2015) (Maurier 2018). Prophylaxie de court terme si intervention dentaire (pour tous les patients). Prophylaxie de long terme si ≥ 1 crise grave /mois, des gênes > 5 jours/mois, des antécédents de crise laryngée et l'absence de traitement spécifique d'urgence à proximité. 1^{re} intention chez la femme : macroprogestatif, acide tranexamique (hors AMM) 1^{re} intention chez l'homme : danazol, acide tranexamique (hors AMM) Enfant : danazol non recommandé avant 12 ans. 2nde intention (intolérance, échec) : Cinryze®, concentré de C1-INH en intraveineuse lente (traitement lourd). En période de tension d'approvisionnement de Cinryze®, prescription hors AMM de Berinert® et Ruconest® (C1-INH en IV, AMM dans les traitements de crise). 3^e intention : retour au traitement à la demande.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	En prophylaxie de long terme (crises sévères et récidivantes) en 2nde intention en cas d'intolérance ou de contrôle insuffisant par les traitements prophylactiques de 1^{re} intention, ou chez les patients pour lesquels le traitement à la demande s'avère inadapté. Le laboratoire positionne son produit en alternative aux C1-INH

3.3. Essais cliniques en cours

L'industriel déclare mener des études susceptibles de donner lieu à une demande d'extension d'indication/de nouvelle indication/de nouvelle population dans les prochaines années :

- Essai d'évaluation d'un nouveau stylo injecteur (FPI Q3 2019)
- Essai clinique randomisé contrôlé pour la population des AOH avec C1-INH normal (FPI Q4 2019 – rapport 2022)
- Essai de phase III, mené en ouvert, chez les enfants de 2 à 12 ans (HELP-07, début 2019).

Un plan d'investigation pédiatrique a été déposé à l'EMA (finalisation prévue en 2020), incluant 3 études cliniques (HELP-03 et HELP-04 chez les 12-17 ans et HELP-07 chez les 02-12 ans) et 2 études de modélisation chez les 2-18 ans.

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

Contexte : demande d'inscription du lanadelumab (Takhzyro®) sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréés à l'usage des collectivités et divers services publics chez les patients atteints d'angioedème héréditaire (AOH) de type I et II, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de première ligne, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée, en considérant toutes les options thérapeutiques composées de C1-INH. L'industriel revendique un SMR Important et une ASMR II.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Analyser l'efficience du Takhzyro® chez les patients atteints d'AOH de type I et II, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de 1 ^{re} ligne, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée, en considérant toutes les options thérapeutiques composées de C1-INH.	Choix cohérent avec la demande de remboursement, plus restrictive que l'AMM obtenue. Les résultats de l'évaluation de l'efficience de Takhzyro® correspondent à des patients souffrant de crises sévères.
Choix structurants	
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme
Perspective : financeurs des soins (Assurance maladie et patients)	Perspective restreinte acceptable dans le cadre de ce dossier
Horizon temporel : vie entière	Cohérent avec le caractère chronique de la pathologie, mais non justifié au regard de l'incertitude sur l'extrapolation et sur l'hypothèse de surmortalité liée aux crises d'AOH.
Actualisation : 4% jusqu'à 30 ans, puis 2%	Conforme
Analyse de sensibilité testant la relation entre le taux d'actualisation et le RDCR	
Population d'analyse : patients de 12 ans et plus présentant des crises sévères et récidivantes d'AOH de type I et II, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de 1 ^{re} ligne, ou pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.	Conforme à la demande de remboursement Absence de sous-population justifiée.
Sous-populations d'analyse : aucune	
Options comparées	
Intervention : Takhzyro® (lanadelumab)	Conforme Choix justifié d'exclure les autres C1-INH (hors AMM), ainsi que les autres produits commercialisés à l'étranger ou en cours de développement. Le comparateur « absence de traitement prophylactique » correspond en fait au bras placebo de l'essai HELP03, caractérisé par un effet placebo très important.
Comparateurs : Cinryze® (C1-INH), absence de traitement de fond.	
Analyse de sensibilité testant l'inclusion des options Berinert® et Ruconest®	
Modélisation	
Population simulée : La population simulée correspond aux patients inclus dans l'essai HELP-03, à l'exclusion de l'âge à l'entrée du modèle et du sexe issus d'une étude épidémiologique française (Bouillet, Launay et Fain 2013), et du poids (INSEE 2007).	Pas de patients français dans l'essai. Représentativité acceptable eu égard aux données françaises disponibles.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Modèle : Modèle de type Markov non-homogène (modification des probabilités d'occurrence d'événements au cours des cycles dans 1 état). Etats du modèle : Prophylaxie et décès Evènements intercurrents <i>Crises</i> : application d'un nombre de jours de crises par cycle dans l'état prophylaxie (fréq x durée), répartis par niveau de sévérité. - La fréquence dépend du traitement reçu - Le nombre de crises à l'entrée dans le modèle est estimé à 36,15 par an (HELP 03) - La durée moyenne d'une crise est identique pour les deux traitements actifs (1,53 jour). Elle est de 2,13 jours sous placebo. - La répartition des crises selon leur niveau de sévérité est supposée identique pour les deux traitements actifs. La répartition de la sévérité est spécifique au bras placebo (HELP03). <i>Effets indésirables</i> : Non modélisé. <i>Arrêts de traitement</i> : Aucun arrêt de traitement n'est modélisé. Takhzyro® : Modélisation d'une réduction de dose pour 70% des patient après 12 mois, de 300 mg toutes les 2 semaines à 300mg toutes les 4 semaines (maintien du régime pour les 30% restant). <i>Analyse de sensibilité sur le délai avant réduction et sur le pourcentage de patients concernés.</i>	Cohérent avec la pathologie Crises dans l'état prophylaxie : - L'hypothèse d'un impact des traitements prophylactiques versus placebo sur la durée des crises et la répartition par niveau de sévérité est acceptable selon les données de l'essai HELP03. Compte tenu des données disponibles, l'absence de prise en compte des EI n'est pas attendue être favorable au produit évalué. L'hypothèse d'un espacement de doses pour 70% des patients à 12 mois est argumentée. Elle génère une incertitude importante et ne peut être validée par des données de vie réelle.. L'impact du taux retenu est important sur le RDRC (+16% si taux réduit à 60%).
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 60 ans Cycles : 28 jours <i>Analyse de sensibilité testant la relation entre durée de simulation et RDCR</i> Hypothèses d'extrapolation Takhzyro® et placebo : Les coefficients des régressions de poisson, paramétrés sur les 6 premiers cycles sont extrapolables dans le temps ce qui induit que l'impact du nombre de crises à la baseline et du nombre de crises au cycle antérieur sont constants dans le temps. C1-INH (Cinryze®) : Efficacité comparative vs placebo constante dans le temps. Utilité décroissante dans le temps avec l'âge (avec une désutilité appliquée tous les 10 ans) Coûts constants dans le temps	Durée de simulation cohérente avec l'horizon temporel retenu. Cependant, cette durée de simulation n'est pas adaptée à l'incertitude forte introduite dans le modèle par la quantification d'une réduction de la mortalité liée aux crises d'AOH. Choix d'un modèle de régression repose implicitement sur une hypothèse de coefficients constants dans le temps. L'hypothèse à long terme ne peut être validée. Hypothèse de RR (Cinryze® vs placebo) constant dans le temps non justifiée.

Evaluation déposée par l'industriel**Estimation des probabilités de transition**

Transition vers l'état décès : mortalité en population générale par sexe et par âge (INSEE) et introduction d'une surmortalité liée aux crises d'AOH (3 décès sur 1177 hospitalisations pour crise d'AOH dans les bases de données du PMSI-MCO entre 2009 et 2017).

Le taux de mortalité liée à une crise d'AOH hospitalisée est de 0,25%.

Analyse de sensibilité testant l'absence de surmortalité liée aux crises.

Estimation des probabilités d'événements intercurrentsSources de donnéesEssai HELP 03

Essai de phase III, randomisé, multicentrique et international (46 sites sur 6 pays), en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlé versus placebo.

159 patients sélectionnés, 126 randomisés en 2 : 1 avec un traitement sur 26 semaines (113 patients) :

- Takhzyro® 300 mg/2 semaines,
- Takhzyro® 300 mg/4 semaines,
- Takhzyro® 150 mg/4 semaines (non présenté ici),
- placebo toutes les 2 semaines.

Résultats : % réduction taux mensuel de crises versus placebo

Takhzyro® toutes les 4 semaines : -73,271% [IC_{95%} (-82,379 ; -59,456)]

Takhzyro® toutes les 2 semaines -86,921% [IC_{95%} (-92,828 ; -76,150)]

Méta-analyse en réseau

Réalisée en incluant 3 essais : HELP03, CHANGE, COMPACT. Un modèle bayésien avec algorithme MCMC a été mis en œuvre. La méthode repose sur l'hypothèse de proportionnalité des risques et un modèle à effet fixe.

Méthode pour estimer l'efficacité des traitements sur la survenue de crises

Takhzyro® et placebo : nombre moyen de crises par cycle estimé via une régression de Poisson à 2 variables explicatives (nombre de crises dans les 4 semaines précédant l'inclusion et nombre de crises au cours du cycle précédant). Ce choix repose sur le rejet de l'hypothèse de sur-dispersion des données.

Une approche de rééchantillonnage sur les individus a été appliquée (bootstrap sur 1000 itérations)

C1-INH (Cynryze®) : application du RR vs placebo issu de la MAR (0,4917) au modèle de régression de poisson du placebo.

Analyse de sensibilité avec d'autres méthodes (naïve et données ajustées)

Méthode pour estimer la durée des crises :

- placebo : moyenne pondérée sur les effectifs des durées observées

Analyse critique SEESP

A ce jour, aucune donnée ne permet d'évaluer les conséquences à long terme de l'utilisation du Takhzyro® (notamment en termes de réduction de la morbi-mortalité engendrée par la réduction du nombre de crises aux localisations engageant le pronostic vital).

L'estimation de la surmortalité à partir des données disponibles est incertaine (hypothèse non justifiée d'attribution des décès aux crises).

Application non justifiée de ce risque sur toute la durée de simulation (âge moyen observé des décès : 64,3 ans)

Impact important sur le RDCR (-37,6% par rapport à un risque nul).

Sources de données

Dans l'essai HELP03, une hétérogénéité est observée sur les crises à la *baseline*, pouvant être expliquée par la dispersion du nombre de crises dans la strate la plus haute (>3). Selon l'industriel, ce déséquilibre a été jugé sans impact par le CHMP et n'impact pas non plus le RDCR (cf. analyse de sensibilité).

Un fort effet placebo est observé dans l'essai HELP03. Cet effet placebo a été observé dans d'autres contextes. Cet effet est attendu conservateur.

Concernant la MAR, l'estimation de l'effet relatif de Cinryze ne peut pas être considérée comme robuste, considérant les limites suivantes :

- l'hypothèse de proportionnalité des risques n'est pas argumentée ;
- hétérogénéité importante entre les essais CHANGE et HELP 03 (designs; taux de crise d'AOH à la *baseline* et autres covariables).
- Essai CHANGE (Cinryze®) incluant seulement 22 patients.

L'analyse à partir des seules données de l'essai HELP 03 permet de documenter les différentiels de coûts et d'utilité entre placebo et le Takhzyro®.

Modélisation de l'efficacité

Le choix d'une approche hétérogène pour estimer l'efficacité relative de Takhzyro® (régression) et celle de Cinryze® (RR vs placebo) n'est pas conforme méthodologiquement.

La qualité d'ajustement du modèle de poisson dans le bras placebo ne peut pas être retenue de manière certaine ($D/ddl > 1$). Les modèles de poisson sont présentés sans les tests de significativité des coefficients et les coefficients ne sont pas interprétés.

Durée des crises : la différence des durées dans les essais HELP03 et CHANGE n'est pas discutée. Hypothèse de durée équivalente sous traitements actifs est acceptable. Pas d'analyse de sensibilité sur la différence avec le placebo.

Evaluation déposée par l'industriel

- moyenne pondérée sur les effectifs des RR observés (traitements actifs)

Analyse de sensibilité testant une durée de crise supérieure sous Cinryze.

Méthode pour estimer la répartition des crises par niveau de sévérité : directement estimée à partir des données de l'essai HELP03.

Validation

Validation interne :

- vérification des formules par un intervenant secondaire ;
- comparaison entre les données de l'essai et les sorties du modèle.

Validation externe :

- comparaison avec les données d'ATU sur 35 patients

Validation croisée : comparaison avec le modèle ICER.

Analyse critique SEESP

La validation interne des données simulées par rapport aux données issues des essais est insuffisante.

- données simulées pour le bras placebo non comparées aux données observées dans l'essai.
- cohérence des simulations de Cinryze® par rapport aux données de l'essai CHANGE non discutée.

L'absence de données externes limite les possibilités de validation.

La validation croisée met en évidence l'impact de la prise en compte d'une surmortalité liée aux crises. L'industriel n'a cependant pas fait une analyse détaillée des choix méthodologiques et hypothèses permettant de distinguer les 2 modèles

Valorisation de l'utilité

Source données : Les données issues de l'essai pivot HELP03 ne sont pas exploitables (absence de différence non cohérente avec les données existantes sur la qualité de vie). Revue de littérature et sélection d'une étude Suédoise (Nordenfelt, Dawson et Wahlgren 2014). L'étude retenue est réalisée à partir d'un registre prospectif en se fondant sur l'EQ5D 5L (103 réponses pour 139 patients) Questionnaire soumis hors crise et après la dernière crise.

Hypothèses : Désutilité dépendante du niveau de sévérité de la crise, le nombre de crises a un impact sur l'utilité (-0,0043QALY/crise), pas de désutilité associée au mode d'administration, l'utilité décroît avec l'âge (-0,0221QALY/10 ans).

Analyses de sensibilité en retenant une autre étude, réalisée à partir d'une approche de mapping non conforme méthodologiquement (Aygören-Pürsün, Bygum et beusterien 2016)
Analyses de sensibilité en appliquant une désutilité associée aux injections IV (choix conservateur)

L'étude retenue présente des limites (rétrospective, algorithme pour estimer les scores non présenté) et faible nombre d'observations pour documenter la désutilité associée à 3 niveaux de sévérité de crises distincts.

Absence d'analyse de la cohérence dans les définitions des niveaux de crises dans l'étude suédoise et l'essai HELP 03.

Absence de discussion sur l'importance accordée à la sévérité.

En conséquence, les données disponibles sont sujettes à caution et elles génèrent une incertitude importante susceptible de sous-estimer fortement le RDCR (+70% sans cet effet).

Valorisation des coûts**Type de coûts pris en compte**

Coûts d'acquisition : posologie RCP avec hypothèse de réduction de dose à 12 mois pour 70% des patients sous Takhzyro®

Coût d'administration des traitements de fond et de crises : hypothèses 76,9% des traitements sous-cutanés auto administrés, 0% des traitements en IV (source NAPG et DAMIR)

Coûts d'acquisition des traitements de crise : nombre d'injections estimé à partir d'une étude française (Bouillet L 2017) pour Firazyro® et appliqué à Berinert® faute de données, répartition des traitements estimées à partir des données rétroced'AM2017, avec prise en compte des

Analyse des coûts correctement décrite et acceptable eu égard aux données disponibles.

Evaluation déposée par l'industriel**Analyse critique SEESP**

pertes de produits.

Coût associé au suivi médical en cas de crise : % de crises nécessitant une hospitalisation, une visite aux urgences ou une consultation médicale issus de la littérature (respectivement, (Bouillet, Launay et Fain 2013) (Javaud N et SOS HAE Collaborative Study Group s.d.), (Wilson DA 2010). Valorisation fondée respectivement sur l'ENC 2016, DAMIR + forfait ATU, Tarif AMELI + DAMIR.

Analyse de l'incertitude

Choix structurants : taux d'actualisation, durée de simulation

Conforme.

Hypothèse et choix méthodologiques de modélisation : durée des crises supérieure sous Cinryze, autre source d'utilité, désutilité liées aux IV, méthode d'estimation du RR Cinryze vs placebo, posologie Cinryze[®], perte de reliquat, prix de Takhzyro[®].

Analyse déterministe sur les paramètres

Analyse probabiliste sur les paramètres

Analyses complémentaires : analyse incluant les coûts indirects, analyse sur les données de l'essai (Takhzyro[®] vs placebo).

5. Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

5.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'évaluation a pour objectif d'analyser l'efficience du produit en prévention systématique, chez les patients de 12 ans et plus présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-œdème héréditaire (AOH) de type I et II, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de premières lignes, ou chez les patients pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée, en considérant toutes les options thérapeutiques composées de C1-INH.

Le périmètre de l'évaluation retenu par l'industriel correspond à la place dans la stratégie thérapeutique dans laquelle il positionne le lanadelumab (TAKHZYRO®), à savoir en comparaison aux C1-inhibiteurs en général et à Cinryze® en particulier.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la revendication de remboursement, telle que définie par l'industriel.

L'AMM européenne du Takhzyro® est plus large et ne spécifie pas le caractère sévère des crises : « *Prévention des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus.* ».

Les résultats de l'évaluation de l'efficience du Takhzyro® correspondent à des patients ayant majoritairement un profil de crises sévères. La part que représentent ces patients dans la population française potentiellement concernée par le remboursement du Takhzyro® n'est pas connue.

5.2. Choix structurants

5.2.1. 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 années de vie gagnées, a été réalisée.

Analyse de la HAS

Le choix d'une analyse principale de type coût-utilité complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

5.2.2. La perspective

La perspective est qualifiée de collective par l'industriel, avec la seule valorisation des coûts de production.

Analyse de la HAS

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

Le choix d'une perspective restreinte est acceptable dans le cadre de ce dossier.

5.2.3. L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel vie entière, en raison du caractère chronique de la pathologie étudiée.

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4% sur les 30 premières années et 2% au-delà.

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel vie entière est cohérent avec la pathologie étudiée, mais il ne tient pas compte de l'incertitude générée par l'extrapolation et par l'hypothèse de surmortalité liée aux crises. Dans ce contexte, un horizon temporel à durée déterminée aurait été préférable.

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

5.2.4. La population d'analyse

La population d'analyse est définie sur l'indication faisant l'objet d'une revendication d'ASMR II, à savoir les enfants de plus de 12 ans, les adolescents et les adultes présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-œdème héréditaire (AOH) de type I et II, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de premières lignes, ou pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée ».

La population d'analyse renvoie aux patients éligibles à un traitement prophylactique de 2^e ligne et à des patients éligibles à un traitement prophylactique, mais restant sous traitement à la demande¹.

Aucune sous-population d'analyse n'a été définie.

Concernant une sous-population « âge < 18 ans », ce choix est argumenté par : l'absence d'impact attendu sur le coût de traitement, dans la mesure où la prise en charge prophylactique des AOH ne dépend ni de l'âge (ni du poids) des individus ; par l'effectif faible dans cette classe d'âge ; et par les limites méthodologiques spécifiques au recueil de données de qualité de vie dans une population pédiatrique. Une telle analyse aurait une valeur informative très faible.

