



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Ilaris® (canakinumab)

Novartis

Date de validation par la CEESP : 12 décembre 2017

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	8
1.1	Objectif et contexte de l'étude	8
1.2	Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS	8
1.2.1	Analyse coût-efficacité	8
1.2.2	Analyse d'impact budgétaire	8
1.3	Conclusion de la CEESP sur l'efficience	9
1.4	Conclusion de la CEESP sur l'impact budgétaire	12
1.5	Données complémentaires	13
2.	Synthèse de l'analyse critique	14
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	16
3.1	Objet de la demande	16
3.2	Produit et indication concernés par la demande	16
3.3	Historique d'autorisation de mise sur le marché	18
3.4	Historique du remboursement	19
	Population cible	19
4.	Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique	20
5.	Annexe 3 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique	31
5.1	Documents support de l'analyse critique	31
5.2	Objectif de l'étude médico-économique proposée	31
5.3	Choix structurants concernant l'étude médico-économique	32
5.3.1	L'analyse économique et le choix du critère de résultat	32
5.3.2	L'horizon temporel et l'actualisation	32
5.3.3	La population d'analyse	33
5.3.4	Les stratégies comparées	35
5.4	La modélisation	38
5.4.1	La population simulée	38
5.4.2	La structure du modèle	43
5.4.3	Prise en compte de la dimension temporelle	46
5.4.4	Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle et de la survenue d'événements intercurrents	47
5.4.5	Processus de validation	53
5.5	Mesure et valorisation des états de santé	54
5.5.1	Sources de données	54
5.5.2	Méthode retenue pour la valorisation des états de santé	55
5.5.3	Valeurs d'utilité implémentées dans le modèle	58
5.6	Mesure et valorisation des coûts	59
5.6.1	Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel	59
5.7	Présentation des résultats et analyses de sensibilité	72
5.8	Analyse des limites et de la validité de l'étude	85
5.8.1	Résultats de l'étude économique	85
5.8.2	Interprétation de l'incertitude et de la transposabilité des résultats en vie réelle	85

6.	Annexe 4 - Tableau de synthèse de l'analyse critique – analyse d'impact budgétaire.	87
7.	Annexe 5 - Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	90
7.1	Objectif de l'analyse proposée	90
7.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	90
7.2.1	Perspective et horizon temporel	90
7.2.2	Population d'analyse et population cible	90
7.2.3	Scénarios comparés	93
7.2.4	Méthode et hypothèses	93
7.2.5	Parts de marché	94
7.2.1	Populations rejointes simulées par le modèle	94
7.4.1	Sur la population totale	99
7.4.2	Dans les différentes indications	100
8.	Annexe 6 – Echange avec l'industriel	103
	Bibliographie	112

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales caractéristiques des pathologies (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	17
Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients en pratiques cliniques (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	33
Tableau 3 : Eléments différenciant les 3 sous-populations (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	34
Tableau 4 : Population FMF-rc (Source : HAS, à partir du rapport technique de l'industriel).	36
Tableau 5 : Population MDK (Source : HAS, à partir du rapport technique de l'industriel).....	36
Tableau 6 : Population TRAPS (Source : HAS, à partir du rapport technique de l'industriel).	36
Tableau 7 : Part d'utilisation des différents traitements disponibles en France (Source : cohorte JIR).....	37
Tableau 8 : Caractéristiques des différentes classes d'âge (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	39
Tableau 9 : Caractéristiques des patients FMF-rc de l'essai CLUSTER et des patients des registres (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	40
Tableau 10 : Caractéristiques des patients MKD de l'essai CLUSTER et des patients des registres (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	40
Tableau 11 : Caractéristiques des patients TRAPS de l'essai CLUSTER et des patients des registres (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	41
Tableau 12 : Comparaison nombre de crise entre CLUSTER et les données françaises publiées (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	41
Tableau 13 : Comparaison des patients FMF-rc à l'inclusion des patients inclus dans les essais portant sur le canakinumab et de l'anakinra (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	42
Tableau 14 : Fréquences annuelles de crises dans les différentes cohortes en fonction des états de santé (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	48
Tableau 15 : Distribution des EI graves estimées à partir du registre Beta-Confident (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	49
Tableau 16 : Distribution des patients au cours du temps en fonction de la calibration (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	50
Tableau 17 : Transitions de l'arbre de décision (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	51
Tableau 18 : Transitions du modèle de Markov (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	51
Tableau 19 : Données de prévalences moyennes de l'amylose calculées (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	53
Tableau 20 : Scores de qualité de vie SF-12 (un score élevé correspondant à un bon état de santé) (Source : essai CLUSTER).....	54
Tableau 21 : Scores EQ-5D de l'étude HEROES (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	55
Tableau 22 : Valeurs d'utilité estimées à partir de l'essai CLUSTER (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	56
Tableau 23 : Utilités associées à l'anxiété (Source : Deger et al. 2011).	56
Tableau 24 : Résultats de l'étude de Lee et al. 2005 ayant servis à calculer la valeur d'utilité liée à l'IRTC incluse dans le modèle. (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	57
Tableau 25 : Synthèse des données d'utilité. Source : rapport technique de l'industriel.	58
Tableau 26 : Distribution des traitements utilisés comme traitement de support (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	60
Tableau 27 : Doses journalières des traitements de support selon l'âge (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	60

Tableau 28 : Coûts unitaires des médicaments pris en compte dans le modèle (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	61
Tableau 29 : fréquence et coûts des examens biologiques retenus dans la modélisation (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	62
Tableau 30 : coûts de visites (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	63
Tableau 31 : Dose journalière des traitements de la crise selon l'âge. (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	64
Tableau 32 : Durée des crises par indication (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	64
Tableau 33 : Coûts des actes de diagnostics et de suivi de l'AAA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	65
Tableau 34 : Coût des actes de biopsie de la prise en charge de l'amylose AA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	66
Tableau 35 : Prise en charge de l'IRCT – Dialyse (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	66
Tableau 36 : Prise en charge de l'IRCT – Greffe (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	67
Tableau 37 : Coût de la prise en charge hospitalière des infections graves (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	68
Tableau 38 : Coût de la prise en charge ambulatoire des infections graves (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	69
Tableau 39 : Proportion d'hospitalisations associée aux infections graves (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	69
Tableau 40 : Distribution des infections graves (Source : registre beta-confident, septembre 2017).	69
Tableau 41 : Synthèse des coûts implémentés dans le modèle (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	70
Tableau 42 : Coûts (en Euros 2017) par postes de consommation de soins sur l'horizon temporel, actualisés à 4% (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	71
Tableau 43 : Résultats de l'étude médico-économique (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	73
Tableau 44 : Paramètres et bornes testées dans les analyses de sensibilité déterministe (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	74
Tableau 45 : Variables testées dans les analyses de sensibilité probabiliste (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	77
Tableau 46 : Résultats des analyses en scénarios (Source : HAS à partir du rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	84
Tableau 47 : Synthèse des calculs des populations cible (Source : HAS à partir du rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	92
Tableau 48 : Parts de marché dans le scénario avec canakinumab disponible (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	94
Tableau 49 : population rejointe : patients initiant un traitement par canakinumab (Source : HAS à partir du modèle Excel de l'industriel, septembre 2017).	94
Tableau 50 : Coûts issus du modèle coût-efficacité introduits dans l'AIB Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	96
Tableau 51 : Résultats de l'analyse budgétaire concernant la demande d'extension (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	99
Tableau 52 : Résultats de l'analyse budgétaire FMF-rc (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	100
Tableau 53 : Résultats de l'analyse budgétaire MKD (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	100

Tableau 54 : Résultats de l'analyse budgétaire TRAPS (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	101
Tableau 55 : répartition annuelle de l'impact budgétaire selon les indications (Source : HAS à partir du rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	101
Tableau 56 : Synthèse des analyses de sensibilité (Source : HAS à partir du rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	102

Liste des figures

Figure 1 : Description de l'arbre de décision (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	43
Figure 2 : Modèle de Markov après 16 semaines (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	44
Figure 3 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe - Diagramme de Tornado - FMF-rc (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	75
Figure 4 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe - Diagramme de Tornado - MKD (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	76
Figure 5 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe - Diagramme de Tornado - TRAPS (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	77
Figure 6 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste - FMF-rc (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	81
Figure 7 : Courbe d'acceptabilité – FMF-rc (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	82
Figure 8 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste – MKD (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	82
Figure 9 : Courbe d'acceptabilité – MKD (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	83
Figure 10 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste – TRAPS (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).	83
Figure 11 : Courbe d'acceptabilité – TRAPS (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	84
Figure 12 : Prise en compte des coûts dans l'AIB Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).....	93

1. Avis de la CEESP

1.1 Objectif et contexte de l'étude

L'évaluation, présentée par le laboratoire Novartis Pharma, soutient une demande d'extension d'indication de Ilaris® (canakinumab) sur la liste de spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes, adolescents et enfants de 2 ans et plus atteints d'une des formes de fièvres récurrentes héréditaires suivantes :

- syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF (TRAPS) ;
- syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD) ;
- fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine (FMF-rc).

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

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

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse coût-efficacité

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique relative au canakinumab est acceptable, bien qu'elle soulève 5 réserves méthodologiques importantes :

- Les hypothèses de la modélisation qui s'appliquent à long terme sont fortes et insuffisamment testées en analyses de sensibilité. Cela génère une incertitude importante non quantifiable dans son ensemble.
- Les données à 16 semaines de l'essai CLUSTER ne permettent pas de montrer un gain en qualité de vie associée au traitement et des hypothèses ont été nécessaires pour mesurer la qualité de vie.
- L'application d'un facteur multiplicatif sur la qualité de vie des réponders représentant la diminution de l'anxiété est un choix favorable au produit et incertain considérant les données disponibles (susceptible d'augmenter les RDCR jusqu'à +25%).
- La non prise en compte des événements indésirables spécifiquement liés au traitement par la méthode retenue pour la mesure de la qualité de vie.
- Les analyses de sensibilité non actualisées suite à l'échange technique limitent fortement l'exploration de l'incertitude entourant les résultats.

L'ensemble des réserves est repris dans l'annexe et présenté dans le tableau de synthèse des réserves (page 14) et dans le tableau de synthèse de l'analyse critique (page 20).

1.2.2 Analyse d'impact budgétaire

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du canakinumab est acceptable, bien qu'elle soulève des réserves mineures sur la prise en compte des traitements utilisés en pratique courante, le calcul de la population de patients susceptibles d'être traités, la prise en compte d'économies incertaines à long terme et sur l'insuffisance de l'analyse de l'incertitude.

L'ensemble des réserves est repris dans l'annexe et présenté dans le tableau de synthèse des réserves (page 15) et dans le tableau de synthèse de l'analyse critique (page 87).

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Contexte de l'évaluation et portée de la conclusion

Les fièvres récurrentes héréditaires (FRH) correspondent à des pathologies orphelines rares d'origine génétique caractérisées par une répétition d'épisodes inflammatoires. Ces épisodes affectent la qualité de vie des malades tout au long de leur vie. A long terme, des atteintes rénales susceptibles d'avoir un impact sur la durée de vie peuvent survenir.

Dans les indications concernées par la demande de remboursement de l'industriel, il n'y a, à ce jour, aucun traitement de fond disposant d'une AMM. Néanmoins, des traitements hors AMM, dont l'anakinra, autre anti-IL1, sont prescrits (les comparateurs inclus correspondent seulement 60% et 30% des traitements administrés en pratique pour les indications MKD et TRAPS respectivement). Bien qu'aucune donnée disponible n'ait permis l'intégration de ces comparateurs, ceci restreint de fait la portée des conclusions de l'évaluation.

Concernant plus spécifiquement l'indication FMF-rc, la revendication d'inscription au remboursement de l'industriel a été restreinte par rapport à l'indication de l'AMM aux seuls patients résistants à la colchicine. Dans cette indication, la colchicine est en effet un traitement de fond efficace. **La population cible du canakinumab en vie réelle pourrait être plus large que celle retenue dans l'analyse de l'industriel.** La persistance de signes inflammatoires sous colchicine peut en effet provenir de la non-observance ou de la résistance à la colchicine. **L'estimation de la population cible proposée par l'industriel suppose qu'en pratique seuls les patients résistants à la colchicine et pleinement observants soient traités par canakinumab.**

Ces éléments de contexte se traduisent dans l'évaluation déposée par l'industriel par des données cliniques reposant sur de petits effectifs, une modélisation médico-économique s'appuyant sur de nombreuses hypothèses et dont la portée est limitée. Cela conduit à une forte incertitude structurale.

Résultats de l'évaluation

Niveaux d'efficience

Sous les hypothèses et les choix méthodologiques retenus par l'industriel en analyse de référence (retenue par la HAS, sans réduction de doses, en conformité avec le RCP), le RDCR du canakinumab, comparativement aux soins de support, est estimé à :

- 887 010€/QALY dans l'indication FMF-rc,
- 835 867€/QALY dans l'indication MKD,
- 1 038 389€/QALY dans l'indication TRAPS.

De nombreux choix méthodologiques retenus dans cette analyse sont en faveur du produit. Les résultats présentés correspondent donc à ce que l'on peut considérer comme **une borne basse d'estimation** *versus* les soins de support.

Le seul élément identifié comme pouvant avoir un impact à la baisse sur le RDCR concerne la prise en compte d'une réduction des doses administrées chez les répondeurs. Cependant, les éléments d'information disponibles et le RCP ne permettent pas de retenir cette hypothèse. Il a donc été choisi de ne pas présenter les résultats de l'analyse de l'industriel tenant compte de cette possibilité de réduire les doses. Ils sont considérés comme non transposables à la situation actuelle. Ils cumulent l'incertitude associée aux divers choix favorables au produit à celle associée aux hypothèses très optimistes concernant les réductions des doses administrées.

Incertainité

Ces RDCR sont associés à une incertitude paramétrique très forte puisqu'au mieux la probabilité d'être efficace est de 60% pour une disposition à payer d'un million d'euros par QALY.

L'incertitude structurelle, en partie liée au contexte de maladie rare, est également importante puisque les données mobilisées sont issues d'un essai sur une période très réduite : suivi de 16 semaines, alors que le traitement sera pris au long cours. Concernant les arrêts de traitements et la survenue des effets indésirables à long terme, les données disponibles dans les études de suivi réalisées dans l'indication CAPS, autre FRH, permettent de disposer d'un recul plus important. Néanmoins la posologie dans l'indication CAPS est inférieure à celle des indications évaluées ce qui pourrait limiter la transposabilité des observations.

Compte tenu des données disponibles, les hypothèses pour la modélisation restent très fortes, notamment concernant l'extrapolation à long terme de l'effet du traitement et la mesure de la qualité de vie.

Les résultats de santé attendus du canakinumab sont très incertains :

- En ce qui concerne l'effet du canakinumab sur la durée de vie, les résultats du modèle sont issus d'hypothèses et de données de court terme fragiles dont la modélisation par cycle est favorable au produit évalué. Les résultats à attendre de l'introduction du produit portent sur la qualité de vie.
- Or, la mesure de la qualité de vie est sujette à des limites méthodologiques. L'essai clinique n'a pas permis de montrer une amélioration de la qualité de vie pour les patients traités par canakinumab. Les autres données disponibles sont moins favorables au produit évalué et l'impact de la réduction de l'anxiété reste non démontré. Dès lors, s'il est raisonnable de penser que la diminution et/ou l'arrêt des crises permettrait d'améliorer la qualité de vie des patients, la quantification de cette amélioration reste incertaine et potentiellement moins importante que ce qui a été modélisé.

En définitive, au regard de l'absence de démonstration fiable des gains de santé apportés par le canakinumab et de l'incertitude qui entoure les résultats au prix revendiqué, les RDCR sont inacceptables et cela quelle que soit l'indication.