Définir une sous-population d'analyse incluant les patients éligibles à un traitement prophylactique, mais maintenus uniquement sous traitement à la demande, aurait pu se justifier. En effet, leur pro-

¹ Selon l'industriel, tous les patients éligibles à un traitement de fond ne sont pas traités par un traitement prophylactique à long terme. Le maintien d'un traitement inadapté à la demande peut être dû à plusieurs raisons : (1) le refus des patients considérant les contraintes des traitements prophylactiques disponibles en 1^{re} ou 2^e intention, (2) les contre-indications ou EI des traitements prophylactiques de 1^{re} ligne, (3) l'inefficacité, les problèmes de tolérance ou d'indisponibilité des traitements de 2^e ligne.

fil pourrait être moins sévère que chez les patients éligibles à un traitement prophylactique de 2^e ligne, avec moins d'antécédents de crises graves (laryngées ou abdominales) et une moindre fréquence de crises. Le choix de ne pas spécifier une telle analyse en sous-population est argumenté par : l'absence de données qui permettrait de valider cette hypothèse, l'absence de résultats différents dans les analyses en sous-groupes de l'étude HELP03 définies sur le nombre de crises ou les antécédents de crises sévères.

Analyse de la HAS

La définition de la population d'analyse a été calquée sur celle de Cinryze® (avis de la Commission de la Transparence du 25 juillet 2018).

L'absence d'analyse en sous-population est justifiée. La définition de sous-populations en fonction des profils différents spécifiés dans l'indication aurait été pertinente, mais l'absence de données permettant de mettre en évidence un gain d'effet traitement potentiellement différent sur ces deux sous-populations ne permet pas de réaliser cette analyse.

5.2.5. Les stratégies comparées

L'évaluation compare le lanadelumab (TAKHZYRO®) au C1-INH (Cinryze® IV) et au bras placebo de l'essai HELP03 (proxy de l'absence de traitement prophylactique).

Une analyse de sensibilité est proposée, à la demande de la HAS, pour comparer le Takhzyro® et le placebo, dans la mesure où les essais sont réalisés versus placebo et qu'une partie des patients non traités pourraient bénéficier de Takhzyro.

Tableau 1 : Sélection des comparateurs

Options thérapeutiques	Statut dans l'indication	PdM	Justification	Inclusion
Cinryze® IV	AMM (06/2011)		.	Oui
Absence de traitement prophylactique (placebo)			Une partie des patients susceptibles d'être orientés vers un traitement de fond ne l'est pas (pénurie, contre-indications, refus).	Oui
BERINERT® IV	Hors AMM Femmes enceintes Enfants*		Femmes enceintes : cas marginaux Recommandation temporaire à la faveur de tensions d'approvisionnement qui devraient disparaître avec l'arrivée du Takhzyro®. Absence de données	Non
RUCONEST® IV	Hors AMM Femmes* Hommes*		Recommandation temporaire à la faveur de tensions d'approvisionnement qui devraient disparaître avec l'arrivée du Takhzyro®. Absence de données	Non
FIRAZYR®	Hors AMM		Non recommandé dans l'indication	Non
BERINERT® SC	AMM (09/2018)		En cours d'évaluation. Absence de prix publié	Non
HAEGARDA® IV	AMM aux E.U. depuis 2017		Pas d'AMM en Europe. Non commercialisé en France	Non

* Produit recommandé depuis 2017 par l'ANSM et le CREAK en cas de tension d'approvisionnement des C1-INH.

Analyse de la HAS

Les deux produits évalués (TAKHZYRO® et Cinryze®) sont commercialisés par le même laboratoire.

L'exclusion de BERINERT® et RUCONEST®, administrés en cas de tension d'approvisionnement de Cinryze®, est justifiée par l'absence de données d'efficacité dans cette indication. Selon l'analyse de sensibilité réalisée en incluant ces deux produits en retenant une hypothèse d'efficacité et de tolérance équivalentes à Cinryze®, leur exclusion n'a pas d'impact sur l'évaluation du Takhzyro® puisqu'ils ne sont pas sur la frontière d'efficience.

Le comparateur « absence de traitement prophylactique » correspond en fait au bras placebo de l'essai HELP03, qui est caractérisé par un effet placebo très important (réduction de 46% du nombre mensuel de crise sous placebo versus avant inclusion).

5.3. Modélisation**5.3.1. Population simulée***Description de la population simulée*

La population simulée correspond aux patients inclus dans l'essai HELP-03, à l'exclusion de l'âge à l'entrée du modèle, du sexe et du poids : homme ou femme de plus de 12 ans, ayant un AOH de type I ou II, ayant présenté au moins 1 crise au cours des 4 semaines précédant l'inclusion (après 2 semaines de sevrage).

Les patients inclus présentent un profil AOH sévère, avec un nombre moyen de 38,8 crises/an sur les 12 mois précédant l'inclusion. La majorité d'entre eux présentaient des antécédents de crise laryngée (64,8%) et recevaient un traitement de prophylaxie à long terme avant l'étude (66%). Les données disponibles sur le traitement prophylactique antérieur révèlent que 48% des patients (n=60) recevaient un C1-inhibiteur et 44% (n=55) étaient sous traitement à la demande. Au cours des 4 semaines pré-inclusion, le nombre médian est de 3 crises (min-max : 1-14,7) et le nombre moyen était de 3,66 crises.

L'âge et la proportion de femmes sont issus de l'étude de Bouillet (Bouillet, Launay et Fain 2013) : l'âge d'inclusion dans le modèle est de 39 ans, le pourcentage de femmes est fixé à 69,4%. Le poids moyen repose sur des données INSEE en population générale, soit 66,89kg (INSEE 2007).

Aucune sous-population n'a été simulée.

Analyse de la représentativité de la population simulée

La représentativité de la population simulée est analysée par rapport à deux études françaises et aux données d'ATU (Tableau 2).

Les études de Bouillet 2013 et Javaud 2018 ne sont pas comparables à l'essai en termes de patients inclus (patients atteints d'AOH versus patients nécessitant une prophylaxie de long-terme). Cette différence peut expliquer un nombre de crises relativement plus faible.

Selon l'industriel, les caractéristiques des patients inclus dans l'essai HELP03 sont suffisamment cohérentes avec les caractéristiques des patients inclus en ATU, pour conclure à un haut niveau de représentativité de la population simulée par rapport aux populations de vie réelle.

Tableau 2 : Analyse de la représentativité de la population simulée

Caractéristique	HELP-03	Bouillet 2013	Javaud 2018	ATU
N	125	193	200	35
Age				
Moyen	40,7 ans	39,0 ans		40,7 ans
Médian	42,4 ans		40 ans	37,3 ans
Min	12,0 ans			17,5 ans
Max	73,0 ans			66,5 ans
Age à l'apparition des symptômes				
Moyen	13,0 ans	14,0 ans		10,1 ans
Médiane	12,0 ans			9,5 ans
Min	1,0 an			1,0 an
Max	49,0 ans			27,0 ans
Sexe (% femmes)	70,4%	69,4%	37,0%	68,6%
Poids				
Moyen	80,2 kg			76,2 kg
Médiane	75,5 kg			70,0 kg
Min	36,7 kg			45 kg
Max	150,0 kg			135 kg
Diagnostic				
Type I	90,4%	93,3%	82,0%	86,0%
Type II	9,6%	6,7%	7,0%	14,0%
Nombre crises/an				
Moyenne	36,15	7,6	5,9	40,8
Médiane	24,0	5,0		38,0
Min	0,0	0,0		2,0
Max	365,0	60,0		198,0
Traitements de prophylaxie à long terme				
Total	66,0%		75,0%	77,1%
Dont Cinryze®	48,0%		27,0%	48,6%

Analyse de la HAS

La population simulée semble cohérente avec la population à traiter en France compte tenu de la restriction de la population d'analyse par rapport au périmètre de l'AMM.

Le choix de fixer un âge et un poids différents de ceux observés dans l'essai n'est pas argumenté. En particulier, retenir le poids moyen en population générale semble contradictoire avec la présentation de la pathologie qui indique que l'AOH peut provoquer du surpoids. Aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée sur ce paramètre entrant dans l'estimation des coûts de traitement. Cependant, ce choix devrait être favorable aux comparateurs dont la posologie est fonction du poids.

5.3.2. Structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

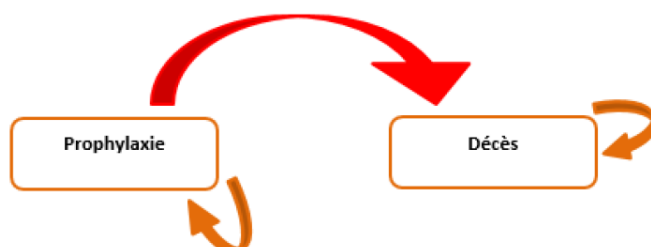
Un seul modèle a été identifié dans la littérature, dans l'indication de prophylaxie de long terme. Ce modèle repose sur un modèle de Markov à 2 états « Prophylaxie » et « Décès » (ICER 2018).

Il a été choisi de développer un modèle ayant la même structure, en supposant que la probabilité de décéder tient compte de la probabilité de mortalité toutes causes en population générale et d'une surmortalité liée aux crises d'AOH. La modèle permet de simuler le nombre de crises surve-

nant dans l'état prophylaxie de manière non-homogène, c'est-à-dire avec une variation de la probabilité d'occurrence des crises d'AOH dans le temps.

en fonction des cycles).

Figure 1 : Structure du modèle tel que présentée par l'industriel (source : rapport technique 21/12/2018)



► Événements intercurrents du modèle

Crises

A l'entrée dans le modèle, le nombre de crise a été estimé à 36,15 par an, sur la base des groupes placebo et Takhzyro® 300 mg dans l'essai HELP03 (nombre de crises au cours des 12 derniers mois).

A chaque cycle est appliqué un nombre de jours de crise (fréquence x durée), répartis par niveau de sévérité.

Contrairement à la fréquence qui dépend du traitement actif reçu (cf. paragraphe 5.3.4. pour la méthode d'estimation des fréquences), la caractérisation des crises dans le modèle, en fonction de leur durée et de leur répartition selon leur niveau de sévérité, est indépendante du traitement reçu.

- La durée moyenne d'une crise est supposée identique pour les deux traitements actifs (1,53 jour). Elle est de 2,13 jours sous placebo (section 5.3.5, page 26).
- La répartition des crises selon leur niveau de sévérité est supposée identique pour les deux traitements actifs (section 5.3.5, page 26). La répartition de la sévérité est spécifique au bras placebo.

Concernant les autres événements

- Aucun événement indésirable n'est modélisé, car il n'a pas été mis en évidence de différence significative dans les essais cliniques réalisés entre le traitement actif par Takhzyro® et le placebo. Il est fait l'hypothèse d'une tolérance identique entre les deux bras de traitement.
- Le traitement par Takhzyro® est initié à la dose de 300 mg toutes les deux semaines. Un espacement de la dose est modélisé pour 70% des patients à partir du 12^e mois. Aucun arrêt de traitement pour toxicité ou autre cause n'est modélisé dans les deux bras de traitement.

La justification d'un taux de 70% de patients stabilisés susceptibles d'espacer les doses repose sur plusieurs données.

- Les données de l'essai HELP03 montrent qu'une fois l'état d'équilibre atteint (16^e semaine), 76,9% des patients n'ont présenté aucune crise jusqu'à 6 mois (fin de l'essai), soit pendant plus de 3,5 mois.
- Les données d'ATU actuellement disponibles montrent que 74,3% des patients n'ont présenté aucune crise au cours d'un suivi allant de 2 à 5 mois. Les données de suivi indiquent que l'espacement de doses est possible, y compris après un délai court, mais elles ne permettent pas de mesurer un délai médian ou moyen.

Les données disponibles ne permettent pas, à ce jour, d'estimer de manière précise le moment auquel cet espacement serait envisagé. Pour les patients les plus graves, les experts cliniciens déclarent préférer attendre une stabilisation des effets entre 6 et 12 mois après l'initiation de Takhzyro® avant de proposer un espacement de dose, possiblement avec un palier à une fois toutes les 3 semaines, afin de maintenir le même niveau de contrôle des crises sans risquer une réescalade de dose. Compte tenu de l'incertitude sur le délai de survenue, il est proposé de retenir un délai de 12 mois.

Analyse de la HAS

Le choix d'appliquer une durée de crise et une répartition des niveaux de sévérité identique aux deux traitements actifs est acceptable, considérant l'absence de données dans la littérature permettant d'estimer de manière robuste un différentiel d'impact sur ces critères.

La non prise en compte des EI est acceptable considérant les données disponibles (absence de différence dans l'essai HELP 03 entre les EI associé au bras placebo et au bras Takhzyro® tous dosages confondus). La tolérance à long terme n'est toutefois pas connue.

L'hypothèse d'un espacement de doses pour 70% des patients après 12 mois est acceptable au regard des éléments apportés par l'industriel. L'impact du délai retenu est faible, puisque le passage d'un délai de 6 mois à 12 mois se traduit par une augmentation du RDCR de +2,3%. En revanche, l'impact du taux de patients stabilisés pour lesquels les doses vont être espacées est important : en retenant un taux de 60%, le RDCR augmente de 16%. Il existe donc une réelle incertitude sur cette hypothèse, puisque les données en vie réelle ne permettent pas de conforter le taux retenu de 70%.

5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

L'âge moyen à l'inclusion dans le modèle est de 39 ans. Une durée de simulation de 60 ans est jugée suffisante pour simuler l'espérance de vie de la population.

Durée des cycles du modèle

La durée des cycles est de 28 jours, au motif que cette durée est suffisamment courte pour prendre en compte l'ensemble des événements de santé pouvant survenir dans un intervalle de temps (changement de posologie, survenue d'une crise, d'une hospitalisation, etc...).

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

Les estimations de l'efficacité et du coût sont supposées stables dans le temps.

- Takhzyro® et placebo : l'impact du nombre de crises à la baseline et du nombre de crises au cycle antérieur sont constants dans le temps (coefficients de la régression stables dans le temps). Selon l'industriel, la vérification de la qualité d'ajustement de la régression permet de valider cette hypothèse sur les 6 premiers cycles du modèle.
- C1-INH (Cinryze®) : l'efficacité comparative vs placebo est constante dans le temps.

Les estimations des scores d'utilité sont supposées décroissantes dans le temps en fonction de l'âge (cf. section 5.4.2, page 34)

Analyse de la HAS

La durée de simulation

Une durée de simulation longue est cohérente avec le choix d'une modélisation vie entière. Cependant, cette durée de simulation n'est pas adaptée à l'incertitude forte introduite dans le modèle par la quantification d'une réduction de la mortalité liée aux crises d'AOH. A 80 ans, le taux de patients vivants simulé est de 69,5% dans le bras Takhzyro®, 62,5% dans le bras Cinryze® et 54,5% dans le bras placebo. A 90 ans, les taux respectifs sont de 35,78% ; 31,38% ; 27,63%.

Les hypothèses d'extrapolation

L'hypothèse de RR constants dans le temps entre Cinryze® et placebo n'est pas testée.

5.3.4. Estimation des probabilités de transition vers l'état décès

La probabilité de décéder tient compte : (1) de la probabilité de mortalité toutes causes en population générale par âge et sexe et (2) d'une surmortalité liée aux crises d'AOH.

Estimation de la probabilité de mortalité toutes causes

Pour chaque cycle du modèle, un risque instantané de mortalité toutes causes est estimé, à partir des données de l'INSEE en population générale, en fonction de l'âge moyen de la cohorte et de la répartition homme/femme.

Ce risque instantané est rapporté à la durée d'un cycle (28 jours).

Estimation d'une surmortalité liée aux crises qui nécessitent une hospitalisation

L'estimation d'une surmortalité liée aux crises d'AOH repose sur une analyse des bases de données du PMSI-MCO entre 2009 et 2017.

Sur cette période, 1 177 séjours avec un diagnostic principal D84.1 (déficit de l'inhibiteur de la C1 estérase [C1-INH]) ont été identifiés pour les individus de 12 ans et plus. Ces séjours sont associés à 3 décès, identifiés avec le même GHM 16M09 (Autres affections du système réticuloendothélial ou immunitaire). L'âge moyen au décès était de 64,3 ans (écart-type = 17,4).

Le taux de mortalité, lors d'une crise d'AOH ayant nécessité une hospitalisation, est estimé à 0,25% (3/1 177). La probabilité de décès lié aux crises au cours d'un cycle a été estimée via une hypothèse markovienne.

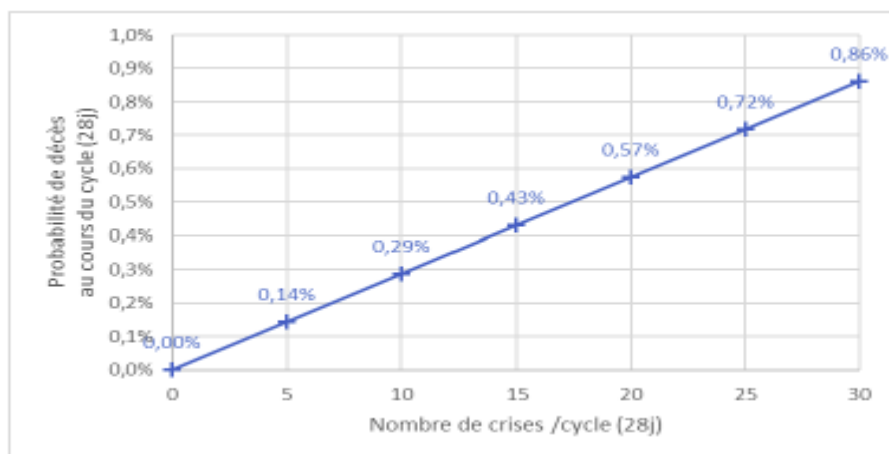
Probabilité de décès lié aux crises au cours d'un cycle

$$= 1 - (1 - \text{probabilité de décès par crise})^{\text{nombre de crises au cours du cycle}}$$

Avec :

Probabilité de décès par crise (= 0,029%)

$$\begin{aligned} &= \% \text{crises hospitalisées} \times \text{taux de décès lié aux crises hospitalisées} \\ &= 11,3\% \times 0,25\% \end{aligned}$$

Figure 2. Probabilité de décès par cycle en fonction du nombre de crises

Analyse HAS

L'industriel précise dans son rapport technique (p.76), qu'il n'existe à ce jour aucune donnée permettant d'évaluer les conséquences à long terme de l'utilisation du Takhzyro® (notamment en termes de réduction de la morbi-mortalité engendrée par la réduction du nombre de crises aux localisations engageant le pronostic vital).

La modélisation d'une réduction de la mortalité liée aux crises d'AOH relève donc à ce stade de l'hypothèse.

Les données utilisées afin d'estimer cette surmortalité ne sont pas suffisamment justifiées, en particulier le lien entre le GHM 16M09 et la crise d'AOH qui a motivé l'hospitalisation. L'application de cette surmortalité sur toute la durée de simulation n'est pas non plus justifiée, alors que l'âge moyen était de 64,3 ans (écart-type = 17,4).

Cette hypothèse influence de manière forte l'estimation d'un gain de survie pour Takhzyro®, comme le montrent les taux de survie à l'âge de 80 ans qui sont de 69,5% dans le bras Takhzyro®, 62,5% dans le bras Cinryze® et 54,5% dans le bras placebo. Cela se traduit par un impact très important sur l'estimation des RDCR, puisque la prise en compte d'une surmortalité liée aux crises d'AOH diminue le RDCR de -37,6% par rapport à la seule prise en compte de la mortalité en population générale.