Ces résultats sont très fortement liés au niveau de prix revendiqué pour le canakinumab. Pour une diminution du prix revendiqué de 50% diminuant le RDCR d'autant, il reste au niveau extrêmement élevé d'environ 300 000€/QALY.

La population cible du canakinumab en vie réelle est potentiellement plus large que celle retenue dans l'analyse de l'industriel.

L'absence de prise en compte des traitements hors-AMM utilisés en pratique courante limite la portée des conclusions.

L'analyse de l'efficience présente une forte incertitude, en partie liée au contexte de maladie rare.

Les hypothèses faites sont favorables au produit et insuffisamment testées. Les résultats de l'analyse de référence présentés peuvent être considérés comme **une borne basse** du RDCR attendu versus soins de support.

Les résultats de santé attendus du canakinumab sont très incertains :

- L'effet sur les complications à long terme modélisées, et donc la quantité de vie, reste non démontré et non observable dans l'essai (données mobilisées dans l'essai avec un suivi de 16 semaines).
- L'impact sur la qualité de vie n'a pas pu être démontré dans l'essai clinique CLUSTER.

En définitive, au regard de l'absence de démonstration fiable des gains de santé apportés par le canakinumab et de l'incertitude qui entoure les résultats au prix revendiqué, les RDCR sont inacceptables et cela quelle que soit l'indication.

Ces résultats sont très fortement liés au niveau de prix revendiqué pour le canakinumab : même une diminution du prix revendiqué de 50%, maintiendrait le RDCR à un niveau extrêmement élevé.

1.4 Conclusion de la CEESP sur l'impact budgétaire

L'impact budgétaire de la mise à disposition du canakinumab dans les 3 indications évaluées est estimé par l'industriel à **plus de ██████ cumulés sur █ ans pour █████ patients traités**. Considérant les limites méthodologiques exposées ci-dessous, **cet impact est potentiellement sous-estimé**.

- Premièrement, l'estimation de la population cible suppose qu'en pratique seuls les patients résistants à la colchicine et pleinement observants soient traités par canakinumab, conformément à l'indication sur laquelle porte la revendication d'inscription au remboursement. Le cas contraire pourrait se traduire par une population traitée plus large que celle estimée par l'industriel.
- Deuxièmement, pour toutes les indications faisant l'objet de l'évaluation, dans l'analyse d'impact budgétaire proposée par l'industriel, l'estimation du rythme de diffusion du canakinumab, en l'absence d'autre traitement de fond disponible, est potentiellement sous-estimée (seuls █ % des patients seraient traités).
- Enfin, la présentation par l'industriel d'économies liées aux complications de long terme évitées (amylose AA et IRCT) n'est pas compatible avec l'estimation à 3 ans de l'impact budgétaire (█████ € sur 3 ans toutes indications confondues soit █ % de l'impact budgétaire).

De façon générale, l'estimation des ressources consommées repose majoritairement sur le seul avis de deux experts, ce qui génère de l'incertitude.

Au regard :

- des niveaux de RDCR du canakinumab au prix revendiqué, associés à l'incertitude qui les entoure ;
- du faible nombre de patients estimés être traités : █ patients sur █ ans ;
- de la structure de la dépense à laquelle il faudrait consentir pour l'introduction du canakinumab dans les indications évaluées : dont 99% du coût correspond au prix d'acquisition du canakinumab ;
- du montant de cette dépense, par ailleurs potentiellement sous-estimé : █ millions d'euros sur 3 ans, soit une augmentation de +4714% (soit multiplication par 48) par rapport au montant de la situation actuelle (soins de supports uniquement) ;

L'impact budgétaire du canakinumab pose la question de l'acceptabilité d'un tel niveau de dépenses liées au seul coût du produit, comparativement aux autres postes de coûts déjà supportés par la collectivité, et plus largement interroge sur la soutenabilité de ces dépenses.

L'impact budgétaire de la mise à disposition du canakinumab dans les 3 indications évaluées est estimé à **plus de [REDACTED] d'euros cumulé sur [REDACTED] ans pour [REDACTED] patients traités. Cet impact est potentiellement sous-estimé.**

Au prix revendiqué, le niveau de dépense estimé serait multiplié par 48 comparativement à la situation actuelle, dont 99% lié au prix d'acquisition du canakinumab.

L'impact budgétaire du canakinumab pose la question de l'acceptabilité d'un tel niveau de dépenses liées au seul coût du produit, comparativement aux autres postes de coûts déjà supportés par la collectivité, et par ailleurs interroge sur la soutenabilité de ces dépenses.

1.5 Données complémentaires

Il est attendu que soient apportées des données à long terme en pratique courante afin de pouvoir réévaluer l'efficience et l'impact budgétaire du canakinumab de façon fiable. En particulier :

- des données sur les possibles ajustements de la posologie à long terme en pratique courante ;
- des données sur la survenue des complications à long terme ;
- des données de qualité de vie, à long terme et permettant de mesurer l'impact des crises sur la qualité de vie des patients ;
- des données sur les consommations de soins des patients ;
- des données sur le nombre de patients traités par le canakinumab.

2. Synthèse de l'analyse critique

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 de synthèse de l'analyse critique de l'évaluation économique

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Comparateur : absence des traitements utilisés hors AMM limite fortement l'interprétation des résultats.	-		
Modélisation			
Hypothèses fortes sur l'estimation des probabilités de transition (insuffisamment ou pas explo- rées en AS) : - l'effet traitement après une perte d'efficacité (se traduit d'abord par une augmentation de dose) : données disponibles chez des patients initialement non répondeurs. - taux de perte de réponse annuelle aux traitements de support identique à la celle ap- pliquée à canakinumab. - transposabilité des données de long terme observées dans l'indication CAPS (posolo- gie inférieure) aux indications évaluées : taux de perte de réponse, taux d'arrêt de trai- tement et toxicité.		+	
Estimation des résultats de santé			
Fragilité des données de l'essai pour estimer l'utilité associée aux états répondeurs et non répondeurs (ajouts d'hypothèses nécessaires pour déterminer des scores associés aux états car l'essai ne permet pas de mettre en évidence une différence entre les bras de traitement).		+	
Ajout d'un facteur multiplicatif pour tenir compte de la diminution de l'anxiété, provenant d'une source non spécifique à la pathologie et estimé à partir d'une autre méthode de calcul. Choix favorable au produit (impact +23%).		+	
EI non pris en compte dans la valorisation de la qualité de vie (pas de distinction des bras trai- tements)		+	
Estimation des coûts			
Estimation du coût des aidants : mesure et de valorisation du coût des aidants devant s'appuyer d'avantage sur des méthodes validées	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Analyses de sensibilités demandées lors de l'échange technique non actualisées par rapport à la dernière version du modèle ou non réalisées (notamment, un horizon temporel <40ans, la persistance de l'effet traitement à long terme, les analyses exploratoires avec anakinra).		+	

Tableau de synthèse de l'analyse critique de l'étude d'impact budgétaire

Seules les réserves spécifiques à l'analyse d'impact budgétaire et non mentionnées dans l'analyse de l'étude d'efficience sont présentées dans le tableau.

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Population d'analyse en vie réelle potentiellement plus large que celle retenue en analyse de référence	-		
Modélisation			
Absence des traitements hors AMM justifié mais limite l'interprétation des résultats (anakinra exclu)	-		
Hypothèse sur l'absence de traitement des patients prévalents non diagnostiqués non suffisamment explicitée – ambiguïté traitements de fond/traitement des crises pour les soins de supports	-		
Estimation de la diffusion du canakinumab potentiellement sous-estimée (seul 51% des patients seraient traités alors qu'il n'y a pas d'alternative modélisée).	-		
Mesure et valorisation des états de santé et des coûts			
Présentation de coûts évités (économies) liés aux complications à long terme de la maladie (amylose AA, IRCT) : incohérent avec l'effet traitement et l'histoire naturelle de la maladie à court terme.	-		
Présentation des résultats et analyses de sensibilité			
Analyses de sensibilités demandées lors de l'échange technique non actualisées par rapport à la dernière version du modèle	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation, présentée par le laboratoire Novartis Pharma s'inscrit dans le contexte d'une demande d'extension d'inscription d'ILARIS® (canakinumab) sur la liste de spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes, adolescents et enfants de 2 ans et plus atteints d'une forme des formes de fièvre récurrentes héréditaires suivantes :

- syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF (TRAPS);
- syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD) ;
- fièvre méditerranéenne familiale résistante à la colchicine (FMF-rc).

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

- l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) ;
- le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à [REDACTED] d'euros après deux années de commercialisation.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

ILARIS® (canakinumab) est un anticorps monoclonal humanisé, dirigé contre l'interleukine-1 bêta (IL-1β).

En se liant à l'IL-1β, le canakinumab bloque l'interaction de cette cytokine avec ses récepteurs et neutralise son activité biologique. La libération excessive de cette cytokine intervient notamment dans l'étiologie de certaines pathologies inflammatoires.

Indication

ILARIS® (canakinumab) est indiqué dans le traitement des patients adultes, adolescents et enfants de 2 ans et plus atteints d'une fièvre récurrente héréditaire de type :

- syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) (indication pour laquelle le produit est déjà disponible)
- 3 autres formes qui font l'objet de la présente évaluation :
 - syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF (TRAPS);
 - syndrome de l'hyperimmunoglobulinémie D (HIDS)/déficit en mévalonate kinase (MKD) ;
 - fièvre méditerranéenne familiale (avec demande d'inscription limitée aux formes résistantes à la colchicine (FMF-rc)).

L'industriel présente les données ci-dessous afin de décrire ces pathologies :

- Les fièvres récurrentes héréditaires (FRH) correspondent à des pathologies orphelines rares d'origine génétique, distinctes mais toutes caractérisées par une répétition d'épisodes inflammatoires systémiques sans cause évidente (crises).
- Elles appartiennent au groupe des maladies auto-inflammatoires impliquant les mécanismes de l'immunité innée qui peuvent s'activer de façon inappropriée et aboutir à la formation en excès de molécules responsables de crises et notamment l'interleukine 1β (IL-1β).
- Elles sont essentiellement diagnostiquées pendant l'enfance et affectent les malades tout au long de leur vie.

Les différentes formes possèdent des caractéristiques étiologiques, cliniques et biologiques propres (Tableau 1).

Tableau 1 : Principales caractéristiques des pathologies (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	FMF	MKD	TRAPS
Mode de transmission	Autosomique récessif	Autosomique récessif	Autosomique dominant
Âge au diagnostic (ans)	<20	Variable, principalement <10	<20
Durée de la fièvre	12 h à 3 jours	3 à 7 jours	1 à 3 semaines
Symptômes	Douleurs abdominales, pleurésie unilatérale, pseudo-érythème	Adénopathies, signes digestifs avec diarrhée	Myalgie sévère, Troubles gastro-intestinaux, oedème périorbital

FMF : fièvre méditerranéenne familiale, MKD : déficit en mévalonate kinase, TRAPS : syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF

Source : d'après van der Hilst JCH et al⁴ et Cush, John J² Stankovic et al⁵ et Cantarini et al⁶

A long terme, des substances amyloïdes (dont la production de la protéine s'accroît pendant les crises) se déposent dans les organes, principalement le rein, le tube digestif et le cœur, et induisent une amylose AA. Au niveau rénal, l'amylose AA entraîne une protéinurie d'aggravation progressive qui peut évoluer vers une insuffisance rénale terminale. L'amylose AA est une complication rencontrée chez environ 5 à 20% des patients atteints d'une fièvre récurrente héréditaire.

► Stratégie thérapeutique

L'industriel décrit la prise en charge des trois formes de fièvres récurrentes héréditaires à partir des recommandations françaises du protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) (février 2013 (FMF) et juillet 2015 (MKD)), de la ligue européenne EULAR (2016) (FMF) et SHARE à l'initiative de la société de rhumatologie pédiatrique européenne (MKD et TRAPS).

Dans le traitement des crises :

- Pour les FMF, en 1^{re} intention antalgiques et antipyrétiques en association avec des AINS et en cas de persistance de la douleur des antalgiques de palier 2 voire 3 ;
- Pour les syndromes MKD et TRAPS, AINS et/ou corticoïde.

Traitements de fond :

- Pour les FMF, la colchicine à débuter dès le diagnostic et à intensifier en cas d'amylose AA en association avec un antagoniste de l'IL1 si nécessaire ;
- Pour les syndromes MKD et TRAPS, aucun traitement de fond n'a obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Cependant, en l'absence d'amélioration entre les crises (MKD) ou pour les patients ne pouvant pas être contrôlé par corticoïde, les inhibiteurs d'IL-1 sont positionnés en 1^{re} intention (anakinra et canakinumab). En 2^e intention, un autre traitement biologique (anti-TNFα) ou anti IL6.

► Place dans la stratégie thérapeutique

Ilaris® (canakinumab) est un traitement de fond de 1^{re} intention pour les patients atteints d'une fièvre récurrente héréditaire correspondant aux syndromes MKD ou TRAPS (seul médicament disposant d'une AMM).

Pour les FMF, ce traitement peut être envisagé en 2^e intention en cas de résistance à la colchicine. La colchicine chez les FMF est un traitement de fond efficace. Le canakinumab n'a pas vocation à

substituer ce traitement, son but est d'apporter une alternative thérapeutique aux patients ne répondant pas à la colchicine qui sont à l'heure actuelle en impasse thérapeutique.

► Posologie

La dose initiale recommandée d'Ilaris® chez les patients atteints de TRAPS, HIDS/MKD et de FMF est de :

- 150 mg chez les patients pesant > 40 kg
- 2 mg/kg chez les patients pesant ≥ 7,5 kg et ≤ 40 kg

Cette dose doit être administrée toutes les 4 semaines par injection sous-cutanée.

En l'absence de réponse clinique satisfaisante 7 jours après le début du traitement, l'administration d'une seconde dose de 150 mg ou de 2 mg/kg d'Ilaris® peut être envisagée. Dans ce cas, s'il a été obtenu une réponse complète au traitement, le schéma posologique augmenté de 300 mg (ou 4 mg/kg pour les patients pesant ≤ 40 kg) toutes les 4 semaines doit être maintenu.

Chez les patients ne présentant pas d'amélioration clinique l'intérêt d'une poursuite du traitement devra être reconsidéré par le médecin.

► Essais de phase III

En mai 2017, 24 essais de phase III sont enregistrés dans la base clinicaltrials pour Ilaris®.

Ces essais concernent principalement le traitement des fièvres récurrentes héréditaires, de l'arthrite juvénile idiopathique systémique, de la crise d'arthrite goutteuse (juvénile ou non).

Une étude porte sur le diabète de type 2.

La plupart de ces essais sont terminés, seuls deux sont encore en phase de recrutement.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Pas de désignation de médicament orphelin

Pas d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) identifiée dans le traitement des trois formes de fièvres récurrentes héréditaires objet de l'évaluation.

Le produit dispose des AMM suivantes :

- Octobre 2009 : traitement de fièvre récurrente héréditaire (FRH) de type syndromes périodiques associés à la cryopyrine (CAPS) chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 4 ans.
- Janvier 2013 : traitement de FRH de type CAPS aux jeunes enfants de 2 ans et plus et pesant au moins 7,5 kg.
- Février 2013 : traitement symptomatique des patients adultes présentant des crises fréquentes d'arthrite goutteuse (au moins 3 crises au cours des 12 mois précédents) chez qui les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et la colchicine sont contre-indiqués, mal tolérés ou n'entraînent pas de réponse suffisante et chez qui des cures répétées de corticoïdes ne sont pas appropriées.
- Août 2013 : traitement de l'arthrite juvénile idiopathique systémique (AJIs) active chez les patients âgés de 2 ans et plus, qui ont présenté une réponse inadéquate à un précédent traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et par corticoïdes systémiques.
- Août 2016 : traitement de la maladie de Still active de l'adulte (MSA).
- Février 2017 : traitement des syndromes de FRH suivants chez les adultes, les adolescents et les enfants de plus de 2 ans : TRAPS, MKD et FMF. Ilaris® peut être utilisé en association avec la colchicine, le cas échéant.