5.3.5. Estimation du nombre de crises par cycle

► Sources de données

La source de données retenue pour évaluer l'efficacité de Takhzyro® et du placebo est l'essai HELP03.

La source de données retenue pour évaluer l'efficacité de Cinryze® est une méta-analyse en réseau.

Essai pivot HELP-03

Essai de phase III, randomisée, multicentrique et internationale (46 sites sur 6 pays, aucun patient français inclus), en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée versus placebo.

Les patients étaient randomisés dans 4 groupes et recevaient un traitement sur une durée de 26 semaines² :

- le Takhzyro® administré à la dose de 300 mg/2 semaines,
- le Takhzyro® administré à la dose de 300 mg/4 semaines,
- le Takhzyro® administré à la dose de 150 mg/4 semaines (non présenté ici),
- le placebo toutes les 2 semaines.

Au total, 159 patients ont été sélectionnés dont 126 ont été randomisés (selon un ratio 2:1) et 125 ont reçu au moins une dose de traitement, incluant 84 patients dans les groupes Takhzyro® et 41 patients dans le groupe placebo. Un total de 113 patients a terminé les 26 semaines de traitement.

Le taux mensuel de crises durant les 4 semaines de la phase de pré-inclusion était le seul critère de stratification prévu au protocole (1 crise ; 2 crises ; 3 crises ou plus).

Résultat sur le taux mensuel de crises sur 26 semaines de traitement (critère principal)

Tableau 3 : Résultats de l'étude HELP 03 sur la réduction du taux de crises confirmées par les investigateurs (de 0 à 182 jours ; analyse principale du critère principal, population ITT)

	Placebo N=41	Takhzyro®	
		300 mg/4S N=29	300 mg/2S N=27
Taux de crises de 0 à 182 jours de traitement (crises/mois)			
Moyenne (ET)	2,455 (2,079)	0,604 (0,801)	0,309 (0,505)
Médiane	1,69	0,45	0,15
Min-max	0,0-8,3	0,0-2,9	0,0-1,8
Moyenne des moindres carrés (ET) IC95%	1,967 (0,182) [1,640 ; 2,358]	0,526 (0,103) [0,358 ; 0,771]	0,257 (0,076) [0,145 ; 0,458]
Comparaison versus placebo			
% réduction versus placebo IC95%		-73,271 [-82,379 ; -59,456]	-86,921[-92,828 ; -76,150]
p		<0,001	<0,001

Méta-analyse en réseau

La source de données retenue pour évaluer l'efficacité de Cinryze® est une méta-analyse en réseau.

Elaboration du réseau

Une revue systématique de la littérature a été mise en œuvre pour identifier les essais pertinents. Des critères de sélection ont été définis *a priori* en termes de population, d'interventions, de design d'étude.

Parmi les 7 ECR identifiés, 1 ECR a été exclu sur un comparateur non pertinent (Riedl 2016) et les ECR sur le danazol et le berinert IV n'ont pas été intégrés dans l'analyse finale en raison de la non pertinence des études identifiées.

Le réseau final inclut 3 ECR (HELP03, CHANGE, COMPACT Phase III).

² Les patients qui terminaient la phase de traitement pouvaient entrer dans la phase d'extension (HELP-04 en cours).

Study	Trial type	Arms	Sample size	Treatment period (weeks)	Washout period (weeks)	Age Mean (SD)	Female N (%)
HELP 03	Parallel	Lanadelumab (150mg SC q4w)	28	28	26	43.4 (14.91)	20 (71.4)
		Lanadelumab (300mg SC q4w)	29	29	26	39.5 (12.85)	19 (65.5)
		Lanadelumab (300mg SC q2w)	27	27	26	40.3 (13.35)	15 (55.6)
		Placebo	41	41	26	40.1 (16.75)	34 (82.9)
CHANGE	Crossover	Cinryze (1000 IU IV)	11	11	12	41.7 (19.3)	9 (81.8)
		Placebo (10ml of saline)	11	11	12	34.5 (14.8)	11 (100)
COMPACT Ph3	Crossover	Haegarda (40 IU/kg SC bw)	45	16	0	42.4 (14.4)	28 (62)
		Haegarda (60 IU/kg SC bw)	45	16	0	36.8 (14.9)	32 (71)

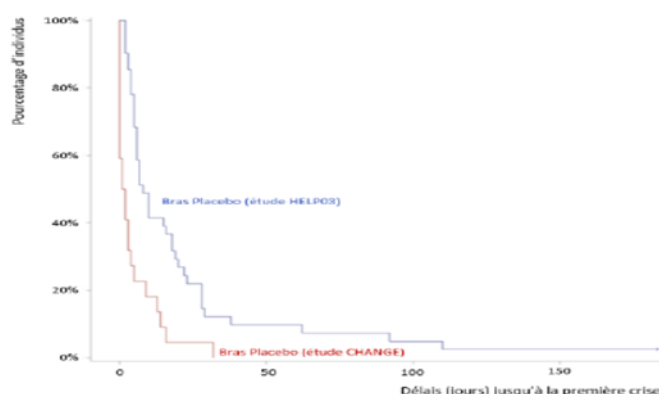
Key: bw, every week; q2w, every 2 weeks; q4w, every 4 weeks.

Analyse de l'hétérogénéité des études HELP03 et CHANGE

L'analyse de l'hétérogénéité a porté sur le design de l'étude, les covariables, la taille des échantillons, ainsi que sur les critères de jugement. Les conclusions sont les suivantes :

- Les 2 designs ne sont pas identiques (présence de *crossover* dans l'essai CHANGE, et non dans l'essai HELP03). La correction en analyse de sensibilité du *crossover* montre un impact sur le RDCR limité (variation de -3,7% du RDCR Takhzyro® vs Cinryze®).
- L'hypothèse de similarité ne peut être faite entre les études CHANGE et HELP03 en ce qui concerne le taux d'attaque d'AOH par 28 jours à la baseline, comme l'a confirmé l'avis d'un clinicien expert.
- Il existe également des différences entre les études pour les autres covariables d'intérêt (âge, sexe, poids), mais sans impact sur le taux de crises (variables non significatives dans les régressions de poisson).
- L'effet placebo mesuré dans l'essai CHANGE semble moins important que celui mesuré dans l'essai HELP03. Cette différence est statistiquement significative via les tests du Log-rank, de Wilcoxon et de la log-vraisemblance (p-values <0,0001).

Figure 3 : Courbes de KM des bras placebo des essais HELP03 et CHANGE

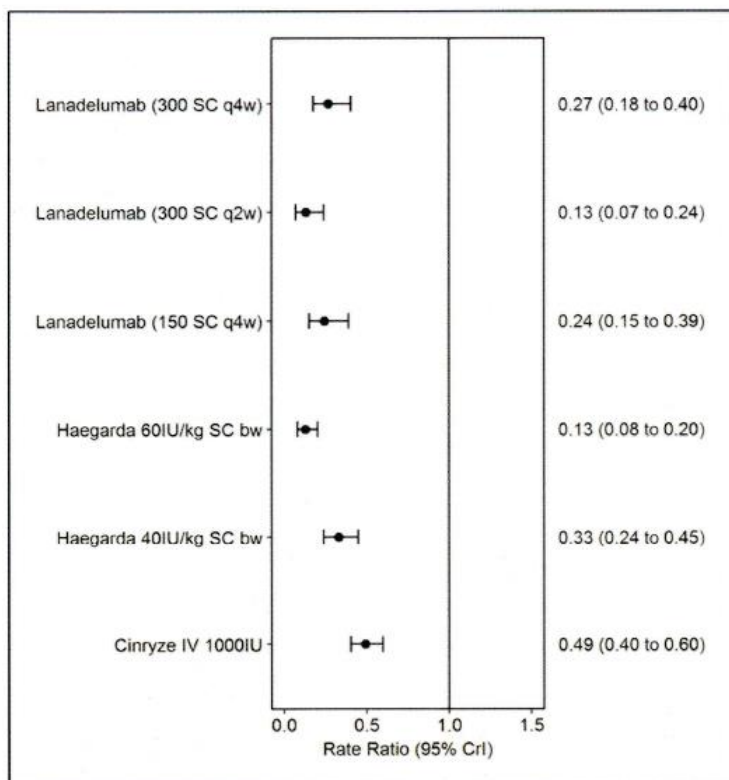


La méta-analyse repose sur un modèle bayésien avec algorithme MCMC.

Un modèle à effets fixes et trois modèles à effets aléatoires ont été testés. Avec les modèles à effet aléatoire, les intervalles de crédibilité sont larges, ce qui indique un niveau élevé d'incertitude.

Il a été conclu qu'un modèle à effet fixe était un choix plus approprié, au regard l'absence de différence systématique entre les populations incluses dans chaque essai et des petits effectifs.

Figure 4. Résultats de la méta-analyse (source : annexe méta-analyse, p.39).



Le choix de la méthode de MAR comme source de données pour évaluer l'efficacité de Cinryze® a été testé en analyse de sensibilité.

L'industriel souligne que, dans un contexte de maladie rare, les études disponibles pour alimenter une comparaison indirecte sont très limitées (nombre et effectif). L'approche retenue a alors peu d'impact sur les estimations (comparaison naïve ou méta-analyse). Effectivement, le RR du taux de crises Cinryze vs placebo passe de 0,4917 avec la méta-analyse à 0,4803 avec la comparaison naïve, et à 0,5053 pour la comparaison indirecte ajustée.

Les variations du RDCR sont de +3,4% en retenant une comparaison naïve et de -3,7% en retenant une méthode de comparaison indirecte ajustée.

Analyse critique

Essai clinique HELP03

Concernant l'essai clinique, il est noté une fréquence de crises à la baseline différente selon les bras de traitement, qui peut s'expliquer par une dispersion du nombre de crises dans la strate la plus haute (>3) différente pour chacun des bras. Selon l'industriel, ces déséquilibres ont été explorés par le CHMP, qui a considéré qu'ils n'impactaient pas l'estimation des effets traitement de manière importante.

Une analyse de sensibilité réalisée sur le nombre de crise à la baseline a permis de montrer que ce paramètre n'a pas d'impact sur l'estimation du RDCR.

Le bras Takhzyro® toutes les 2 semaines intègre des patients avec moins de crises avant l'inclusion et davantage d'antécédents de crises sévères (eu égard à leur localisation). Selon l'industriel, ces éléments ne permettent pas de conclure que le bras Takhzyro® toutes les 2 semaines intègre des patients ayant un profil de crise moins sévères.

Il est noté un fort impact de l'effet placebo dans l'essai clinique. Cet effet placebo n'a pas été corrigé, ce qui ne permet pas d'interpréter les résultats comme étant ceux d'une absence de traitement prophylactique.

Essai clinique CHANGE

L'estimation du nombre de crise sous Cinryze® est très fragile, considérant le peu de données disponibles. L'essai CHANGE porte sur 22 patients (11 patients par bras).

Méta-analyse en réseau (MAR)

La revue de littérature sur laquelle se fonde la MAR est insuffisamment décrite : les bases de données explorées ne sont pas indiquées, la méthode de sélection des articles n'est pas décrite. Les motifs d'exclusions sont précisés, mais la qualité des essais retenus n'est pas analysée.

Le réseau final est pauvre, aucune comparaison deux-à-deux ne repose sur plusieurs essais. Aucune analyse de la cohérence n'a pu être réalisée sur les boucles du réseau.

Les sources d'hétérogénéité entre les essais CHANGE et HELP 03 sont importantes, ce qui génère une forte incertitude sur l'estimation du RR de Cinryze® versus placebo.

La réalisation d'analyses sensibilité afin de tester le choix de la méthode de MAR comme source de données pour évaluer l'efficacité de Cinryze® est à souligner. Toutefois, les éléments présentés ne permettent pas d'analyse critique de la comparaison ajustée. L'absence d'impact de la méthode d'analyse retenue ne permet pas de lever l'incertitude liée à l'insuffisance des données disponibles.

► Méthode d'estimation du nombre de crises par cycle

Modélisation du nombre de crises sous Takhzyro® et sous placebo

Le nombre moyen de crises par cycle dans le bras Takhzyro® et dans le bras placebo a été estimé via une régression de Poisson avec rééchantillonnage.

(i) Spécification du modèle de régression

Les variables explicatives retenues sont celles qui étaient statistiquement significatives : nombre de crises dans les 4 semaines précédant l'inclusion (*baseline*) ; nombre de crises au cours du cycle précédant ; traitement reçu (300mg Q4W ; 300mg Q2W ; placebo).

Les variables testées non significatives (notamment âge, sexe, poids) ont été écartées. L'inclusion de ces covariables d'âge, de sexe et de poids dans les modèles de régression a été testée en analyse de sensibilité. L'impact sur les RDCR était très limité (-3,7% du RDCR Takhzyro® vs Cinryze®).

Plusieurs modèles ont été testés. Un modèle indépendant (par traitement), incluant deux variables explicatives (nombre de crises à la baseline et nombre de crises au cours du dernier cycle) a été retenu en se fondant sur le critère AIC.

Les trois modèles de poisson ont été paramétrés sur la base des données observées dans l'essai HELP03. Les coefficients intégrés dans le modèle sont repris dans le tableau ci-dessous.

Tableau 4 : Coefficients du modèle de régression de Poisson

Modèles de régression de Poisson	
Modèle Takhzyro® Q2W	
β_0	-1,8062
$\beta_{\text{Nombre de crises au cycle précédent}}$	0,3437
$\beta_{\text{Nombre de crises en baseline}}$	-0,0137
Modèle Takhzyro® Q4W	
β_0	-1,6702
$\beta_{\text{Nombre de crises au cycle précédent}}$	0,1943
$\beta_{\text{Nombre de crises en baseline}}$	0,1592
Modèle placebo	
β_0	0,1499
$\beta_{\text{Nombre de crises au cycle précédent}}$	0,1033
$\beta_{\text{Nombre de crises en baseline}}$	0,0766

(ii) Vérification de la qualité d'ajustement du modèle

Le recours à une régression de poisson nécessite de vérifier l'hypothèse d'absence de sur-dispersion des données autour de la moyenne.

La qualité de l'ajustement des données par les modèles retenus a été vérifiée en comparant la déviance (786,08) au nombre de degré de liberté (719). Avec une sur-dispersion nulle des données, le rapport entre la déviance et le nombre de degré de liberté (déviance moyenne) est égal à 1. Il a été jugé raisonnable de considérer qu'une déviance moyenne inférieure à 1,5 ou 2 permettait de valider l'hypothèse d'absence de sur-dispersion.

Comme présenté dans le tableau ci-après, les déviations moyennes des différents modèles étaient très proches de 1, et toutes inférieures à 1,5. La sur-dispersion a donc été jugée négligeable, et le modèle de Poisson recevable pour les trois modèles.

Tableau 5 : Critère de la déviance moyenne

Modèles de régression	Deviance	DDL	Déviance moyenne (dispersion)
Modèle dépendant	786,08	719	1,09
Independent models			
Placebo	288,51	226	1,28
TAK 300 Q4W	164,37	168	0,98
TAK 300 Q2W	126,63	155	0,82

(iii) Modélisation du nombre de crises sous TAK 300 Q4W, TAK 300 Q2W et sous placebo

Sur la base des modèles de poisson spécifiés, une méthode de rééchantillonnage des individus avec remise a été appliquée pour estimer le nombre moyen de crises sur les cycles non observés (1000 itérations par cycle).

Modélisation de l'efficacité du comparateur actif

Le nombre de crises par cycle sous Cinryze® est estimé en appliquant le RR estimé versus placebo dans la méta-analyse en réseau (0,4917) au modèle de régression correspondant au placebo.

Nombre de crises sous Cinryze au cycle C

$$= 0,4917$$

$$\times \exp(0,1499 + 0,0766 \times \text{Nombre de crises en baseline} \\ + 0,1033 \times \text{nombre de crises au cycle } C - 1)$$

► **Méthode d'estimation de la durée et de la sévérité des crises***Durée moyenne d'une crise*

La durée moyenne d'une crise a été estimée à partir des deux essais cliniques de phase III études HELP-03 (1,09 jour dans le bras Takhzyro® et 1,40 jour dans le bras placebo) et CHANGE (2,10 jours dans le bras Cinryze® et 3,40 jours dans le bras placebo).

La durée moyenne d'une crise sous placebo a été estimée en faisant la moyenne pondérée sur les effectifs des durées observées dans les deux essais (2,13 jours).

La durée moyenne d'une crise sous traitement actif (1,53 jours) est calculée en appliquant le RR sous traitement actif versus placebo à la durée moyenne sous placebo. Le RR sous traitement actif a été estimé en faisant la moyenne pondérée sur les effectifs des RR observées dans les deux essais (RR=0,7206).

Répartition des niveaux de sévérité des crises

La répartition des crises selon leur niveau de sévérité est supposée identique pour les deux traitements actifs, et a été estimée à partir des données de l'essai HELP03. La répartition des crises selon le niveau de sévérité sous placebo a été estimée à partir des données de l'essai HELP03.

Les données de répartition du niveau de sévérité des crises dans l'essai CHANGE ne sont pas disponibles.

Tableau 6 : Répartition de la sévérité des crises à partir des données de l'essai HELP03

Sévérité des crises	Takhzyro® 300mg q4w	Takhzyro® 300mg q2w	Takhzyro® 300mg	Placebo
% légères	30%	20,0%	26%	2,5%
% modérées	50%	66,7%	57%	62,5%
% sévères	20%	13,3%	17%	35,0%

Analyse de la HAS

L'estimation du nombre de crises sous Takhzyro® et sous placebo repose sur des modèles de poisson. La qualité d'ajustement des modèles a été vérifiée sur la statistique de la déviance. Le rapport D/ddl est inférieur à 1 pour les deux modèles associés au Takhzyro®, ce qui valide le recours à une régression de poisson. Pour le placebo, le rapport est supérieur à 1. En l'absence d'un seuil stan-

dardisé, l'industriel retient un seuil de 1,5 pour rejeter l'hypothèse de sur-dispersion. Si on adopte le seuil de 1, l'hypothèse de sur-dispersion ne peut pas être rejetée. Il existe donc une incertitude sur la qualité de l'ajustement des données dans le bras placebo par une régression de poisson.

Les modèles de poisson sont présentés sans les tests de significativité des coefficients et les coefficients ne sont pas interprétés. Une discussion de la vraisemblance clinique des coefficients estimés est indispensable pour analyser la validité des modèles paramétrés.

Le nombre de crise sous les deux traitements actifs n'est pas modélisé selon une approche homogène, puisque le Takhzyro® est modélisé directement par le modèle de poisson alors que le Cinryze® est modélisé via le RR versus placebo estimé dans la MAR. Aucune analyse de sensibilité n'est proposée en estimant l'efficacité du Takhzyro® via la MAR.

Outre l'incertitude générée par le manque de données pour le comparateur Cinryze®, la méthode d'estimation via un RR génère une incertitude dans la mesure où l'hypothèse de proportionnalité des risques entre Cinryze® et le placebo n'a pas été vérifiée.