3.4 Historique du remboursement

Il s'agit d'une demande d'extension.

Le canakinumab, poudre et solvant pour solution injectable, existe dans 1 conditionnement (150 mg de poudre en flacon + 1 ml de solvant).

Le laboratoire revendique un prix de 11 360,89 € PTTC correspondant au tarif de responsabilité négocié conventionnellement avec le CEPS pour l'indication traitement d'une FRH de type CAPS.

Selon l'industriel, la dépense moyenne par patient est estimée à :

- 77 000€ PFHT pour un patient atteint d'un syndrome FMF ;
- 88 000€ PFHT pour un patient atteint d'un syndrome MKD ;
- 99 000€ PFHT pour un patient atteint d'un syndrome TRAPS.

Population cible

Les 3 pathologies revendiquées dans l'extension d'indication sont rares.

- La FMF est la plus fréquente des maladies héréditaires auto-inflammatoires, avec 5 000 à 10 000 personnes atteintes en France (HAS, 2013). La notion de colchicinoresistance englobe à la fois les notions d'intolérance et de résistance. La principale cause de la persistance des signes inflammatoires est la non-observance au traitement par la colchicine. L'industriel précise que les experts cliniques ne retiennent le diagnostic de colchicinoresistance que chez les patients pleinement compliants (Hengen V, 2013). Selon le centre des maladies auto-inflammatoires, 3 à 5 % des patients présentent une résistance ou une intolérance à la colchicine. De ce fait, la prévalence dans cette indication peut être estimée entre 150 et 500 patients.
- Les données épidémiologiques relatives au syndrome MKD sont limitées. En France, la prévalence de la MKD a été estimée à moins de 100 patients (HAS, Juillet 2015.)
- La prévalence des TRAPS est considérée comme étant similaire à celles des CAPS, soit environ 1 cas pour 1 000 000 de personnes (Project E, accès au site en 2012). En appliquant cette prévalence à l'ensemble de la population, et en prenant en compte les données démographiques de janvier 2017, le nombre de patients adultes, adolescents et enfants âgés de 2 ans et plus atteints de TRAPS serait estimé à 65.

Au final, l'industriel estime le nombre de patients concernés en termes de prévalence de FRH entre 150 et 500 pour la FMF-rc, à moins d'une centaine pour MKD et à 65 pour TRAPS

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique

Contexte : L'analyse présentée soutient une demande d'extension d'indication dans 3 formes de FRH chez les adultes, adolescents et enfants de 2 ans et plus : la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ; le déficit en mévalonate kinase (MKD) ; le syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF (TRAPS).

Pour la FMF, au vue des données cliniques disponibles dans les études, malgré l'AMM accordée plus large, le laboratoire ne sollicite l'inscription que dans les formes résistantes à la colchicine (FMF-rc).

Tableau de synthèse de l'analyse critique

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Objectif		
Evaluer l'efficience du canakinumab dans le traitement des fièvres récurrentes héréditaires (FRH) à savoir la FMF-rc, le MKD et le TRAPS, en pratique clinique française.	Conforme Considérant les comparateurs, l'analyse permet de documenter le RDCR de canakinumab versus le bras comparateur (soins de supports) de l'essai CLUSTER. L'indication dans le traitement de la FMF-rc est limitée par rapport à l'AMM.	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : L'analyse de référence est une analyse coût-utilité (ACU) dont le critère de résultat est l'année de vie pondérée par la qualité de vie liée à la santé (QALY). Deux analyses coût-efficacité (ACE), dont les critères de résultat sont respectivement l'année de vie gagnée et la crise évitée, sont proposées en analyse complémentaire.	Conforme L'espérance de vie des patients atteints de FRH n'est pas directement affectée par la maladie. Un différentiel en année de vie est observé en raison de la modélisation de l'impact du traitement sur la survenue des complications rénales (conséquence de l'amylose AA) à long terme. Cet impact demeure incertain étant donné le recul sur les données disponibles.	Pas de réserve
Perspective : collective - tout financeur.	Acceptable	Pas de réserve
Horizon temporel : Analyse principale – vie entière.	Cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie.	Pas de réserve
Actualisation : 4% les 30 premières années, taux décroissant après.	Conforme	Pas de réserve
Population d'analyse (analyse de référence) : La population d'analyse correspond aux populations de patients concernés par la demande de remboursement du canakinumab : les patients adultes et pédiatriques (2 ans et +) souffrant d'une FHR de type FMF-rc ; MKD ; TRAPS.	La définition de trois cohortes définies selon le syndrome est cohérente. Concernant les sous population par classe d'âge, Il est noté que pour les 12-17ans, la majeure partie des différences de coûts identifiées repose sur des	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Sous-population d'analyse : 3 sous-populations par classe d'âge ont été simulées dans chacune des 3 indications (FMF-rc, MKD et TRAPS) : 0 à 11ans ; 12ans à 17ans ; 18 ans et plus. Options comparées Intervention étudiée : canakinumab Comparateur : Soins de support incluant une combinaison de traitement reposant sur l'ibuprofène, le paracétamol, prednisolone (TRAPS uniquement), prednisone (TRAPS uniquement) et la colchicine (FMF-rc uniquement) – source : bras placebo de l'essai CLUSTER + avis de 2 experts.	hypothèses. Le choix des comparateurs, cohérent avec les données disponibles, limite la portée des résultats. Le comparateur retenu semble insuffisant pour rendre compte de l'efficacité du produit par rapport aux options thérapeutiques disponibles actuellement en France. D'après les données disponibles portant sur peu de patients (cohorte JIR), les traitements inclus dans le bras soins de support permettent de globalement rendre compte de la prise en charge pour les syndromes FMF-rc, mais seulement de 60% des traitements proposés pour la population MKD et de 30% pour la population TRAPS. Une analyse <u>exploratoire</u> intégrant l'anakinra était attendue, malgré le manque de données robustes disponibles.	Réserve mineure sur la représentativité du comparateur
Modélisation		
Population simulée La population simulée dans le modèle correspond à la population de patients de l'étude CLUSTER. Trois cohortes correspondant aux 3 indications sont simulées. La représentativité de la population simulée, par rapport à la population française, est analysée en comparant les caractéristiques des patients de l'essai aux caractéristiques des patients : - de la cohorte de patients français du registre JIR (51 FMF, 9 MKD et 8 TRAPS) ; - du registre européen EUROFEVER (554 FMF, 104 MKD et 199 TRAPS). Selon l'industriel, les différences observées portent sur : - l'âge médian pour les patients FMF-rc (supérieur dans les cohortes) et TRAPS (inférieur à celui observé dans EUROFEVER) ; - la durée de la maladie dans l'indication pour FMF-rc (plus élevée) ; - la proportion de patients adultes supérieure dans l'essai pour FMF-rc ; comprise entre les proportions rapportées dans les deux registres pour MKD et TRAPS.	La population simulée est correctement décrite et cette description semble être la plus complète possible compte tenu des données pouvant être exploitées. Les données disponibles ne permettent pas de documenter précisément quelle est la part de patients pédiatriques pour lesquels un ajustement des doses est requis. Au regard des éléments d'informations fournis concernant les facteurs de gravité des crises (nombre de crises/an ou CRP mg/l et SAA mg/l), il y a une grande variabilité entre les patients. Dans l'ensemble, les caractéristiques des patients de l'essai CLUSTER semblent cohérentes avec celles des patients à traiter en France.	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Modèle : • arbre de décision : évaluation de la réponse au traitement à partir des données de l'étude CLUSTER à 1 semaine et à 16 semaines. • puis modèle de Markov (devenir des patients à long terme).	Adapté aux données disponibles et à l'histoire naturelle de la maladie.	Pas de réserve
Etats du modèle : La situation des patients ayant reçu canakinumab à l'issue de l'arbre de décision se distingue selon leur réponse (ou non) au traitement et la dose de traitement par canakinumab qu'ils reçoivent à 16 semaines (150 mg/4 semaines ou 300 mg/4 semaines). Ainsi, dans le modèle de Markov, les patients entrent dans un des 4 états suivants : - « Répondeur au canakinumab à une dose de 150 mg/4 semaines » ; - « Répondeur au canakinumab à une dose à 300 mg/4 semaines » ; - « Répondeur au traitement de support » ; - « Non répondeur – pas d'amylose ». Ils peuvent évoluer à partir du 2^{ème} cycle vers 4 autres états : - Non répondeur – amylose ; - Non répondeur – IRCT (état mixte dialyse/greffe) ; - Décès lié à l'amylose ; - Décès toutes causes. Le modèle de Markov est composé de 8 états de santé distincts et mutuellement exclusifs. Une analyse complémentaire testant la possibilité de réduire la dose chez les répondeurs est également présentée : - à 150 mg/8 semaines pour des patients stabilisés à 150mg/4 semaines ; - à 150 mg/4 semaines pour ceux stabilisés après une réponse à l'augmentation de la dose à 300mg. Un neuvième état correspondant à cette posologie est ajouté. Hypothèses : - Les patients répondeurs sous canakinumab n'ont plus de crise (données dans l'indication CAPS à 5 ans); - L'état IRCT comprend des patients greffés et dialysés, leur répartition est prise en compte pour estimer le coût et les résultats de santé.	Les états sont bien décrits. <u>L'état IRCT</u> est un état mixte incluant des patients greffés et d'autres dialysés. Compte tenu de l'incertitude et des données disponibles, cette simplification est acceptable. L'analyse avec réduction de dose chez les répondeurs semble optimiste au regard des données actuellement disponibles. <u>L'absence complète de crise</u> chez les répondeurs devra être confirmée par des données à plus long terme dans chacune des 3 indications. L'hypothèse est acceptable d'un point de vue méthodologique, mais c'est une hypothèse forte.	Réserve importante sur la modélisation en lien avec l'incertitude générée par les hypothèses de modélisation (favorables au produit)