Estimation de la durée des crises

La méthode retenue pour estimer la durée moyenne d'une crise sous traitement actif et sous placebo est une moyenne pondérée sur les effectifs des durées observées (placebo) ou des RR observés (traitements actifs). Cette méthode est assimilable à une comparaison indirecte naïve et la différence importante des durées observées entre les deux essais n'a pas été discutée. Cette méthodologie est acceptable dans le cadre d'une durée supposée identique pour les deux bras de traitements actifs. Une analyse de sensibilité aurait pu être réalisée pour tester la quantification de l'impact des traitements prophylactiques sur la durée des crises versus placebo.

5.4. Mesure et valorisation des états de santé

5.4.1. Sources de données

L'essai HELP03 a permis de collecter des données de qualité de vie via deux questionnaires.

- Echelle spécifique AE-QoL complétée avant l'injection du traitement ou du placebo, à J0, J28±3, J56±3, J98±3, J126±3, J154±3, and J182±3.
- EQ-5D-5L, complété à J0, J98±3 et J182±3.

Les scores d'utilités issus de l'essai HELP03 ne montrent pas de différence significative entre les bras Takhzyro® et le bras placebo (0,8300 vs 0,8420 à J182). Ce résultat n'est pas cohérent avec les résultats observés avec l'échelle AE-QoL ($\Delta=14,76$, $p<0,01$) et avec les différentes études publiées dans la pathologie. L'absence d'impact peut s'expliquer par le manque de sensibilité de l'instrument et par le protocole d'étude inadapté (mesures effectuées hors période de crise).

Ces données n'ont donc pas été retenues pour estimer l'utilité appliquée dans le modèle.

La littérature a été mobilisée pour documenter l'utilité hors crise et la désutilité associée aux crises, en fonction de leur sévérité.

Une revue de la littérature a permis d'identifier 180 publications, dont 19 ont été retenues sur critères méthodologiques. Trois études présentaient des estimations pertinentes pour documenter l'utilité dans le modèle.

La seule étude sur données françaises n'est pas spécifique à un épisode de crise et n'est donc pas pertinente pour documenter le modèle (Janaud, Bouillet et Rabetrano 2019). Parmi les 2 autres études, l'étude suédoise fondée sur l'EQ-5D-5L a été retenue en analyse de référence (Nordenfelt, Dawson et Wahlgren 2014)³, en raison des limites méthodologiques fortes relatives à l'autre étude (Aygören-Pürsün, Bygum et beusterien 2016).

L'étude de Nordenfeld de 2014 évalue le fardeau de l'AOH chez des patients suédois, enfants et adultes, à partir d'un registre prospectif (registre de recensement de la population AOH en Suède). Les patients ont complété le questionnaire EQ5D-5L à deux temps :

- au temps hors crise (état habituel sans crise),
- au temps après la dernière crise (état au moment de la crise la plus récente).

103 réponses (139 patients) ont été analysées. Les résultats aboutissent à un score d'utilité hors crise évalué à 0,825 (n=101 pts) et un score d'utilité après crise évalué à 0,512 (n=78 pts). Les différences sont statistiquement significatives pour tous types de crises. La fréquence des crises a un effet négatif sur la qualité de vie sans crise. Les patients ayant plus de 30 crises par an ont une qualité de vie plus faible que ceux ayant des crises moins fréquemment.

S'il s'agit de la seule étude disponible dans la littérature fournissant des estimations de l'impact des crises sur l'utilité hors crise, cette dernière présente des limites. Selon l'industriel, la principale limite est que le recueil a été fait à distance de la dernière crise (mais sans précision sur la durée maximale de recueil après la crise). Peu d'informations sont fournies sur la méthode et le temps du recueil des données notamment au temps après la crise (le recueil aurait lieu entre quelques jours après la crise à plus de 3 mois). L'impact attendu de cette limite est une potentielle sous-estimation de la désutilité lors d'une crise. En effet, l'utilité moyenne de crise est estimée à 0,512, alors que cette valeur est respectivement estimée à 0,382, 0,587, 0,577 à 1 semaine, 1 mois et 3 mois de la crise. Par ailleurs, la représentativité de la population de l'étude n'est pas discutée. Les patients sont volontaires pour remplir les questionnaires (ou leurs aidants /parents) induisant un biais de sélection.

Aucune désutilité associée au mode d'administration des traitements n'a été prise en compte, faute de données fiables (cf. analyse de sensibilité).

5.4.2. Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité

Deux données sont issues de l'étude suédoise : l'utilité moyenne hors crise et la désutilité moyenne associée à une crise en fonction de sa sévérité.

Dans l'étude suédoise, la sévérité est définie selon trois stades.

- Mineur : symptômes notables, mais sans impact sur les activités quotidiennes (p.ex. la main est gonflée mais cela ne vous empêche pas de tenir un crayon ou tout autre ustensile).
- Modéré : symptômes nécessitant une aide extérieure, les activités quotidiennes sont affectées (p.ex. la main est gonflée et il n'est pas possible de boutonner sa chemise ; le pied est gonflé et porter des chaussures est inconfortable).
- Sévère : un traitement ou une aide extérieure est nécessaire ou alors il n'est pas possible d'effectuer les activités quotidiennes (p.ex. gorge enflée avec difficulté à respirer, lèvres enflées empêchant de manger).

³ Patients completed EuroQoL 5 Dimensions 5 Levels (EQ5D-5L) questionnaires for both the attack-free state (EQ5D today), and the last HAE attack (EQ5D attack). Questions related to patient's age and sex and other variables, such as attack location and severity, were included to better understand the burden of HAE. EQ5D-5L values were estimated for the two HAE disease states. A total of 103 responses were analyzed (74% response rate). One hundred one reported an EQ5D today score (mean, 0.825) and 78 reported an EQ5D attack score (mean, 0.512) with significant differences between the two states ($p < 0.0001$).

Il est fait l'hypothèse que la survenue des crises a un impact sur la qualité de vie hors crise. Selon les données de Nordenfelt, Dawson et Wahlgren (2014), l'impact sur la qualité de vie de chaque crise survenue dans les 12 mois précédents est estimé à -0,0043.

Les formules utilisées pour l'estimation de l'utilité sont les suivantes :

Utilité moyenne

$$= \text{Durée totale avec crise} \times \text{Utilité moyenne avec crise} \\ + \text{Durée totale sans crise} \times \text{Utilité moyenne sans crise}$$

Avec :

■ **Durée totale avec crise** = Nombre crises $\times$ Durée moyenne d'une crise

■ **Durée totale sans crise** = Durée cycle – Durée totale avec crise

■ **Utilité moyenne avec crise**

$$= \% \text{crises mineures} \times \text{Utilité crise mineure} \\ + \% \text{crises modérées} \times \text{Utilité crise modérée} \\ + \% \text{crises sévères} \times \text{Utilité crise sévères}$$

■ **Utilité moyenne sans crise**

$$= \text{Utilité sans crise} - \text{Désutilité liée à l'âge} \\ - \text{Nombre annuel de crise} \times \text{Désutilité annuelle liée à une crise}$$

Tableau 7 : Données d'utilité intégrées dans le modèle

	Score d'utilité et de désutilité (Nordenfelt, Dawson et Wahlgren 2014)	Placebo	Takhzyro® 2 semaines	Takhzyro® 4 semaines	Takhzyro® ensemble (appliqué à Cinryze®)
Utilité moyenne pendant crise (désutilité)		0,4225 (-0,4025)	0,5002 (-0,3248)	0,5223 (-0,3027)	0,5128 (-0,3122)
Score d'utilité « hors crise »	0,8250				
Crise mineure	0,7550	2,5%	20,0%	30,0%	25,7%
Crise modérée	0,4560	62,5%	66,7%	50,0%	57,1%
Crise sévère	0,3390	35,0%	13,3%	20,0%	17,1%
Désutilité liée à l'augmentation de l'âge de 10 ans	-0,0221				
Désutilité annuelle liée à une crise	-0,0043				

Analyse de la HAS

Les données recueillies dans l'essai HELP-03 à partir du EQ-5D-5L ne permettent pas d'identifier d'impact quantifiable sur la qualité de vie d'une réduction du nombre de crise.

L'exclusion de l'étude d'Aygören-Pürsün est acceptable en raison de la méthodologie de mapping appliquée (non conforme).

L'étude retenue est une étude rétrospective, non française, et l'algorithme utilisé pour estimer les scores d'utilité n'est pas présenté. Cette étude comporte peu d'observations pour documenter la désutilité associée à 3 niveaux de sévérité de crises distincts. Le nombre de questionnaires disponibles pour documenter les différents états n'est pas connu. La catégorisation du niveau de crise des patients de l'essai HELP03 n'est pas définie et leur correspondance avec les niveaux de sévérité de l'étude suédoise n'est pas analysée.

En conséquence, l'hypothèse d'une dégradation de la qualité de vie en fonction de la quantité et de la sévérité des crises ne peut être considérée comme corroborée par des données probantes et les méthodes d'estimation appliquées pour estimer la désutilité appliquée hors période de crise ne sont pas robustes. Cela génère une incertitude susceptible de sous-estimer fortement le RDCR.

L'estimation de la désutilité annuelle associée à la survenue des crises est incertaine, car fondée sur une seule source.

5.5. Mesure et valorisation des coûts

5.5.1. Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont les coûts d'acquisition et d'administration des traitements de fond, les coûts d'acquisition et d'administration des traitements de crise, le suivi médical (consultations et visites médicales, paramédicales et hospitalières).

Une analyse intégrant les coûts indirects est présentée en analyse complémentaire (cf. annexe 6).

5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₇⁴

Tableau 8 : volumes consommés et coûts unitaires (analyse de référence)

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Takhzyro®	300mg Q2W sur [] cycles puis 300mg Q4W (70% des patients)	[] €/dose (300mg) + 22€ (Marge de rétrocession) [] /cycle ([] cycles) puis [] €/cycle	Hypothèses Shire
Cinryze®	1000 UI, 2 fois/sem	612,60€ (500UI) [] €/cycle	Posologie : RCP BDM AMELI
Traitement de crise (Firazyr, Berinert) Poids moyen 66,89kg	76,7% des crises 1,23 inj/crise Firazyr (30mg/crise) : 69,7% Berinert (20U/kg) : 30,3%	Firazyr : 1 427,97€/300mg ([] €/crise) Berinert : 514,58€/500U ([] €/crise) [] €/crise	% traité : Bouillet 2013 Inj/crise : Bouillet 2017 Répartition : rétroced'AM 2017 Prix : BDM AMELI Marge de rétrocession : 22€
Administration d'un traitement sous-cutané (Firazyr®, Takhzyro®)	Autoadministré : 76,9% IDE : 23,1%	5,41€ 1AMI=3,15€ Majoration=2,26€	Mode d'administration : Bouillet 2017 NGAP AMELI (1AMI) DAMIR (majoration moyenne/visite)
Administration d'un traitement intraveineux	IDE : 100%	8,56€ 2AMI=6,30€ Majoration=2,26€	Mode d'administration : Javaud 2018 NGAP AMELI (2AMI) DAMIR (majoration moyenne/visite)
Gestion d'une crise Hospitalisation Urgence Consultation	11,3% des crises 3% des crises 10,7% des crises	1 247,81€ 53,97€/visite 32,15€/consultation	% hospit : Bouillet 2013. Coût : scan-santé (DP D841), ENC ₂₀₁₆ % urgence : Javaud 2018. Coût : DAMIR+forfait ATU %consult : Wilson 2010. Coût : AMELI + dépassements (DAMIR)

Descriptif

Coût d'acquisition des traitements

Hypothèse sur la posologie du Takhzyro® : après 12 cycles (12 jours), 10% des individus conservent la posologie initiale (300 mg Q2W), et que 10% des individus acceptent une diminution des fréquences d'administration (300 mg Q4W). Le coût moyen par cycle est donc de 1200€ sur les 12 premiers cycles et 600€ sur les cycles suivants en incluant les 22€ de marge de rétrocession.

Hypothèse sur la posologie de C1-INH (Cinryze®) : la posologie correspond au RCP. Une analyse de sensibilité teste l'impact d'une posologie plus importante en conditions réelles d'utilisation (cf. Avis d'experts). Le coût moyen par cycle est de

⁴ L'ensemble des estimations produites ont été actualisées en euro 2017, via l'Indice des Prix à la Consommation (IPC) « 06.2.1 : Services médicaux » [59] de l'INSEE. Les coûts des traitements n'ont pas été actualisés, puisque l'IPC « Services médicaux » est en inflation chaque année, alors que le coût des traitements a tendance à baisser au cours du temps.

Suivi médical

Aucun suivi particulier n'est recommandé pour les patients atteints d'AOH. Seules les interventions associées à une crise sont prises en compte (hospitalisation, urgence, consultation médicale).

- Le pourcentage de crise nécessitant une hospitalisation (11,3%, Bouillet 2013) est cohérent avec les données d'une étude (Wilson 2010, 10,3%).
- Le pourcentage de crise nécessitant une visite aux urgences (3%, Javaud 2018) semble sous-estimé (Wilson 2010, 17,4% ; avis d'experts 10%).

Analyse HAS

L'analyse des coûts est correctement décrite et conforme aux recommandations considérant les données disponibles.

5.6. Validation

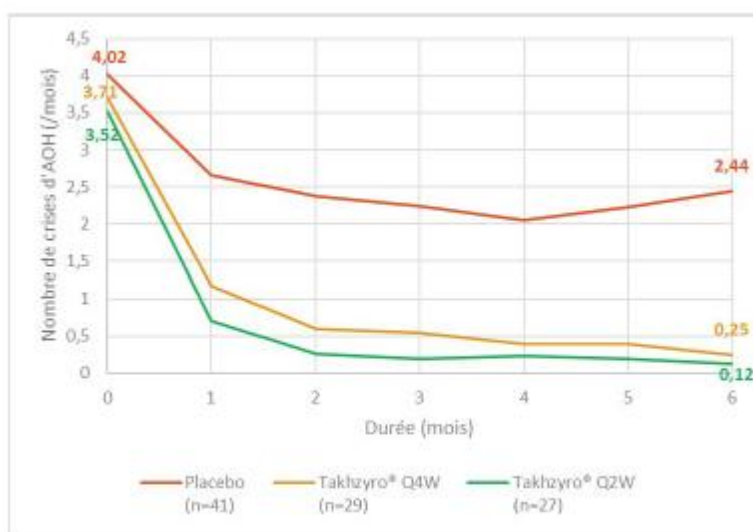
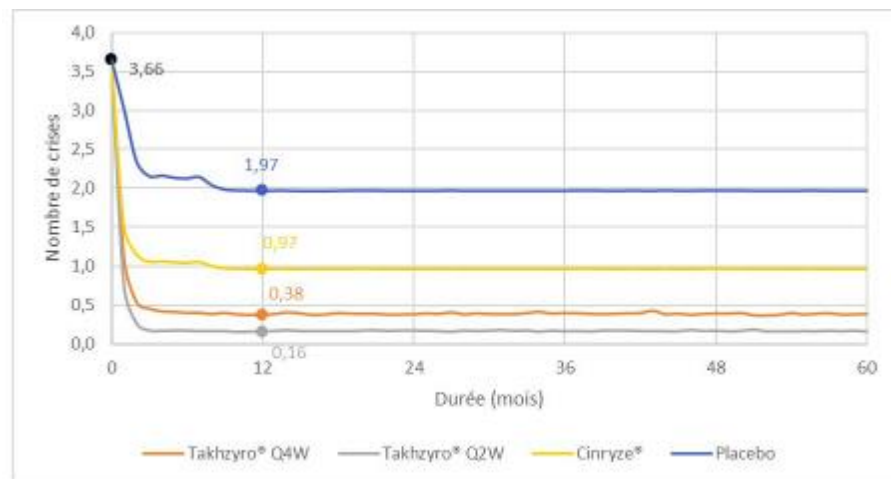
Vérification technique

Le modèle et les estimations de paramètres ont été réalisés par un intervenant principal, et un intervenant secondaire a été en charge d'expertiser l'ensemble des productions, afin de relever les éventuelles incohérences ou erreurs.

Validation interne

Le nombre de crises sous Takhzyro® et sous placebo, simulées par les modèles de régression de poisson, est cohérent avec les données observées dans l'essai HELP03 (Figure 5).

- Dans l'essai HELP03, un plateau semble être atteint à l'issue de quelques mois de traitement, avec un taux mensuel de crises respectivement de 0,25 et 0,12 pour les bras Takhzyro® toutes les 4 et 2 semaines. Ce plateau est également estimé via le modèle de régression de Poisson, avec un nombre de crises par mois à 12 mois respectivement de 0,38 et 0,17 pour les bras Takhzyro® toutes les 4 et 2 semaines.

Figure 5 : Evolution du nombre de crises d'AOH en fonction du temps (HELP03)**Figure 6. Estimation du nombre de crises d'AOH (régression de Poisson)**

Validation externe

Les seules données disponibles sont les données de l'ATU, observées sur 35 patients (revus au moins une fois pour une visite de suivi). Le nombre de crises sous Takhzyro® faible :

- 74,3 % des patients sans aucune crise
- 0,23 crise en moyenne par mois sur l'ensemble du suivi sous traitement – 2 à 5 mois dont 0,16 justifiant d'un traitement d'urgence
- 0,18 crises par mois sur la période J15-visite de suivi.

Validation croisée

Un seul modèle médico-économique évaluant l'efficience de traitements en prophylaxie a été identifié (ICER 2018). La structure du modèle de l'ICER (2 états de santé : prophylaxie et décès) est conforme à celle du modèle développé par Shire.

Selon l'industriel, les paramètres utilisés dans le modèle de l'ICER reposent sur des hypothèses difficilement vérifiables, et sur des données issues de sources disparates, rendant les estimations peu robustes.

Tableau 9 : Comparaison du modèle ICER et du modèle déposé pour la France

	ICER			Shire/Takeda		
	Absence de TT	Cinryze	Takhzyro®	Absence de TT	Cinryze	Takhzyro®
Coûts totaux	10 560 000\$	17 690 000\$	12 978 000\$	843 700€	3 362 399€	5 977 664€
Coûts des médicaments en prophylaxie	■	■	■	■	■	■
Coût de la prise en charge des crises	■	■	■	■	■	■
QALYs	17,15	17,91	18,42	13,63	16,45	18,37
RDCR vs Absence de TT (perspective US)		9 310 000\$	1 902 000\$			
RDCR vs Absence de TT (système de santé français)					893 122€	1 358 935€

Malgré tout, les deux modèles sont cohérents selon l'industriel. Les différences principales sont :

- la valorisation des coûts de prise en charge des crises, très différente entre l'analyse ICER (système de santé américain) et l'analyse Shire (système de santé français) ;
- l'absence de prise en compte dans le modèle ICER d'une surmortalité liée aux crises d'AOH, aboutissant à des différentiels en termes de QALYs entre les différents bras plus faibles que dans le modèle Shire.

Analyse de la HAS

La validation interne des données simulées par rapport aux données des essais est insuffisante. Les données observées pour Takhzyro® à 6 mois sont comparées aux données simulées à 12 mois. Les données simulées pour le bras placebo ne sont pas comparées aux données observées dans l'essai. La cohérence des simulations de Cinryze® par rapport aux données de l'essai CHANGE n'est pas discutée.

Les données externes disponibles (données ATU) sont insuffisantes pour une analyse de validation externe.

L'analyse comparée du modèle de l'ICER et du modèle de l'industriel confirme l'impact fort de la prise en compte d'une surmortalité liée aux crises. La prise en compte de ce paramètre, dont la quantification est incertaine, n'est pas conservatrice par rapport au choix retenu dans le modèle de l'ICER.

La validation croisée ne peut toutefois être correctement faite puisque seuls les résultats sont présentés par l'industriel et pas les différences de modélisation et d'hypothèses qui ont été faites dans le modèle ICER par rapport au modèle développé pour la France.

5.7. Résultats de l'analyse de référence

5.7.1. Résultats

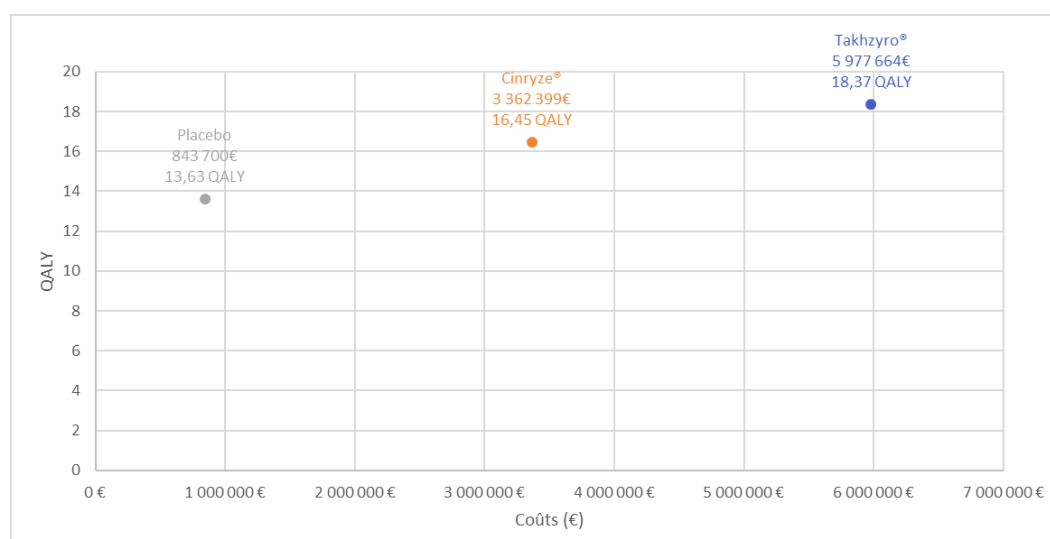
► Résultats sur l'efficacité

La frontière d'efficacité se compose du placebo, du Cinryze® et du Takhzyro®. Le RDCR du Takhzyro® versus Cinryze® est estimé à 1,36 M€/QALY. Cela représente un gain de 1,92 QALY pour un surcoût de 2,62 M€ par rapport au CINRYZE®.

Tableau 10 : Résultats en analyse de référence

	Coûts totaux	Années de vie	QALY	Dominance RDCR en QALY ou
Absence de traitement actif	843 700 €	21,04	13,63	Référence
C1 INH	3 362 399 €	22,60	16,45	893 122 €
Takhzyro®	5 977 664 €	23,78	18,37	1 358 935 €

Figure 7. Plan coût efficacité



► Résultats de l'analyse de coût

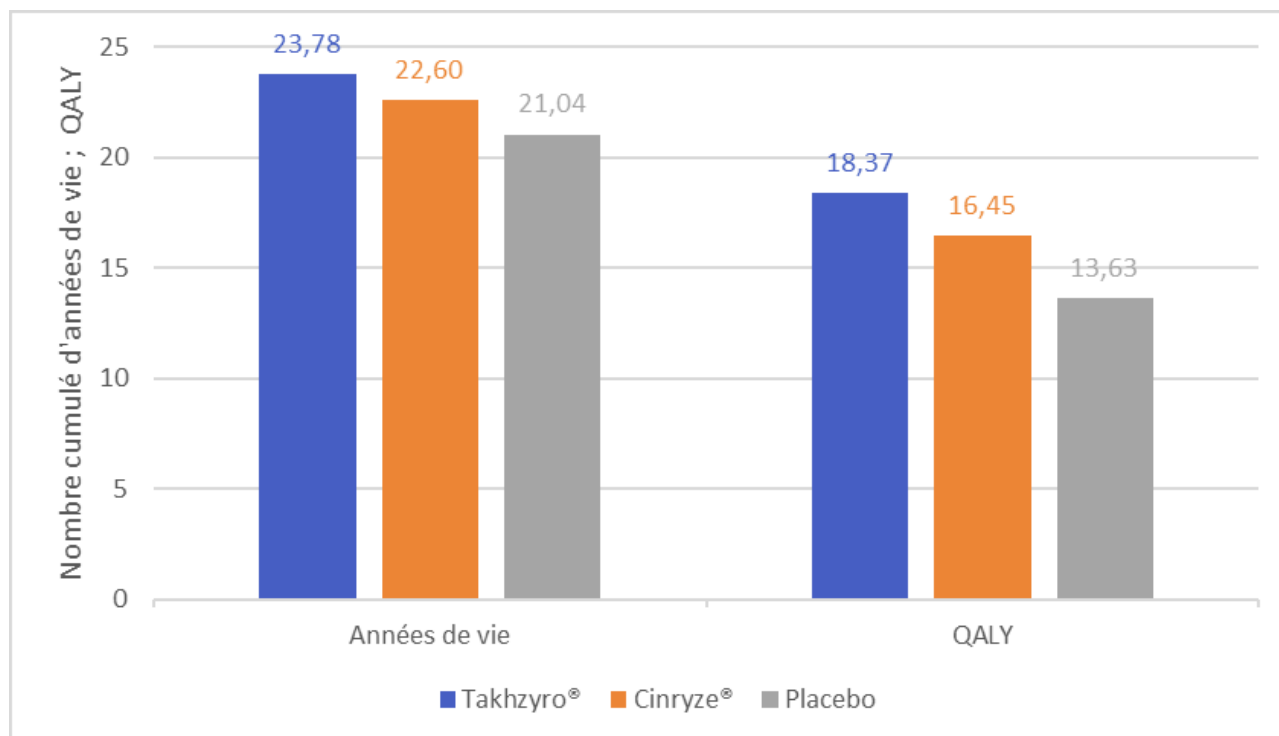
Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient traité par Takhzyro® sur l'horizon temporel de 60 ans est de 5,98 M€, dont [] de coût d'acquisition du traitement ([] %). Cela représente une augmentation respectivement de +77,8% et +608,5% par rapport au Cinryze® et au placebo.

► **Résultats de santé**

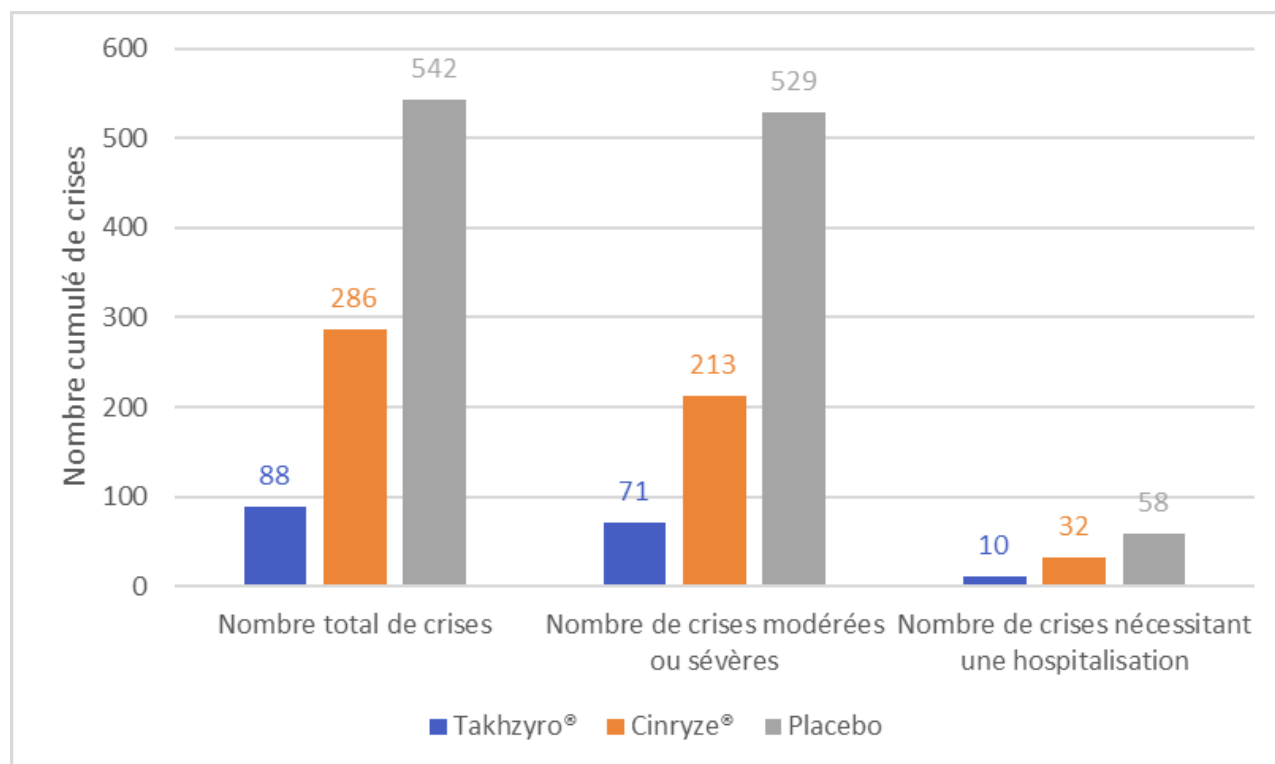
En analyse de référence, le nombre d'années de vie actualisé est respectivement de 23,8 ans, 22,6 ans et 21,04 ans pour le Takhzyro®, le Cinryze® et le placebo. Le Takhzyro® est associé à un gain d'années de vie de +1,2 ans (+5,22%) par rapport à Cinryze® et de +2,75 ans (+13,1%) par rapport au placebo.

Le nombre cumulé de QALY estimé est respectivement de 18,4 QALYs, 16,5 QALYs et 13,6 QALYs pour le Takhzyro®, le Cinryze® et le placebo, soit un gain sous Takhzyro® de +1,92 QALY (+17,70%) et +4,74 QALYs (+34,82%) respectivement par rapport au Cinryze® et au placebo.

Figure 9. Nombre cumulé de d'années de vie (QALY et LY)



L'industriel présente également des résultats en nombre de crises. Le Takhzyro® permet une diminution du nombre de crises de -70,64% et -85,57% respectivement par rapport au C1 INH et au placebo.

Figure 10. Nombre de crises évitées

5.7.2. Analyse de l'incertitude

► Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel

Les simulations montrent que le RDCR augmente lorsque l'horizon temporel est réduit. Ce résultat s'explique par l'augmentation dans le temps de la proportion d'individus espaçant les doses de Takhzyro® et du nombre d'années de vie.

Une augmentation de l'horizon temporel au-delà de 60 ans n'a pas d'impact.

Tableau 11 : Analyse de l'incertitude associée au choix de l'horizon temporel

HT simulé (60 ans en AR)	Résultats (AR = 1,358 M€/QALY)	
	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
1 an	4 157 014 €	205,9%
10 ans	2 008 684 €	47,8%
20 ans	1 729 644 €	27,3%
30 ans	1 588 590 €	16,9%
40 ans	1 454 303 €	7,0%
50 ans	1 380 460 €	1,6%
70 ans	1 358 896 €	0,0%

Taux d'actualisation

Le taux d'actualisation a un impact modéré sur les RDCR. Sans taux d'actualisation, le RDCR du Takhzyro® versus Cinryze® est estimé à 1,3 M€/QALY (une variation de -7,8% par rapport à l'analyse de référence).

Tableau 12 : Analyse de l'incertitude associée au choix du taux d'actualisation

HT simulé (4% en AR)	Résultats (AR = 1,358 M€/QALY)	
	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
0%	1 252 292 €	-7,8%
2%	1 350 138 €	-0,6%
6%	1 556 326 €	14,5%

Choix des comparateurs

- Avec Berinert® IV, Ruconest® IV

En l'absence de données d'efficacité publiées, il a été fait l'hypothèse que les traitements recommandés en cas de tensions d'approvisionnement ont une efficacité équivalente à celle de Cinryze® (C1-INH).

Sous cette hypothèse, ces produits n'apportent aucun gain de QALY par rapport à Cinryze® alors qu'ils engendrent des coûts supplémentaires. Ils sont donc tous deux dominés par Cinryze®, et ne modifient par conséquent pas la frontière d'efficience.

Tableau 13 : Résultats de l'analyse intégrant les traitements recommandés en cas de tension d'approvisionnement

	Coûts totaux	Années de vie	QALY	Dominance RDCR en QALY ou
Absence de traitement actif	843 700 €	21,04	13,63	Référence
Cinryze® (C1 INH)	3 362 399 €	22,60	16,45	893 122 €
Berinert®	4 327 925 €	22,60	16,45	Dominé
Ruconest®	5 029 266 €	22,60	16,45	Dominé
Takhzyro® (Lanadelumab)	5 977 664 €	23,78	18,37	1 358 935 €

- Analyse sans Cinryze® (C1-INH)

Considérant le manque de données disponibles pour documenter les effets relatifs entre Cinryze® et le Takhzyro®, une analyse fondée sur les seules données de l'essai clinique HELP03 (vs placebo) a été proposée. Cette analyse ainsi que l'incertitude qui y est associée sont présentés dans la suite de l'annexe.

► **Incertitude liée aux choix de modélisation**

Les choix de modélisation qui ont le plus d'impact parmi ceux qui ont été testés sont : l'âge à l'inclusion ; la proportion de patients réduisant la dose à 1 an ; la source retenue pour documenter l'utilité ; la posologie retenue pour Cinryze® ; la prise en compte d'une désutilité associée au mode d'administration des traitements.

Le prix revendiqué a également une influence très forte sur les résultats. La frontière d'efficience est modifiée pour une variation du prix de ██████ %.

Tableau 14 : Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

				Résultats (AR = 1,358 M€/QALY)	
	Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Données	Age à l'inclusion	39 ans	0 ans	1 204 601 €	-11,4%
			20 ans	1 239 298 €	-8,8%
			60 ans	1 662 669 €	+22,4%
			80 ans	2 106 323 €	+55,0%
	hypothèses	Durée des crises identiques	Essai CHANGE pour Cinryze® Essai HELP03 pour Takhzyro®	1 283 106 €	-5,6%
		Taux de crise en baseline 36,15	Variation entre 0 et 40	1 358 603 € (0) 1 358 970 € (40)	0 %
		70% de patients réduisant la dose de Takhzyro® à 1 an	0%	2 904 006 €	+113,7%
			50%	1 799 513 €	+32,4%
			100%	699 371 €	-48,5%
	Estimation RR Cinryze®	MAR	Comparaison naïve	1 404 741 €	+3,4%
			Comparaison indirecte avec ajustement sur les covariables	1 308 007 €	-3,7%
Utilité	Utilité	(Nordenfelt, Dawson et Wahlgren 2014)	(Aygören-Pürsün, Bygum et beusterien 2016)	2 426 057 €	+78,5%
	Désutilité	Absence de désutilité liée au mode d'administration	-0,024 pour les injections en IV	1 048 072 €	-22,9%
Coûts					
	Posologie Cinryze®	équivalente au RCP	+50%	608 059 €	-55,3%
			+75%	FE modifiée RDCR Takhzyro® vs placebo : 1,1 M€	
	Reliquats	Perte	Absence de perte	1 362 930 €	+0,3%
	Prix de Takhzyro®			FE modifiée RDCR Takhzyro® vs placebo : 467,4 K€	
				FE modifiée RDCR Takhzyro® vs placebo : 530,8 K€	
			%	146 627 €	%
			%	449 704 €	%
			%	752 781 €	%
			%	1 055 858 €	%
			%	1 662 012 €	%
			%	1 965 089 €	%

► Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

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 ci-dessous reprend les bornes hautes et basses des 10 variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR dans la population d'analyse.

Tableau 15 : Analyses de sensibilité déterministes

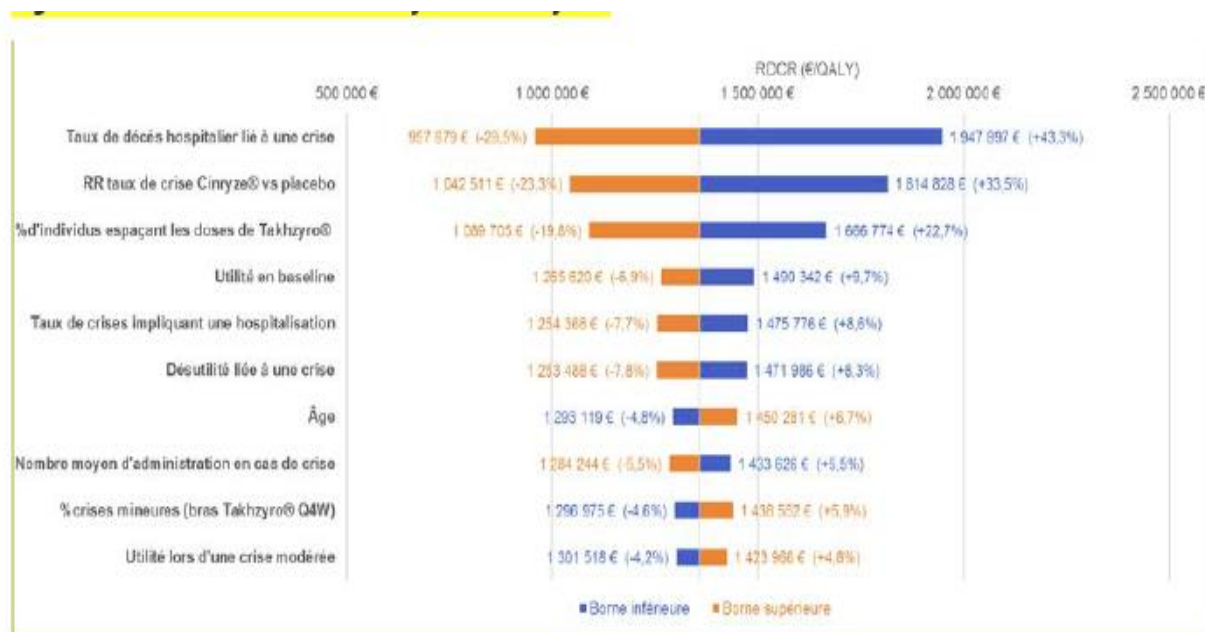
Paramètres			RDCR (AR 1,358 M€/QALY)		
Nom	Borne Inf.	Borne Sup.	Borne Inf	Borne Sup	variation moyenne %
Taux surmortalité	0,05%	0,61%	1,95 M €	0,96 M€	±36,4%
RR crise Cinryze® vs placebo	0,4041	0,5979	1,81 M€	1,04 M€	±28,4%
% patient réduisant les doses de Takhzyro®	55,5%	82,7%	1,67 M€	1,09 M€	±21,2%
Utilité en baseline	0,6782	0,7638	1,49 M €	1,27 M€	±8,3%
Taux de crises impliquant une hospitalisation	8,8%	14,0%	1,48 M€	1,25 M€	±8,1%
Désutilité liée à une crise	-0,0456	-0,0676	1,47 M€	1,25 M€	±8,0%
Âge	31,4	46,6	1,29 M€	1,45 M€	±5,8%
Nombre moyen d'administration/crise	0,30	2,17	1,43 M€	1,28 M €	±5,5%
%crises mineures (bras Takhzyro® Q4W)	15,2%	37,9%	1,30 M€	1,44 M€	±5,2%
Utilité lors d'une crise modérée	0,3911	0,5437	1,30 M€	1,42 M €	±4,5%

Les deux paramètres qui ont un impact substantiel sur les résultats sont le taux de décès hospitalier lié à une crise et le RR du taux de crise de Cinryze® vs placebo (variations du RDCR respectivement de ±30,4% et ±20,7%). L'industriel souligne que ces deux paramètres ont un effet cumulatif sur l'incertitude du résultat (le taux de décès lié à une crise et le taux de crises interagissent sur la mortalité) qui est capté dans les analyses de sensibilité probabiliste.