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Etats intercurrents : survenue d'événements indésirables (EI) liés au traitement et arrêts de traitement liés aux EI ou à une perte d'efficacité. Hypothèses : Seuls les EI graves (EIG) sont modélisés. En l'absence de données sur l'imputabilité des EIG au traitement, tous les EIG suspectés imputable au canakinumab sont retenus. L'arrêt de traitement par canakinumab en cas de non réponse/perte d'efficacité est possible uniquement à la plus haute dose de traitement.	La poursuite du traitement au long cours pour une pathologie chronique (en moyenne 35 ans en FMF-rc, 30 ans en MKD et 32 ans en TRAPS d'après les sorties du modèle) en retenant seulement la perte d'efficacité et les EI comme hypothèses d'arrêt de traitement pose question quant à sa transposabilité en vie réelle. L'hypothèse selon laquelle les arrêts de traitement dus à la perte de réponse au traitement interviendront seulement après non réponse à la dose maximum est peu étayée. De façon générale, les hypothèses sont insuffisamment ou non testées en analyse de sensibilité	
Gestion de la dimension temporelle : La durée de simulation est de 80 ans, à l'issue du modèle il n'y a pas épuisement de la cohorte. Les cycles du modèle de Markov sont des cycles annuels. Une correction de demi-cycle est appliquée. Les probabilités de transition sont considérées constantes au cours du temps.	Il est noté que l'horizon de simulation diffère de l'horizon temporel annoncé (vie entière). Pour les patients FMF-rc dans les sous-populations pédiatriques <12 ans et 12-17 ans, respectivement 31% et 9% des patients sont toujours en vie à la fin de la durée de simulation, soit au total 10% des patients FMF-rc inclus dans l'analyse. La constance des probabilités de transition dans le temps est une hypothèse acceptable mais qui limite la transposabilité des résultats du modèle à la vie réelle.	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Sources de données pour estimer la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle et de la survenue d'événements intercurrents : ▶ Arbre de décision Les probabilités de transition de l'arbre de décision sont issues des répartitions de patients observées dans l'essai CLUSTER (phase III internationale, randomisée 1 :1, en double aveugle, contrôlée versus placebo) ; 181 patients inclus (63 FMF-rc, 72 MKD et 46 TRAPS). ▶ Modèle de Markov - EI et arrêt de traitement pour EI : registre Beta-Confident (étude observationnelle, plan de gestion des risques : 37 centres dans 13 pays, 288 patients dont 243 patients atteints de CAPS, suivis en moyenne pendant 193±72 semaines avec un suivi minimum de 1 an dans l'indication CAPS) - Perte de réponse estimée à partir des arrêts de traitement observés dans l'étude ENVOL (étude de suivi dans l'indication CAPS avec un recul max de 5 ans et 68 patients français inclus) - Probabilité de développer une Amylose AA, une IRCT et de décéder de ces complications : Lachmann et al. 2007 (374 patients atteints d'Amylose AA suivis dans un centre d'amylose au Royaume-Uni sur 15 ans) + hypothèse sur le risque de survenue d'une AAA au cours de la vie - Probabilité de décès toutes causes par âge (données de l'INED). Hypothèses sous-jacente : - Probabilité de perte d'efficacité indépendante du traitement et de la dose reçue (identique pour répondeur sous traitement de support ; identique à 150mg ou à 300 mg). - Données d'arrêt de traitement et de tolérance similaire quel que soit l'indication - Pour l'analyse complémentaire, l'hypothèse est faite que le succès de la réduction de la dose est équivalente indépendamment de la dose (de 150 mg/4 s à toutes les 8 s ou de 300mg/4s à 150 mg/s).	Les sources et méthode d'estimation des probabilités de transition sont clairement décrites. Les données disponibles permettent seulement de connaître l'effet du traitement après une augmentation de la dose chez des patients initialement non répondeurs, et non chez des patients pour lesquels le traitement a fonctionné puis a perdu de son efficacité dans le temps. La représentativité des patients inclus dans l'étude de Lachmann et al. par rapport à la population d'analyse n'est pas suffisamment discutée. La probabilité de décès dans l'état IRCT ne semble pas tenir compte du fait d'avoir été greffé ou non. Cela pourrait avoir un impact sur l'estimation du risque relatif versus AAA.	Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Validation : Validation interne du modèle effectuée. Validité externe sur la cohérence des sorties du modèle par rapport à la prévalence de l'amylose AA.	Les prédictions du modèle sur la prévalence de l'amylose sont cohérentes avec les données de la littérature. La même démarche aurait pu être proposée pour discuter d'autres paramètres (tel que le % de patients IRCT estimés par le modèle ou le sur-risque de décès AAA ou le risque relatif de décès AAA/IRCT) Une discussion sur la cohérence entre la proportion de patients toujours en vie à l'issue de la simulation et les données de mortalité française aurait pu être proposée.	Pas de réserve
Mesure et valorisation des résultats de santé		
Source données : Essai CLUSTER + littérature (pour l'estimation d'un coefficient lié à la perte d'anxiété de survenue des crises). → Utilités obtenue à partir des adultes appliquées aux enfants Méthode et intégration : Essai CLUSTER : Réponses aux questionnaires SF12 pour les adultes transformées en utilités EQ5D via l'algorithme de Sullivan et al. (2006) pour estimer : - l'utilité hors crise (utilité à la 16^{ème} semaine) - la désutilité liée à la crise : différence d'utilité entre l'inclusion (crise) et la 16^{ème} semaine. Etat non répondeurs : utilité hors crise + désutilité liée à la crise appliquée selon le nombre de jour de crise par an. Répondeurs 1^{ère} année : utilité hors crise Etat répondeur à partir de l'année 2 : utilité répondeur 1^{ère} année + facteur multiplicatif visant à prendre en compte l'absence d'anxiété liée à la résolution des crises (estimé à partir de l'étude de Deger et al. 2011 - Turquie → score HADS transformé en utilités EQ5D à partir de l'algorithme de Brazier et al.) Etat AAA : par hypothèse, utilité des non répondeurs Etat IRCT : Etude de Lee et al. (2005) utilités obtenues via à partir d'un questionnaire EQ5D	Forte incertitude concernant les données recueillies et méthode favorable au produit. → Données de l'essai clinique non utilisées directement, leur intégration implique des hypothèses. Les éléments fournis par l'industriel sont insuffisants pour les corroborer : l'industriel rapporte que le design de l'essai ne permet pas de démontrer d'impact du produit sur la qualité de vie des patients à 16 semaines. → Pour les répondeurs : l'application d'un facteur multiplicatif obtenu par une autre source et une méthode de valorisation différente est très discutable sur le plan méthodologique. C'est un choix favorable au traitement avec un impact important sur les résultats. → L'absence de prise en compte d'une valeur d'utilité spécifique au bras de traitement (valeur commune quelle que soit le bras comparé) ne permet pas de rendre compte de l'impact des EI liés au traitement évalué sur la qualité de vie.	Réserve importante sur la fragilité des données de l'essai et leur utilisation Réserve importante sur le facteur multiplicatif lié à la diminution de l'anxiété Réserve importante sur la non prise en compte de l'impact des EI