Concernant l'estimation de la surmortalité liée aux crises, l'industriel considère que l'estimation introduite dans le modèle est relativement robuste, malgré le caractère rare des décès, dans la

mesure où le taux de décès a été estimé à partir des données exhaustives du PMSI sur une durée de suivi conséquente (9 ans).

Figure 11. Graphique de Tornado (Takhzyro® vs Cinryze®)



Analyses de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations.

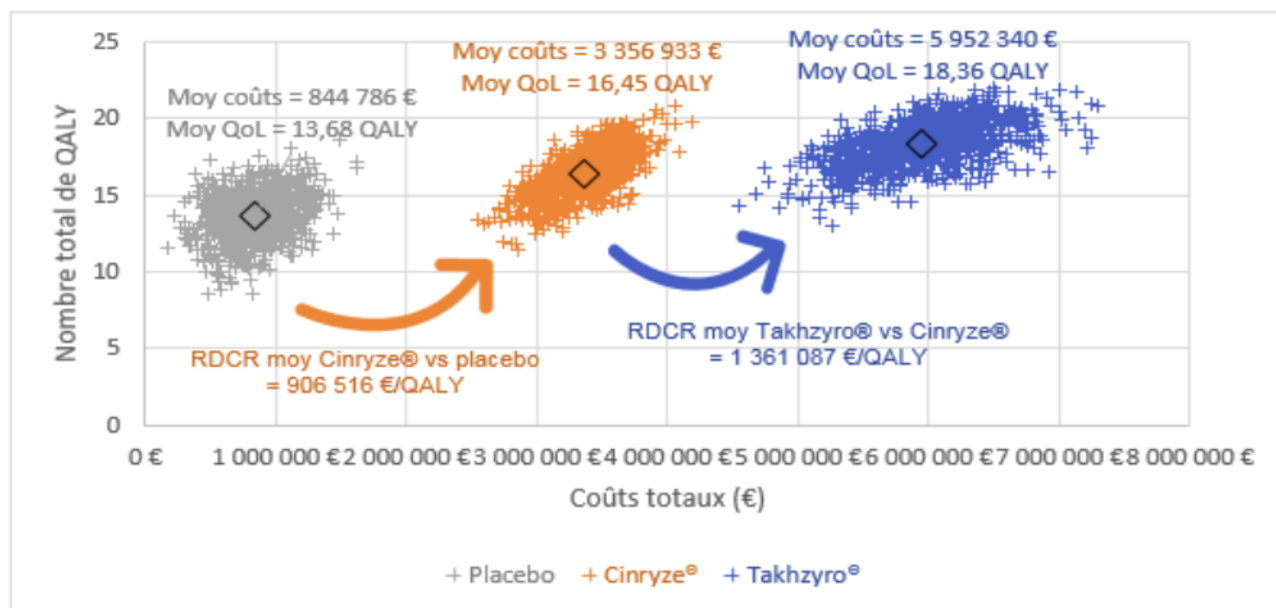
Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont :

- les caractéristiques démographiques (poids, âge à l'inclusion, % de femmes) avec une loi Beta ;
- les paramètres des modèles de régression de Poisson avec une loi Multi normale ;
- le taux annuel de crises en baseline avec une loi Normale ;
- le RR Cinryze® vs placebo avec une loi Gamma ;
- les paramètres associés à l'administration des traitements (% auto injection traitements SC ; % auto injection traitements IV, % individus espaçant les doses du Takhzyro®) avec une loi Beta ;
- les paramètres associés à la prise en charge des conséquences des crises ;
- le nombre moyen d'injection par crise, la durée moyenne d'une crise sous traitement actif ou placebo avec une loi Normale,
- le % de crises traitées par Firazyr®, % crises traitées, % crises hospitalisées ; % crises induisant des visites urgences, % crises induisant consultation médicale avec une loi Beta ;
- les paramètres de coûts avec une loi Normale ;
- les scores d'utilité avec une loi Beta ;
- la répartition des crises selon le degré de sévérité par traitement avec une loi Beta.

La corrélation entre les variables explicatives des modèles a été prise en compte dans les analyses de sensibilité probabilistes par la méthode de Cholesky.

Les simulations de l'ASP sont très proches des résultats de l'analyse de référence. Le RDCR moyen du Takhzyro® est de 1,4 M€/QALY versus C1 INH.

Figure 12 : Plan coût efficacité

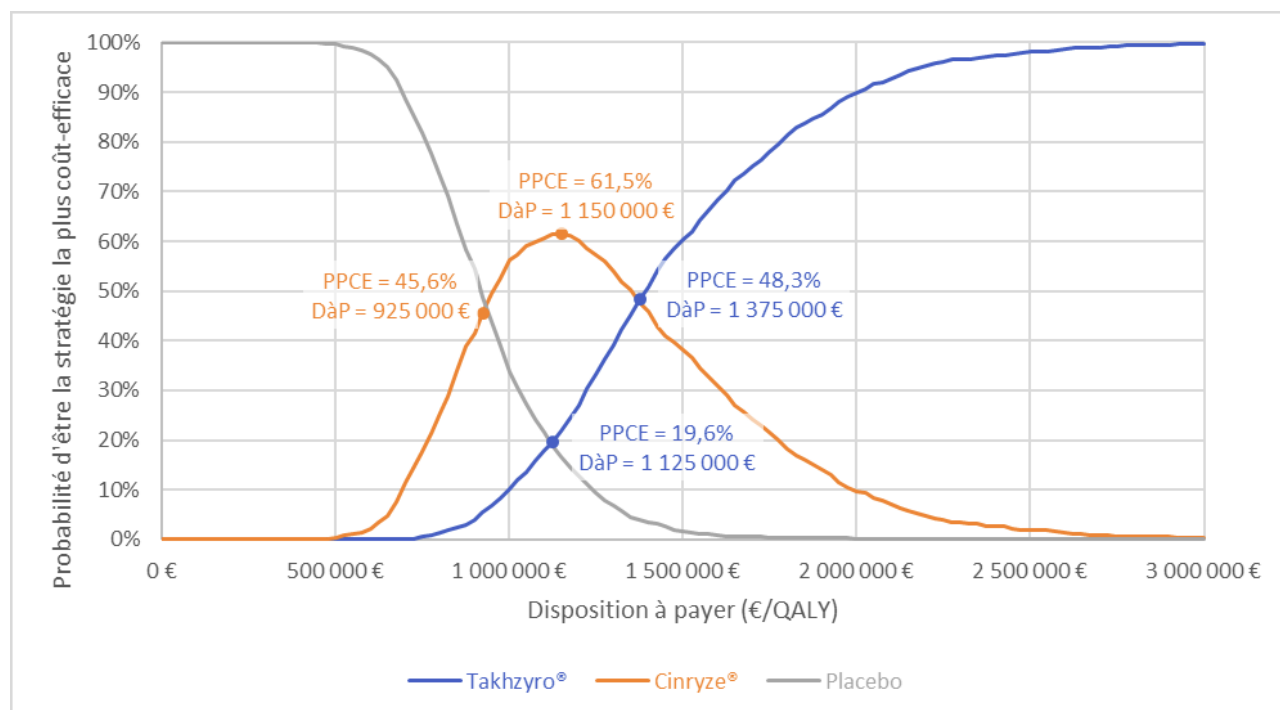


L'analyse probabiliste montre que le placebo est la stratégie qui a la plus forte probabilité de maximiser le bénéfice net jusqu'à une disposition à payer de 925 K€/QALY. C1 INH devient la stratégie qui a la plus forte probabilité de maximiser le bénéfice net pour une disposition à payer comprise entre 925 K€/QALY à 1,4 M€/QALY.

Le Takhzyro® devient la stratégie qui a la plus forte probabilité de maximiser le bénéfice net pour une disposition à payer dépassant les 1,4 M€/QALY.

La probabilité que le Takhzyro® maximise le bénéfice net est respectivement de 50%, 60% et 80% pour des dispositions à payer de 1,4 M€/QALY, 1,5 M€/QALY et 2,0 M€/QALY.

Figure 13. Courbes d'acceptabilité



5.8. Analyse en scénario comparant le Takhzyro® au placebo à partir des données de l'essai HELP 03

5.8.1. Résultats

Note HAS : en l'absence de Cinryze®, les résultats présentés dans cette analyse ne peuvent pas être interprétés en termes d'efficacité du Takhzyro® dans la prise en charge prophylactique des crises d'AOH.

Sur la base des données issues de l'essai HELP03, le Takhzyro® permet un gain de 4,74 QALYs pour un surcoût de 5,13 M€ par rapport au placebo.

Tableau 16 : Résultats en analyse complémentaire

	Coûts totaux	Années de vie	QALY	RDCR
Absence de traitement actif	843 700 €	21,04	13,63	Référence
Takhzyro®	5 977 664 €	23,78	18,37	1 082 064 €/QALY

5.8.2. Analyse de l'incertitude

► Incertitude liée aux choix de modélisation

Le sens des variations observées dans les analyses produites à partir de l'analyse complémentaire sont très proches de celles observées dans les scénarios proposés à partir de l'analyse de référence. Seuls ceux dont l'impact est supérieur à 10% sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 17 : Résumé des analyses en scénarios avec un impact supérieur à 10%

				Résultats (AR = 1,09 M€/QALY)	
	Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Choix structurants	HT	60 ans	1 an	2 311 602 €	+113,6%
			10 ans	1 462 276 €	+35,1%
			20 ans	1 311 474 €	+21,2%
			30 ans	1 227 351 €	+13,4%
	actualisation	4%	6%	1 205 149 €	+11,4%
Données	Age à l'inclusion	39 ans	0 ans	971 086 €	-10,3%
			60 ans	1 290 889 €	+19,3%
			80 ans	1 566 100 €	+44,7%
	Réduction de la dose de Takhzyro® à 1 an	70%	0%	1 707 433 €	+57,8%
			50%	1 260 598 €	+16,5%
			100%	814 478 €	-24,7%
Utilité	Utilité	(Nordenfelt, Dawson et Wahlgren 2014)	(Aygören-Pürsün, Bygum et beusterien 2016)	1 694 655 €	+56,6%
	Prix de Takhzyro®			467 397 €	%
				590 330 €	%
				713 264 €	
				836 197 €	
				959 131 €	
				1 204 998 €	
				1 327 931 €	

► Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

Analyses de sensibilité déterministes

Le tableau ci-dessous reprend les bornes hautes et basses des 10 variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR dans la population d'analyse.

Tableau 18 : Analyses de sensibilité déterministes

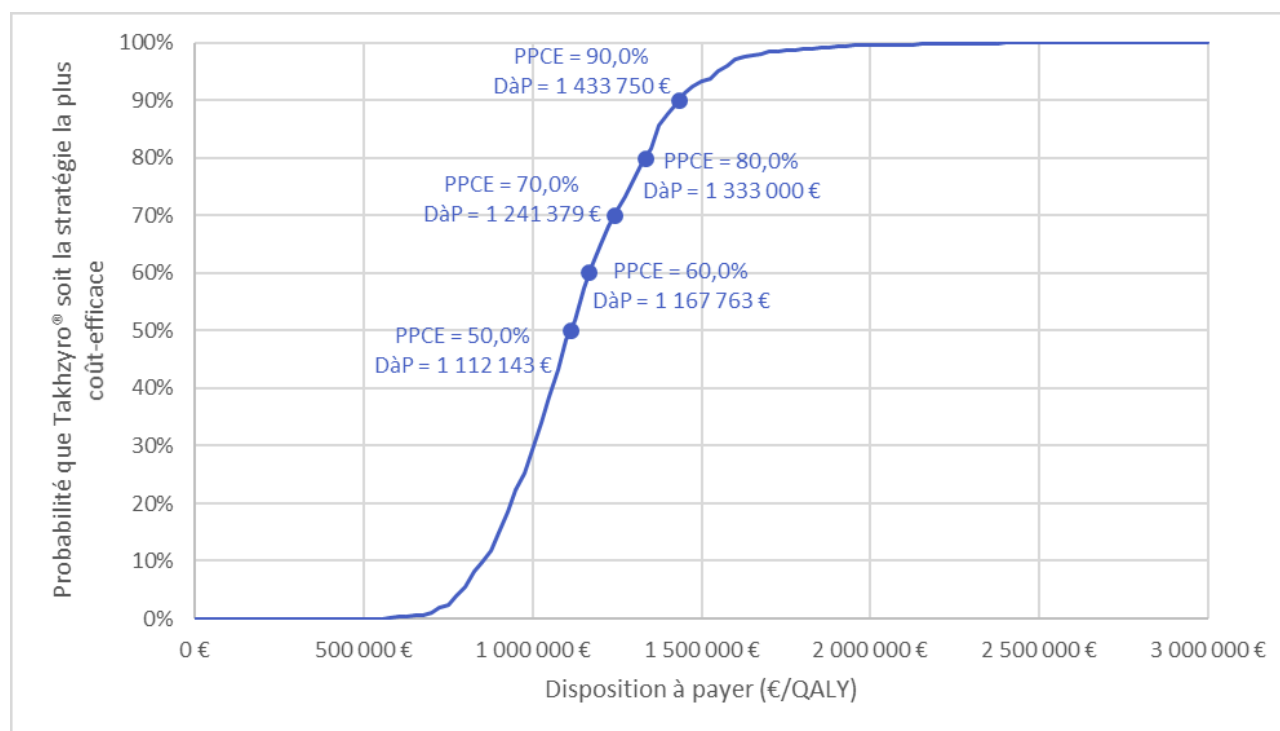
Paramètres			RDCR (AR 1,358 M€/QALY)		
Nom	Borne Inf.	Borne Sup.	Borne Inf	Borne Sup	variation moyenne %
Taux surrisque Décès	0,05%	0,61%	1,48 M€	0,79 M€	±31,8%
% doses réduites de Takhzyro®	55,5%	82,7%	1,21 M€	0,97 M€	±10,8%
Utilité en baseline	0,6782	0,7638	1,20 M€	1,00 M€	±9,1%
Taux de crises im-	8,8%	14,0%	1,16 M€	1,01 M€	±7,1%

Paramètres			RDCR (AR 1,358 M€/QALY)		
pliquant une hospitalisation					
Désutilité liée à une crise	-0,0456	-0,0676	1,16 €	1,01 M€	±6,7%
Désutilité lors d'une crise modérée	0,3911	0,5437	1,02 €	1,16 €	±6,6%
Nombre moyen d'administration/crise	0,30	2,17	1,15 €	1,01 €	±6,4%
Âge	31,4	46,6	1,04 €	1,15 M€	±5,1%
Utilité lors d'une crise sévère	0,0499	0,1164	1,04 M€	1,14 M€	±5,0%
Pourcentage de crises modérées sous placebo	47,2%	76,6%	1,04 M€	1,13 M€	±4,2%

Analyses probabilistes

La probabilité que le Takhzyro® maximise le bénéfice net dépasse 50% à partir d'une disposition à payer de 1,1 M€/QALY. Cette probabilité dépasse respectivement 70%, 80% et 90% pour une disposition à payer de 1,2 M€/QALY, 1,3 M€/QALY et 1,4 M€/QALY.

Figure 14. Courbe d'acceptabilité de l'analyse complémentaire



Analyse HAS

L'incertitude associée à l'analyse de référence et à l'analyse en scénario a été correctement explorée.

Il est cependant à noter que le choix des bornes testées dans les analyses de sensibilité déterministes n'a pas été discuté par l'industriel. Aucun argument ne

permet de garantir que les intervalles de variation soient suffisamment larges pour englober toute l'incertitude autour de l'estimation des différents paramètres.

Considérant l'impact de certains choix, l'exploration de l'incertitude aurait pu être complétée par des analyses visant à apprécier :

- l'impact du choix des modèles de régression ;
- l'impact d'une absence de surmortalité liée aux crises ;
- l'impact d'une approche ne distinguant pas les crises selon un niveau de sévérité.

La prise en compte d'une augmentation de la posologie de Cinryze® a également un impact important. Néanmoins cette analyse de sensibilité réalisée ne permet pas de prendre en compte le gain d'efficacité qui pourrait être associé à cette augmentation.

5.9. Discussion et conclusion

5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que l'analyse de référence montre une certaine robustesse. Les paramètres (avec une incertitude mesurable) ayant le plus d'impact sur les résultats sont le taux de décès hospitalier lié à une crise et le RR du taux de crise de C1 INH vs placebo.

Selon lui, l'incertitude autour des paramètres n'est pas de nature à modifier les conclusions de l'analyse. La stabilité des résultats serait globalement due aux hypothèses conservatrices du modèle. Il rappelle par ailleurs le manque de sensibilité de l'échelle EQ-5D à l'impact de l'AOH sur la qualité de vie.

Deux paramètres de coût (avec incertitude non mesurable) sont de nature à modifier les résultats de l'analyse : le prix du Takhzyro® et la posologie de prophylaxie du bras C1 INH (sur laquelle repose une incertitude non évaluée dans la littérature à ce jour). En effet, une baisse de prix d'au moins [REDACTED] ou une augmentation de la posologie de C1 INH de [REDACTED]% auraient pour conséquence de faire sortir C1 INH de la frontière d'efficacité.

L'industriel note que l'estimation de la surmortalité liée à une crise entraîne une variabilité substantielle du résultat. Il estime néanmoins que l'estimation retenue en analyse de référence est fiable, parce que produite sur des données PMSI exhaustives.

5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

Dans l'analyse de référence, telle que définie par l'industriel, le RDCR du lanadelumab (Takhzyro®) dans la prise en charge de la prévention des crises AOH est de 1,36 million d'euros par QALY gagné par rapport au C1-INH (Cinryze®).

Ce montant est estimé par rapport au traitement Cinryze®, produit par le même laboratoire, et dont le RDCR est lui-même estimé à 0,893 million d'euros versus placebo (risque de surestimation en raison de l'effet placebo mesuré dans l'essai).

La HAS note que l'estimation de l'effet relatif du traitement par Cinryze® est fragile, compte tenu des données disponibles pour le Cinryze® (essai incluant 22 patients et présentant une forte hétérogénéité par rapport à l'essai HELP 03).