Valorisation des coûts (actualisation Euros 2016)

Sources :

- RCP ; avis d'experts (n=2) : distribution des traitements de support utilisés, suivi des patients, répartition des hospitalisations par type d'EI ;
- base des médicaments et informations tarifaires (+ 1,02€ si délivré en officine) ;
- Table nationale des coûts de biologie ;
- AMI ;
- IRDESS et Améli (coût de transport) ;
- ENCC (diagnostic AAA, coût des soins palliatifs, coût de prise en charge des infections).

Coûts pris en compte :

- coût d'acquisition ;
- coût d'administration pour canakinumab ;
- coût examen biologique (diagnostic et suivi) ;
- coût des aidants (allocation CAF) pour les patients <18ans ;
- coût de suivi par les professionnels de santé ;
- coût de prise en charge des crises ;
- coût de diagnostic et de suivi de l'AAA ;
- coût moyen de l'IRCT ;
- coût décès ;
- coûts des EI graves.

La mesure et la valorisation des coûts sont correctement décrites.

Le fait de prendre en compte du coût des aidants est conforme aux choix d'une perspective collective. La méthode de valorisation aurait pu être davantage détaillée (conditions d'éligibilité à l'aide de la CAF, % de parents en bénéficiant dans cadre de cette pathologie). D'autres choix auraient pu être testés.

S'il est évident que les pathologies chez l'enfant génèrent des coûts pour les familles, leur valorisation reste incertaine.

Réserve mineure sur la méthode d'estimation du coût des aidants

Analyse de l'incertitude

Résultats globaux et par sous population en fonction de l'âge

Choix structurants :

- Taux actualisation (0 et 6%)
- HT (40, 50, 60 et 70 ans)
- Réduction de la dose : à 16 semaines et à 1 an (plutôt qu'à 16 semaines)

Analyses déterministes et probabilistes sur les paramètres :

- IC à 95% observé dans l'essai CLUSTER : Nombre de crises à l'inclusion ; Résolution de la crise initiale sous canakinumab ; Taux de réponse (avec augmentation incluse), Réponse après augmentation de dose ; Diminution de dose avec succès de 300mg à 150 mg/4 semaines ; Taux de réponse soins de support ; Diminution de dose avec succès de 150mg/4 semaines à toutes les 8 semaines (Epoch 3).
- IC Lachmann et al. 2007 : Durée médiane avant diagnostic de l'AAA ; Proportion de patients avec IRCT au diagnostic d'AAA ; Proportion de patients développant l'IRCT après diagnostic d'AAA ; Durée moyenne de suivi après diagnostic de l'AAA ; Risque relatif de décès de l'IRCT vs AAA.
- Registre beta-confident : effets indésirables (incidence et arrêt de traitement).
- Utilité (source non détaillée) : Utilités chez les répondeurs (pédiatrique et adulte) ; chez les non répondeurs (pédiatrique et adulte) ; chez les non répondeurs - AAA (pédiatrique et adulte) ; chez les non répondeurs-IRCT (pédiatrique et adulte) ; ajustement de l'anxiété.
- ENC 2014 : Coût de la biopsie rénale, des glandes salivaires, de la graisse sous-cutanée et rectale ; Coût mensuel de la dialyse
- Hypothèse (+/-10%) : Durée des crises ; Coût de la transplantation et du suivi post-transplantation ; Coût du décès toutes causes.

Scénarios de variation du prix revendiqué : -50%, -30% et -40%

Autres hypothèses : Probabilité annuelle de perte d'efficacité sous canakinumab 150 mg toutes les 8 semaines ; Proportion de patients développant l'AAA au cours de leur vie ; Probabilité annuelle de décès avec l'AAA ; Proportion de patients décédant pendant le suivi

Présentation des analyses déterministes et probabilistes réalisées avec justification des bornes testées et des lois choisies.

Des analyses de sensibilités demandées lors de l'échange technique n'ont pas été réalisées et/ou actualisée sur la dernière version de l'analyse de référence.

Les analyses de sensibilité sur l'horizon temporel sont trop restreintes pour explorer pleinement l'incertitude associée à la durée de simulation (impact important).

Les paramètres ayant la plus forte influence sur le RDCR en analyses de sensibilité déterministes sont :

- les utilités chez les patients adultes répondeurs,
- les utilités chez les patients adultes non répondeurs,
- le taux d'actualisation (et l'ajustement sur l'anxiété).
- Les données relatives à l'efficacité du canakinumab (taux de réponse et résolution de la crise initiale).

Pour une disposition à payer environ 1M d'euros, probabilité d'être efficace autour de 60% pour les 3 indications.

Réserve importante sur l'absence de réalisation des analyses de sensibilité et/ou sur la version antérieure de l'analyse

Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude

Résultats de l'analyse de référence

Résultats FMF-rc

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AV)
Soins de support	€ 69 382	16,8	20,9		
Produit	€ 2 782 294	19,9	23,6	887 010€	1 012 580€

Résultats MKD

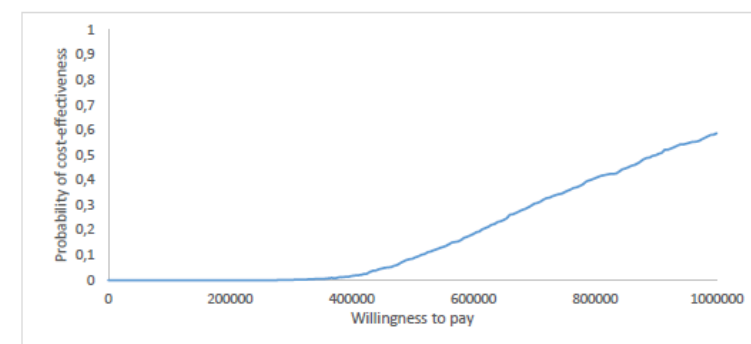
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AV)
Soins de support	€ 89 775	19,3	22,1		
Produit	€ 2 625 424	22,3	24,4	835 867 €	1 107 395 €

Analyse probabiliste associée

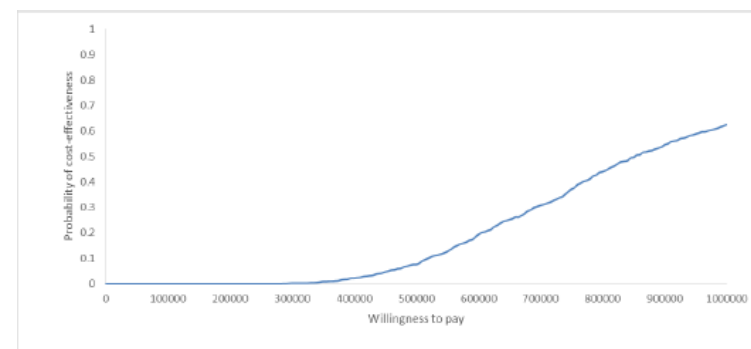
Canakinumab a une probabilité d'environ 60% de maximiser le bénéfice net pour une disposition à payer de 1 000 000 000 €/QALY dans les trois indications