En conséquence, la HAS prend en considération l'analyse portant sur les seules données de l'essai HELP 03, qui permet d'estimer l'effet attendu de l'introduction du Takhzyro® dans la prise en charge de la prévention des crises AOH par rapport à l'absence de traitement actif de fond. Sur 60 ans, le surcoût moyen par patient du Takhzyro® est estimé à 5,13 millions d'euros et les gains

associés en termes d'utilité sont estimés à 4,74 QALYs. Ces résultats ne peuvent pas être interprétés en termes d'efficience considérant la possibilité que le comparateur Cinryze® soit sur la frontière d'efficience.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

L'estimation du RDCR, produite par l'industriel, est soumise à une incertitude extrêmement importante. Trois sources d'incertitude sont en particulier très préoccupantes.

- L'incertitude concernant l'efficacité relative de Cinryze® versus placebo évoquée plus haut (valeur comprise entre 0,4041 et 0,5979) se traduit par une variation du RDCR de $\pm 30\%$.
- L'hypothèse d'une réduction de la mortalité liée aux crises n'est à ce jour pas corroborée par des données d'un niveau de preuve suffisant. L'incertitude sur le taux de surmortalité associée à une crise d'AOH (valeur comprise entre 0,05% et 0,61% se traduit par une variation du RDCR de $\pm 40\%$).
- L'hypothèse selon laquelle l'accumulation des crises a un impact sur la qualité de vie en dehors des crises n'est à ce jour pas corroborée par des données d'un niveau de preuve suffisant. En faisant l'hypothèse extrême inverse (absence totale d'impact du nombre et de la sévérité des crises sur la qualité de vie hors crise), le RDCR du Takhzyro® est de 2,307 millions d'euros par QALY (+70%, analyse HAS).

L'impact cumulé des deux dernières hypothèses est extrêmement important. En supposant une absence d'impact sur la surmortalité et sur la qualité de vie hors crise, le RDCR est de 10,13 millions d'euros par QALY (analyse HAS).

Relativement à ces paramètres, l'incertitude générée par le taux de patients espaçant les doses est plus faible, mais le RDCR augmente tout de même de +16% avec un taux de 60% au lieu de 70% (analyse HAS)

Inversement, certains choix méthodologiques retenus par l'industriel sont conservateurs. Par exemple, l'absence de désutilité associée aux intraveineuses (-23%). Cependant, ces choix semblent avoir un impact moins important que les choix précédemment cités.

Au-delà de la quantification de l'incertitude, plusieurs éléments interrogent quant à la transposabilité des résultats en conditions réelles d'utilisation et notamment sur le long terme (60 ans dans le modèle), en particulier l'efficacité, la tolérance et la persistance au traitement.

Par ailleurs, l'inadéquation entre la population de l'AMM et la population de la demande de remboursement pourrait favoriser un élargissement de la population mise sous traitement de fond par rapport aux patients orientés vers un traitement par Cinryze® ce qui pourrait avoir un impact sur les résultats attendus du produit. Des données de vie réelle sont donc nécessaires pour corroborer les hypothèses de modélisation concernant l'extrapolation des résultats de l'essai clinique à long terme et sur la population française à traiter.

► Conclusion

Le RDCR du lanadelumab (Takhzyro®) est soumis à une incertitude extrêmement importante associée à l'estimation de l'efficacité relative du traitement versus son comparateur et à l'impact des deux hypothèses suivantes : d'une part, Takhzyro® réduirait la surmortalité liée aux crises et, d'autre part, Takhzyro® améliorerait la qualité de vie hors crise en réduisant le nombre et la sévérité des crises. A ce jour, ces hypothèses ne sont pas corroborées par des données probantes et les méthodes supplétives proposées pour estimer un effet quantitatif de Takhzyro® sur la mortalité et sur la qualité de vie ne sont pas robustes. Si les hypothèses retenues par l'industriel sont argumentées, les connaissances disponibles à ce jour ne permettent pas de les corroborer avec un degré de certitude acceptable.

6. Annexe 4 – analyses complémentaires

Une analyse complémentaire est présentée par l'industriel, permettant d'intégrer les coûts indirects dans l'analyse de l'efficience.

Les coûts indirects ont été estimés par une méthode de valorisation de capital humain.

Par hypothèse, le pourcentage de crises induisant un arrêt de travail est supposé équivalent au pourcentage de crises nécessitant une consultation médicale (10,74%).

Sur la base des données de l'essai HELP03, le nombre de crise a été estimé à 36,15 par an et la durée d'une crise a été estimée à 26,26h.

En faisant l'hypothèse que les individus travaillent en moyenne 5 jours sur 7, et que les crises surviennent uniformément au cours du temps, le nombre de jours de travail manqués par crise est estimé à $0,1173 \times \text{nombre de crise par an}$.

Nombre de jours de travail manqués par an en raison des crises d'AOH

$$= \frac{10,74\% \text{ de crises avec arrêt de travail} \times \text{nombre de crises/an} \times 1,53 \text{ jours/crises} \times 5 \text{ jours travaillés}}{7 \text{ jours}}$$

$$= 0,1173 \times \text{nombre de crises/an}$$

La perte de production d'une journée de travail manquée a été estimée par le PIB moyen par jour travaillé d'un actif occupé. Le PIB 2017 a été estimé à 2 291,7 milliards d'euros, le nombre d'actifs en emploi en 2017 a été estimé à 26 512 000, et le pourcentage de jours travaillés a été estimé à 5/7. A partir de ces données, la perte d'une journée de production est estimée à 331,32 €.

Ainsi, le coût indirect annuel est estimé en multipliant le nombre de crise par le temps de travail perdu par crise (0,1173) et le coût de la perte par jour de travail manqué (331,32€).

Perte d'une journée de production

$$= \frac{\frac{2291,7 \text{ milliards €}}{26\,512\,000}}{365,25 \times \frac{5 \text{ jours}}{7 \text{ jours}}} = \frac{86\,440 \text{ €/an produits par actif occupé}}{261 \text{ jours de production par an}}$$

$$= 331,32 \text{ € produits par an et par actif occupé}$$

L'introduction des coûts indirects a un impact marginal avec un RDCR estimé à 1 354 927 € (+0,3%).

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

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-résultat dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-résultat ; 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

L'objectif est d'estimer l'impact budgétaire de l'introduction du lanadelumab (Takhzyro®), en estimant le différentiel de coûts entre un scénario avec lanadelumab (Takhzyro®) et un scénario sans lanadelumab (Takhzyro®).

7.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

► Perspective et horizon temporel

L'impact budgétaire est estimé selon la perspective de l'assurance maladie, sur un horizon temporel de 5 ans.

L'année 1 débute à la date prévisionnelle de la publication du prix du lanadelumab (Takhzyro®) au J.O., en [REDACTED].

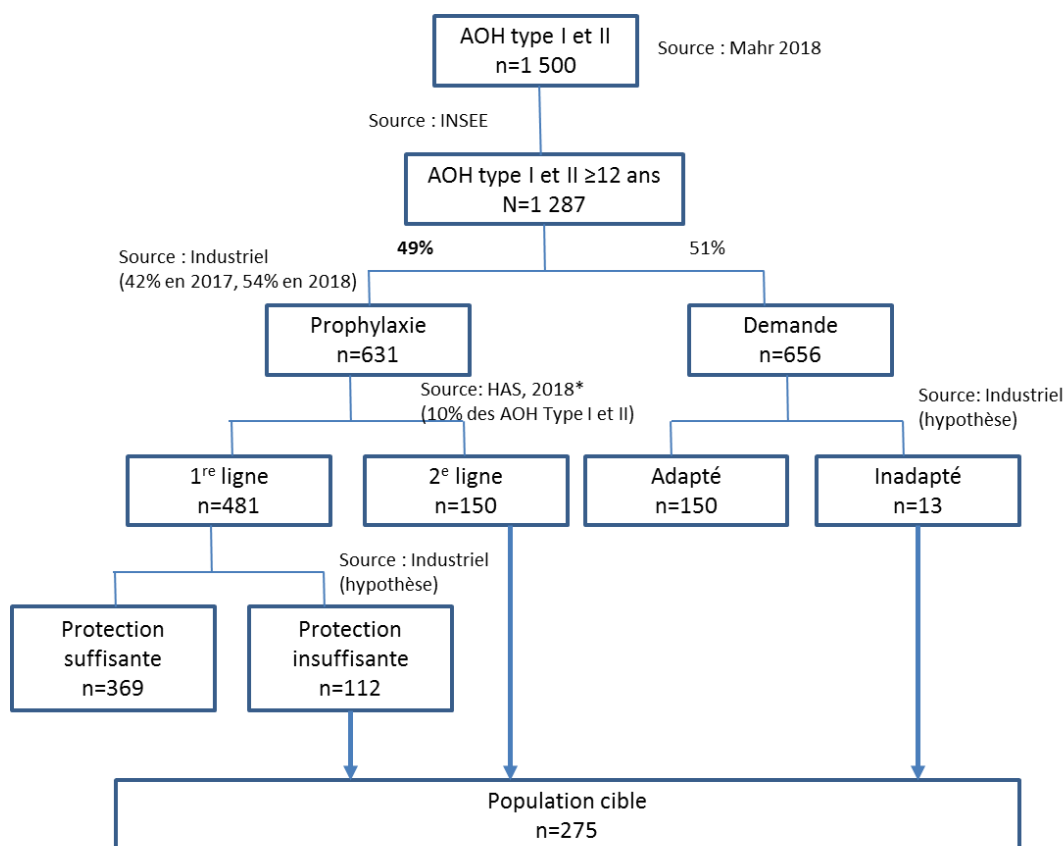
Aucune actualisation n'a été réalisée.

► Population d'analyse et population cible

La population d'analyse est définie sur l'indication revendiquée au remboursement, à savoir la prévention systématique des crises chez les enfants de plus de 12 ans, les adolescents et les adultes présentant des crises sévères et récidivantes d'angio-œdème héréditaire (AOH) de type I et II, intolérants ou insuffisamment protégés par des traitements préventifs de premières lignes, ou pour lesquels la prise en charge aiguë répétée s'avère inadaptée.

La population cible prévalente en [REDACTED] est estimée à 275 patients, qui se répartissent ainsi :

- 150 patients actuellement en 2^e ligne de traitement prophylactique ;
- 112 patients pour lesquels la protection du traitement prophylactique de 1^{re} ligne est insuffisante, éligibles à un traitement de 2^e ligne mais refusant de passer sous Cinryze® ;
- 13 patients traités à la demande de manière inadaptée (p.ex. intolérants aux traitements de 1^{re} ligne et refusant de passer sous Cinryze®, cf. 9 patients ATU).

Figure 15 : Estimation de la population cible de lanadelumab (Takhzyro®)**Références:**

Avis de la CT du 25 juillet 2018, Cinryse

A. Mahr, « Etude EPI-AOH-75 (résultats préliminaires) - UMR 1153, INSERM » . 12°

Journée Scientifique et Médicale du CREAK, Besançon, Mars 2018.

La population simulée est donc une population prévalente de 275 patients en ■■■■, avec une évolution restreinte à la croissance démographique (275 patients en ■■■■, 276 patients en ■■■■ et ■■■■, 277 en ■■■■).

► Scénarios comparés

Un scénario sans lanadelumab (Takhzyro®), qui comprend les options thérapeutiques suivantes : Cinryze® IV ; Berinert® IV ; Ruconest® ; Absence de traitement prophylactique.

Un scénario avec lanadelumab (Takhzyro®)

Analyse HAS

La population d'analyse de l'impact budgétaire est restreinte à l'indication revendiquée au remboursement. En France, l'industriel positionne le Takhzyro® en 2^e ligne de traitement prophylactique chez les patients souffrant de crises sévères et récidivantes.

Le libellé de l'indication d'AMM européenne ne spécifie ni le caractère de sévérité, ni la ligne de traitement prophylactique : « Prévention des crises récurrentes d'angio-œdème héréditaire (AOH) chez les patients âgés de 12 ans et plus ».

L'analyse de sensibilité montre qu'une sous-estimation de la population cible de conduit à une sous-estimation de l'impact budgétaire du même ordre de grandeur.

L'option « absence de traitement prophylactique » n'est pas cohérente dans l'analyse d'impact budgétaire. Considérant la définition de la population cible, cette option devrait correspondre en fait à une « absence de traitement prophylactique de 2^e ligne », puisqu'une majeure partie reçoit un traitement prophylactique de 1^{re} ligne (112 sur 125).

L'impact de cette simplification, fondée sur le choix de retenir les options incluses dans l'analyse d'efficience, ne peut être mesuré (impact sur le nombre de crise et impact sur les coûts de traitement).

7.3. Méthode et hypothèses

► Description générale

Le montant total annuel dans chaque scénario est calculé en multipliant le nombre de patients traités à l'année n par le coût moyen annuel de la prise en charge, pondéré par les parts de marché.

Analyse HAS

La méthodologie est simple et permet une approximation acceptable de l'impact budgétaire moyen.

► Parts de marché

Hypothèses retenues dans le scénario sans le lanadelumab (Takhzyro®)

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Hypothèses retenue dans le scénario avec le lanadelumab (Takhzyro®)

- [redacted]
- [redacted]

○

■

Tableau 19 : Parts de marché

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Scénario sans Takhzyro®	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Cinryze®</i>					
<i>Berinert®</i>					
<i>Ruconest®</i>					%
<i>Absence de traitement prophylactique</i>					
Scénario avec Takhzyro®	100%	100%	100%	100%	100%
<i>Takhzyro®</i>					
<i>Cinryze®</i>					
<i>Berinert®</i>					
<i>Ruconest®</i>					
<i>Absence de traitement prophylactique</i>					

Analyse HAS

Une erreur de calcul a été corrigée par la HAS (50/275 ≈ 18,18% et non 18,9%). Cette correction se traduit par une augmentation de l'impact budgétaire annuel comprise entre 2,3% et 3,6% selon les années.

La quantification de l'hypothèse de montée en charge des traitements prophylactiques en 2^e ligne n'est pas justifiée.

7.4. Mesure et valorisation des coûts

Pour chaque bras de traitement, un coût annuel par individu est estimé pour les 5 premières années suivant l'initiation du traitement. Ces estimations sont directement issues des estimations du modèle d'efficience (sans taux d'actualisation).

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts des traitements prophylactiques, aux coûts d'administration de ces traitements, au coût de traitement médicamenteux des crises et au coût de suivi des crises (hospitalisation et consultations médicales).

7.5. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

► Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 20 : Populations rejointes dans le modèle d'impact budgétaire

Année	■	■	■	■	■
Population cible	275	275	276	276	277
Population rejointe	■	■	■	■	■

► Coûts annuels par poste

La majorité des coûts de prise en charge sont dus aux coûts des traitements prophylactiques (à l'exception du bras « placebo », qui correspond aux traitements à la demande. Les coûts totaux associés au bras lanadelumab (Takhzyro®) baissent de -33% entre la 1^{re} et la 5^e année, du fait de l'espacement des doses.

Les coûts totaux de chacun des bras de traitement baissent dans le temps, du fait de la diminution du taux annuel de crises.

Tableau 21 : Coût annuel par individu et par poste (année 1)

	Takhzyro®	Cinryze®	Berinert®	Ruconest®	Placebo
Traitements prophylactiques	■	■	■	■	■ €
Administration des traitements	■	■	■	■	■
Prise en charge des crises	■	■	■	■	■
Conséquences des crises	■	■	■	■	■ €
Total	364 116 €	149 423 €	191 991 €	222 912 €	42 354 €

Tableau 22 : Coût annuel par individu et par poste (année 5)

	Takhzyro®	Cinryze®	Berinert®	Ruconest®	Placebo
Traitements prophylactiques	■	■	■	■	■
Administration des traitements	■	■	■	■	■
Prise en charge des crises	■	■	■	■	■
Conséquences des crises	■	■	■	■	■
Total	245 343 €	147 623 €	190 191 €	221 112 €	38 692 €

► Impact budgétaire

Selon l'estimation de l'industriel, l'estimation de l'impact budgétaire annuel du lanadelumab (Takhzyro®) montre une diminution en année 2, puis un impact budgétaire annuel relativement stable. L'impact budgétaire annuel moyen est estimé à ■

L'impact budgétaire du lanadelumab (Takhzyro®) cumulé sur les trois premières années est de ■■■■■ d'euros.

Tableau 23 : Impact budgétaire recalculé par la HAS

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
No. of eligible patients	275	275	276	276	277
No. of new eligible patients		■	■	■	■
% Market uptake by Takhzyro®	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
Total no. of patients treated with Takhzyro®	■■■	■■■	■■■	■■■	■■■
<i>Costs - Pathway excluding Takhzyro®</i>					
Total cost for Cinryze	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Total cost for Berinert IV	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Total cost for Others	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Total cost- pathway excluding Takhzyro®	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
<i>Costs - Pathway including Takhzyro®</i>					
Total cost for Takhzyro®	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Total cost for Cinryze	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Total cost for Berinert IV	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Total cost for Others	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■	■
Total cost- pathway including Takhzyro®	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Annual net budget impact	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Cumulative net budget impact	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

Analyse HAS

L'introduction du Takhzyro® dans le panier de soins, au prix revendiqué, double le coût total annuel de prise en charge de la population cible pour l'assurance maladie.

Le coût total annuel moyen de prise en charge d'une population prévalente de 275 patients, calculé sur 5 ans, passe de ■■■■■ à ■■■■■€.

L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans est estimé à ■■■■■€.

La HAS rappelle que ces estimations sont légèrement sous-estimées en raison d'une erreur de calcul dans les parts de marché.

Ces résultats sont en partie expliqués par le passage sous traitement prophylactique de patients qui ne recevaient pas de traitement prophylactique de 2^e ligne alors qu'ils étaient éligibles. L'impact budgétaire associé à ces patients est probablement surestimé, dans la mesure où aucun coût de traitement prophylactique de 1^{re} ligne n'est considéré.

7.6. Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Seuls deux paramètres ont un impact notable sur les résultats : le pourcentage d'individus espaçant les doses de lanadelumab (Takhzyro®) et le nombre moyen d'administrations en cas de crise (respectivement $\pm 19,1\%$ et $\pm 8,3\%$ de l'impact budgétaire à l'année 5).

Tableau 24 : Exploration de l'incertitude associée aux hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire

		Δ année 5	
Analyse de référence			
1. Prix de Takhzyro® (█████ €)			
████%		████	-98,6%
████%		████	-78,9%
████%		████	-59,2%
████%		████	-39,4%
████%		████	-19,7%
████%		████	+19,7%
████%		████	+39,4%
2. Taille de la population cible (n=275)			
n=150		████	-45,5%
n=300		████	+9,1%
3. Pourcentage d'individus espaçant les doses (████%)			
0%		████	+102,6%
50%		████	+29,3%
100%		████	-44,0%
4. Posologie Cinryze® (RCP)			
+50%		████	-29,5%
+75%		████	-36,9%

8. Annexe 6 – Echanges 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.

Lors de la phase contradictoire, l'industriel a adressé à la CEESP des éléments de clarification qui ont été pris en compte dans l'avis définitif.

ANALYSE D'EFFICACITÉ

SYNTHÈSE DES MODIFICATIONS ATTENDUES

Les demandes de modification de l'analyse de référence (AR) sont résumées dans le **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** ci-dessous. Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

Tableau 25 : Résumé des demandes de modifications de l'AR

AR actuelle	AR recommandée	Question
Comparateur unique : Cinryze	Introduction du placebo comme comparateur	Q2
Espacement des doses ()	Hypothèse plus cohérente avec le RCP	Q3
Méthode de comparaison indirecte par méta-analyse en réseau.	Méthode de comparaison indirecte ajustée sur les données individuelles.	Q14

CHOIX STRUCTURANTS DE L'ÉVALUATION

1. Concernant la population d'analyse :

- Pouvez-vous préciser la seconde partie de l'indication, c'est-à-dire « *les patients pour lesquels le traitement à la demande s'avère inadapté* » ?
- Pourquoi les patients pour lesquels le traitement à la demande est inadapté ne seraient pas d'abord orientés vers un traitement au long cours de 1^{re} ligne ?
- Est-il attendu que ces deux populations auront des caractéristiques différentes ?
- Pouvez-vous préciser s'il y a une différence en terme d'estimation de la population cible entre l'indication revendiquée au remboursement et celle ayant obtenu l'AMM ?

2. Quels sont les éléments qui permettent de postuler une absence de différence d'efficacité et de coût du produit en fonction de la sévérité (critère de stratification), et en fonction du motif de prescription (cf. ci-dessous) ?

Explication. Seules les caractéristiques d'âge et de poids sont discutées, alors que, d'une part, l'indication distingue deux populations (les patients intolérants ou insuffisamment contrôlés par le traitement prophylactique de 1^{re} intention et les patients pour lesquels le traitement à la demande s'avère inadapté) et, d'autre part, l'essai est stratifié en fonction du nombre de crises dans la phase précédant l'inclusion.

Comparateurs

3. Il est attendu que le modèle intègre l'absence de traitement prophylactique comme comparateur, dans la mesure où les deux essais sont réalisés versus placebo et qu'une

partie des patients aujourd'hui non traités pourraient bénéficier de Lanadelumab (Takhzyro®).

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

4. Quel est le nombre de patients dans l'essai qui relève du motif n°1 (patients intolérants ou insuffisamment contrôlés par le traitement prophylactique de 1^{re} intention) et le nombre de patients qui relèvent du motif n°2 (patients pour lesquels le traitement à la demande s'avère inadapté) ?
5. **Il est attendu que l'ensemble des données qui permettraient de discuter de la représentabilité des patients inclus dans l'essai HELP-03 soient présentées clairement dans un tableau (cf. ci-dessous pour exemple).** Les différences observées doivent être discutées au regard de leur impact potentiel sur l'estimation de l'efficacité et sa transposition en condition réelle d'utilisation. Pouvez-vous confirmer qu'il n'existe aucune donnée sur la sévérité des patients en condition réelle d'utilisation ?

Caractéristique	HELP-03	Bouillet 2013	Javaud 2018	ATU
Age moyen	40,7 ans		40 ans	50 ans (17-80)
Age médian	42,4 ans			
Sexe (% femmes)	70,4%	69,4%		72%
Poids				76,7kg
Sévérité	Sévère	Tout niveau	Tout niveau	
Nbre crises/an (moyenne)	38,8 (±45,6)	7,6	27	35,8
Nbre crises/6 mois				17,9
Traitements antérieurs de prophylaxie à long terme				
Cinryze® seul	48%			9,8%
TTT oral	3,2%			29,3%
Cinryze® + TTT oral	4,8%			56,1%
Aucun	44%			4,9%

Durées de traitement

6. **Il est attendu que le pourcentage de patients qui espacent les doses, ainsi que la date à partir de laquelle intervient cet espacement, soit révisé dans l'analyse de référence afin d'être plus cohérente avec RCP.**

Explication : L'hypothèse actuellement retenue en analyse de référence semble favorable au produit eu égard aux coûts très élevés d'acquisition. Le RCP précise que la fréquence d'administration de 300 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée chez certains patients (le patient bien contrôlé (par exemple aucune crise pendant plus de 6 mois) ou de faible poids (< 40 kg) ou en cas d'effets indésirables). Un taux de 70% des patients réduisant les doses dès 6 mois de traitement ne semble pas vraisemblable au regard du RCP.

Probabilités de transition vers l'état décès

7. Pouvez-vous présenter la source et la méthodologie retenues pour estimer les probabilités de décéder ?

Dimension temporelle

8. Pouvez-vous justifier le choix de la durée des cycles ?

Crises

9. Concernant l'essai clinique :

- Discuter de l'impact de l'effet placebo sur l'évaluation de l'efficience. Cet effet a-t-il été observé dans les autres essais ?
- **Pouvez-vous nous transmettre la dispersion du nombre de crises dans la strate la plus haute (>3) pour chacun des bras et nous fournir les arguments permettant de conclure que l'hétérogénéité Baseline entre les bras de l'essai n'impacte pas la spécification des régressions et qu'aucun impact n'est attendu sur l'estimation du RDCR ?**
- Si le nombre de crises est un signe de sévérité, ne faut-il pas considérer que le bras à 2 semaines intègre des patients moins sévères ?
- En complément de la figure 7 p. 71 du rapport technique, pouvez-vous nous fournir les distributions du nombre crises par période ?

10. Pouvez-vous indiquer le résultat du test utilisé pour vérifier l'hypothèse d'égalité entre la moyenne et la variance des données ? Si ce test conduit à rejeter cette hypothèse, comme l'indique le rapport technique p. 72, le choix du modèle de poisson n'est pas justifié. Dans ce cas, il est attendu une correction.

11. Pouvez-vous spécifier les modèles de régression retenus et interpréter les coefficients estimés.

- **Justifiant davantage le choix des variables explicatives ?**
- **Comment est traitée la corrélation entre les variables explicatives ?**

Explication : Le rapport technique parle de 3 variables explicatives dont le traitement (cf. 3^e variable définie p.73). Or, le tableau 35 p.102 semble indiquer que le modèle de régression a été spécifié indépendamment dans les trois bras et que le traitement n'est pas intégré comme variable.

Modèles de régression de Poisson	
Modèle Takhzyro® Q2W	
β_0	-1,8062
$\beta_{\text{Nombre de crises au cycle précédent}}$	0,3437
$\beta_{\text{Nombre de crises en baseline}}$	-0,0137
Modèle Takhzyro® Q4W	
β_0	-1,6702
$\beta_{\text{Nombre de crises au cycle précédent}}$	0,1943
$\beta_{\text{Nombre de crises en baseline}}$	0,1592
Modèle placebo	
β_0	0,1499
$\beta_{\text{Nombre de crises au cycle précédent}}$	0,1033
$\beta_{\text{Nombre de crises en baseline}}$	0,0766

12. Pourquoi avoir estimé le nombre moyen de crises baseline, intégré comme variable dans le modèle, sur 3 bras de l'essai, dont le bras placebo ?

13. Pouvez-vous indiquer sur quel modèle de régression est appliqué le RR issu de la méta-analyse pour estimer le nombre de crise sous Cinryze® ?

Explication : Les coefficients repris p.76 pour estimer le nombre de crises de Cinryze® ne correspondent à aucun des coefficients indiqués dans le tableau 35.

14. Pouvez-vous justifier l'hypothèse d'un RR constant dans le temps de Cinryze® versus le traitement de référence utilisé ?

Explication : Etant les investigateurs de l'essai CHANGE, Il est attendu que cette hypothèse soit testées sur les données de l'essai.

15. Est-ce qu'il y a des données de la répartition du niveau de sévérité des crises dans l'essai CHANGE ? si oui, pourquoi ne pas avoir fait comme pour la durée pour estimer la répartition, c'est-à-dire la moyenne sur les essais HELP et CHANGE ?

Méta-analyse

16. Une analyse rigoureuse de l'hétérogénéité des essais retenus dans l'évaluation de l'efficacité est attendue. Les deux courbes KM du placebo, telles qu'observées dans les deux essais cliniques HELP03 et CHANGE, seront présentées sur un même graphique et discutées.
17. Pouvez-vous développer les arguments permettant de conclure que les essais avec switch over sont comparables à l'essai HELP03 sans switch-over (type de test réalisé, analyse des résultats, etc.) et justifier qu'un ajustement sur le cross-over n'aurait pas d'impact ?

Explication : Etant les investigateurs de l'essai CHANGE, un ajustement sur le cross-over était possible sur les données de l'essai.

18. Pouvez-vous conduire une analyse critique de la méta-analyse réalisée, notamment en argumentant :
- l'intérêt de cette approche sur un réseau aussi simple, avec un seul essai pour chaque liaison ;
 - le choix de cette approche par rapport à une comparaison indirecte ajustée, notamment si vous disposez de toutes les données individuelles pour les deux essais HELP03 et CHANGE.

Selon les réponses apportées à ces questions, il est attendu qu'une autre méthode soit mise en œuvre pour documenter l'efficacité relative des traitements.

Evénements indésirables

19. L'intérêt de prendre en compte, dans l'analyse intégrant le placebo en comparateur, les événements indésirables de grade 3-4 liés au traitement devra être discuté.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

20. Il est attendu une analyse critique de l'étude de Nordenfeld.
21. Expliquer, si possible à l'aide d'un exemple, comment sont estimées et appliquées les utilités par cycle.

Explication : Si on regarde les scores d'utilité rapportés dans le tableau 26 p. 81, ils correspondent simplement à l'utilité moyenne hors crise observée dans l'étude suédoise (0,8250) et à la différence entre ce score d'utilité moyen et les désutilités moyennes selon la sévérité de la crise (-0,07 ; -0,369 ; -0,486). Les éléments présentés dans le tableau 26 p.81 ne sont pas suffisants pour comprendre comment est calculée l'utilité associée à chaque cycle : Comment est effectué le calcul à chaque cycle, sur la base des deux utilités (hors crise et utilité au moment de la crise) issues de la publication de Nordenfeld, en prenant en compte les taux mensuels appliqués et la durée des crises.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

22. Pouvez-vous mettre en cohérence le calcul du nombre de crise prises en charge par Firazy et Berinert avec l'hypothèse de 1,23 injection par crise.

Explication : vous indiquez p.86 que vous faites l'hypothèse d'un nombre de crises traitées par Firazyr équivalent au nombre d'unités rétrocédées, ce qui n'est pas cohérent avec l'hypothèse de 1,23 injections par crise.

23. La méthode d'estimation des coûts indirects présente certaines incohérences et la méthode d'intégration dans l'analyse de sensibilité n'est pas expliquée.
-

VALIDATION

24. Quelle approche de validation interne a été appliquée ?
25. Il est attendu que les outputs du modèle, soient validés par les données de l'essai et par des données en vie réelle, si disponibles. En particulier, il est attendu que le nombre de crises modélisé dans les deux bras soit comparé au nombre de crises observées dans l'essai afin de vérifier la cohérence du plateau simulé à environ 2 mois.
26. Il est attendu une discussion informative permettant de comprendre pourquoi le modèle de l'ICER aboutit à des résultats aussi différents, en particulier avec la domination de Cinryze® par Takhzyro®.
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

27. Dans le cas où Cinryze reste sur la frontière d'efficience après l'introduction du placebo, une analyse restreinte à l'essai HELP03 Takhzyro versus placebo est présentée avec toutes ses analyses de sensibilité.
-

Analyse d'impact budgétaire

- 28. Compte tenu du montant du chiffre d'affaire estimé [REDACTED] net de l'incertitude sur l'estimation de la population cible, une analyse d'impact budgétaire est fortement souhaité**

Explication : l'estimation de la population cible repose sur l'hypothèse que 10% des patients nécessitent un traitement en prophylaxie de long court (soir 150 patients) en particulier en raison du contingentement des Cinryze® aux patients les plus graves.

L'arrivée sur le marché d'un traitement qui permet de lever ce contingentement et plus facile d'utilisation peut conduire à augmenter la population cible, d'autant que l'indication ouvre la possibilité de prescription aux patients chez qui un traitement à la demande n'est pas adapté.

Cela a conduit à une estimation sur dire d'expert de 250 à 300 patients. Cette estimation est très incertaine, d'autant que les données d'ATU montrent que 29,5% des patients ont été exposés au Cinryze® à l'entrée dans le dispositif. De plus, 5% des patients ont bénéficié du produit alors qu'ils n'avaient pas eu de prophylaxie au long cours avant. Rien ne permet de garantir qu'une part importante des patients ne vont pas basculer sur Takhzyro® au regard de la lourdeur et du risque des traitements de 1^{re} intention.

Documents support de l'analyse critique

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 21/12/2018) ;
- Rapport technique « Evaluation médico-économique de Takhzyro® dans la prévention des crises d'Angioedème Héréditaires (AOH) » (version 21/12/2018) ;
Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 20/12/2018)
- Rapport technique « Evaluation médico-économique de Takhzyro® dans la prévention des crises d'Angio-oedème Héréditaires (AOH) » (version actualisée du 17/04/2019) ;
Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 17/04/2019) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 17/04/2019.

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.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Sélection des comparateurs	20
Tableau 2 : Analyse de la représentativité de la population simulée	22
Tableau 3 : Résultats de l'étude HELP 03 sur la réduction du taux de crises confirmées par les investigateurs (de 0 à 182 jours ; analyse principale du critère principal, population ITT)	27
Tableau 4 : Coefficients du modèle de régression de Poisson	31
Tableau 5 : Critère de la déviance moyenne	31
Tableau 6 : Répartition de la sévérité des crises à partir des données de l'essai HELP03	32
Tableau 7 : Données d'utilité intégrées dans le modèle	35
Tableau 8 : volumes consommés et coûts unitaires (analyse de référence)	37
Tableau 9 : Comparaison du modèle ICER et du modèle déposé pour la France	40
Tableau 10 : Résultats en analyse de référence	42
Tableau 11 : Analyse de l'incertitude associée au choix de l'horizon temporel	45
Tableau 12 : Analyse de l'incertitude associée au choix du taux d'actualisation	46
Tableau 13 : Résultats de l'analyse intégrant les traitements recommandés en cas de tension d'approvisionnement	46
Tableau 14 : Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation	47
Tableau 15 : Analyses de sensibilité déterministes	48
Tableau 16 : Résultats en analyse complémentaire	51
Tableau 17 : Résumé des analyses en scénarios avec un impact supérieur à 10%	52
Tableau 18 : Analyses de sensibilité déterministes	52
Tableau 19 : Parts de marché	60
Tableau 20 : Populations rejointes dans le modèle d'impact budgétaire	61
Tableau 21 : Coût annuel par individu et par poste (année 1)	61
Tableau 22 : Coût annuel par individu et par poste (année 5)	61
Tableau 23 : Impact budgétaire recalculé par la HAS	62
Tableau 24 : Exploration de l'incertitude associée aux hypothèses de l'analyse d'impact budgétaire	63
Tableau 25 : Résumé des demandes de modifications de l'AR	64

Liste des figures

Figure 1 : Structure du modèle tel que présentée par l'industriel (source : rapport technique 21/12/2018)	23
Figure 2. Probabilité de décès par cycle en fonction du nombre de crises	26
Figure 3 : Courbes de KM des bras placebo des essais HELP03 et CHANGE	28
Figure 4. Résultats de la méta-analyse (source : annexe méta-analyse, p.39)	29
Figure 5 : Evolution du nombre de crises d'AOH en fonction du temps (HELP03)	39
Figure 6. Estimation du nombre de crises d'AOH (régression de Poisson)	39
Figure 7. Plan coût efficacité	42
Figure 8. Coûts moyen par poste	43
Figure 9. Nombre cumulé de d'années de vie (QALY et LY)	44
Figure 10. Nombre de crises évitées	45
Figure 11. Graphique de Tornado (Takhzyro® vs Cinryze®)	49
Figure 12 : Plan coût efficacité	50
Figure 13. Courbes d'acceptabilité	51
Figure 14. Courbe d'acceptabilité de l'analyse complémentaire	53

Figure 15 : Estimation de la population cible de lanadelumab (Takhzyro®)	58
Figure 16 : diagramme Tornado	63

Bibliographie

- Aygören-Pürsün, E., A. Bygum, et K. beusterien. «Estimation of EuroQol 5-Dimensions health status utility values in hereditary angioedema.» *Patient Prefer Adherence* 10 (2016): 1699-707.
- Bouillet L, Boccon-Gibod I, Gompel A, et al. « Hereditary angioedema with normal C1 inhibitor:clinical characteristics and treatment response with plasma-derived human C1 inhibitor concentrate (Berinert((R))) in a French cohort. .» *Eur J Dermatol.* , 2017: 27(2):155-9.
- Bouillet, L., A. Lehmann, et A. Gompel. «Traitements des angioedèmes héréditaires : recommandations du centre de référence national des angioedèmes (consensus 2014 de Bordeaux);.» *Presse médicale* 44, n° 5 (2015): 526-532.
- Bouillet, L., D. Launay, et O. Fain. «Hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency: clinical presentation and quality of life of 193 french patients.» *Ann Allergy Asthma Immunol* 111, n° 4 (2013): 290-294.
- HAS. «Raport d'évaluation des médicaments indiqués dans l'angioedème héréditaire (AOH) en raison d'un déficit en inhibiteur de la C1 estérase.» www.has-sante.fr. 24 Juillet 2015.
- ICER. «Prophylaxis for hereditary angioedema with lanadelumab and C1 Inhibitors: effectiveness and value.» icer-review.org. 11 october 2018. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/03/ICER_HAE_Draft_Evidence_Report_082318.pdf.
- . «Prophylaxis of Hereditary Angioedema with lanadelumab and C1 Inhibitors: effectiveness and value.» icer-review.org. 15 November 2018. https://icer-review.org/wp-content/uploads/2018/03/ICER_HAE_Final_Evidence_Report_111518.pdf.
- INSEE. «Description du poids corporel en fonction du sexe et de l'âge dans la populaiton française.» *Environnement, Risque et Santé* 6, n° 3 (2007).
- Janaud, N., L. Bouillet, et H. Rabetrano. «Hereditary Angioedema, Clinical presentation and Soco-Economic Cost of 200 French Patients.» *J. Allergy Clin Immunol Pract.* 7, n° 1 (2019): 328-330.
- Javaud N, Bouillet L, Rabetrano H, Bitoun A, Launay D, Lapostolle F, Reuter PG, Martin L,Vicaud E, Fain O, Adnet F, Durand-Zaleski I, et Floccard B,Gompel A, Sobel A, Boccon-Gibod I, Coppere B, Kanny G. SOS HAE Collaborative Study Group. «Hereditary Angioedema, Clinical Presentation and Socio-Economic Cost of 200 French Patients.» *J Allergy Clin Immunol Pract*, s.d.: 2018.
- Maurier, M. «The international WAO/EAACI guideline forthe management of hereditary angioedema - The 2017 revision and update.» *Allergy* 73 (2018): 1575-1596.
- Nordenfelt, P., S. Dawson, et CF Wahlgren. «Quantifying the burden of disease and perceived health state in patients with hereditary angioedema in Sweden.» *Allergy Asthma Clin Immunol.* 35, n° 2 (2014): 185-90.
- Wilson DA, Bork K, Shea EP, Rentz AM, Blaustein MB, Pullman WE. « Economic costs associated with acute attacks and long-term management of hereditary angioedema. .» *Ann Allergy Asthma Immunol.*, 2010.

~



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

ISBN n° 978-2-11-155605-8