Courbes d'acceptabilité

FMF-rc

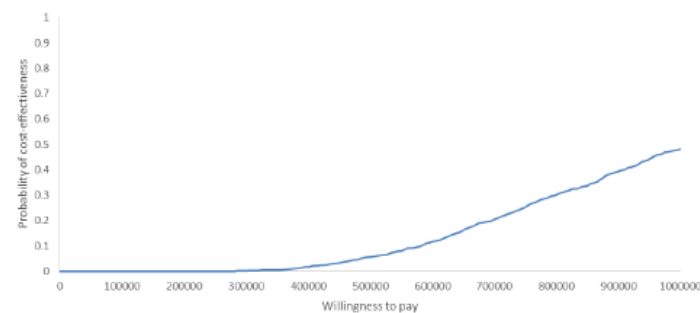


MKD



Résultats TRAPS

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/QALY)	RDCR (€/AV)
Soins de support	€76 975	16,7	20,4		
Produit	€ 3 068 571	19,5	22,6	€1 038 389	€1 364 466

TRAPS

Analyse de l'incertitude
Principaux paramètres sources d'incertitude
FMF-rc

	RDCR €/QALY		min	Max
Utilité Répondeurs	1 338 575	663 261	+51%	-25%
Utilité Non Répondeurs	743 754	1 098 864	-16%	+24%
Anxiété	1 088 360	748 530	+23%	-16%
Taux de réponse sous soins de supports	826 748	1 030 406	-7%	16%
Pas de nouvelle crise après augmentation de la dose	807 065	959 306	-9%	+8%

Principales hypothèses sources d'incertitude structurelle
FMF-rc

	RDCR (€/QALY)	
HT 40 ans	1 039 836	+17%
Actualisation 0%	680 530	-23%
Actualisation 6%	1 075 874	+21%
Prix -50%	438 216	-51%
Possibilité de réduction de dose de canakinumab	558 234	-37%

Le RDCR en fonction du prix du canakinumab dans l'indication FMF-rc peut être recalculé à partir de la formule suivante :

$$RDCR = 50,329 \times \text{prix} - 10\,328$$

MKD

	RDCR €/QALY		min	Max
Utilité Répondeurs	1 119 835	666 784	+34%	-20%
Anxiété	1 003 837	716 052	+20%	-14%
Utilité Non Répondeurs	728 632	979 979	-12%	+17%
Taux de réponse –support	775 231	983 360	-7%	+12%
Résolution de la crise initiale sous canakinumab	923 101	740 348	+10%	-11%

TRAPS

	RDCR €/QALY		min	Max
Utilité Répondeurs	1 555 584	779 292	+50%	-25%
Utilité Non répondeurs	854 842	1 319 915	-18%	+27%
Anxiété	1 296 609	865 937	+25%	-17%
Résolution de la crise initiale sous canakinumab	1 166 586	892 771	+12%	-14%
Pas de nouvelle crise après augmentation de la dose	916 166	1 105 175	-12%	+6%

MKD

	RDCR (€/QALY)	
HT 40 ans	1 005 708	+20%
Actualisation 0%	628 410	-25%
Actualisation 6%	1 028 957	+23%
Prix -50%	412 040	-51%
Possibilité de réduction de dose de canakinumab	646 136	-23%

Le RDCR en fonction du prix du canakinumab dans l'indication MKD peut être recalculé à partir de la formule suivante :

$$RDCR = 58,338 \times \text{prix} - 11\,668$$

TRAPS

	RDCR (€/QALY)	
HT 40 ans	1 191 791	+15%
Actualisation 0%	792 155	-24%
Actualisation 6%	1 239 586	+19%
Prix -50%	512 679	-51%
Possibilité de réduction de dose de canakinumab	682 764	-34%

Le RDCR en fonction du prix du canakinumab dans l'indication TRAPS peut être recalculé à partir de la formule suivante :

$$RDCR = 61,488 \times \text{prix} - 12\,767$$

5. Annexe 3 - Analyse critique détaillée de l'étude médico-économique

5.1 Documents support de l'analyse critique

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (avril 2017)
- Rapport technique d'étude d'efficacité (version avril 2017, actualisée en septembre 2017)
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version avril 2017, actualisée en septembre 2017)
- Rapport technique d'impact budgétaire (version avril 2017, actualisée en septembre 2017)
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire (version avril 2017, actualisée en septembre 2017)
- Réponses aux questions techniques adressées le 29 septembre 2017

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence.
- Bibliographies du rapport de présentation, du rapport technique et de l'analyse d'impact budgétaire.
- Guide utilisateur des modèles Excel.
- Note d'intérêt économique transmise au CEPS.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique et de l'analyse d'impact budgétaire au regard des guides méthodologiques en vigueur (HAS, 2011) (HAS, 2016).

5.2 Objectif de l'étude médico-économique proposée

L'objectif de l'étude est d'évaluer l'efficacité du canakinumab dans le traitement de trois types de FHR à savoir la FMF-rc, MKD et TRAPS.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande.

Considérant les comparateurs retenus, l'analyse de l'efficacité permettra seulement de documenter le RDCR de canakinumab versus le bras comparateur de l'essai Cluster et non versus l'ensemble des options thérapeutiques disponibles (cf. analyse HAS stratégies comparées).

Les différentes formes de FRH sont considérées de façon distincte, cela est approprié dans la mesure où ces extensions d'indication correspondent à différentes populations et manifestations de la pathologie.

L'indication dans le traitement de la FMF-rc correspond à la demande d'inscription de l'industriel mais est limitée par rapport à l'AMM. Cette dernière n'étant pas restreinte aux formes résistantes à la colchicine. La résistance à la colchicine étant fortement dépendante de l'observance, l'identification de la population relative à l'indication revendiquée pourrait être sujette à des variations en pratique courante.

5.3 Choix structurants concernant l'étude médico-économique

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

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

Une analyse complémentaire de type coût-efficacité, reposant sur un critère d'année de vie gagnée et une autre sur le critère de crise évitée ont été réalisées.

L'industriel précise que l'année de vie gagnée n'est pas un critère approprié dans la mesure où la maladie ne semble pas affecter la durée de vie en dehors des complications rénales générées par la maladie.

Analyse HAS

Le critère de résultat de l'année de vie gagnée ajustée sur la qualité de vie (QALY) est conforme.

Le traitement a un impact la durée de vie en limitant les complications rénales à long terme. Au regard des données actuellement disponibles, cet impact est incertain.

► La perspective

La perspective retenue pour l'évaluation des coûts est qualifiée de collective en référence au guide HAS. In fine, la perspective retenue correspond à une perspective « financeurs », considérant l'assurance maladie, les patients et les aidants pour la population pédiatrique (il est fait l'hypothèse que les parents s'occupent de leur enfant jusqu'à 18 ans lors des crises).

Analyse de la HAS

Le guide HAS définit la perspective collective comme étant 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 prise en compte du coût des aidants pour la population pédiatrique (<18ans) est justifiée dans la mesure où ces derniers participent aux soins.

5.3.2 L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel vie entière. Des horizons temporels à durée déterminée ont également été testés en analyse de scénario (40 ans, 50 ans, 60 ans et 70 ans).

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4% sur les 30 premières années. Au-delà, un taux d'actualisation décroissant a été considéré selon la fonction mentionnée dans le rapport Lebègue 2005.

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel vie entière est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie.

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide HAS.

5.3.3 La population d'analyse

La population d'analyse correspond à la population de patients concernés par la demande de remboursement du canakinumab :

- des patients adultes et pédiatriques souffrant d'une fièvre méditerranéenne familiale (FMF) résistants ou intolérants à la colchicine (FMF-rc) ;
- des patients adultes et pédiatriques souffrant d'un déficit en mévalonate kinase (MKD) ;
- des patients adultes et pédiatriques souffrant d'un syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF (TRAPS).

L'industriel mentionne deux registres permettant de rendre compte des caractéristiques de ces patients en pratique clinique : la cohorte de patients français du registre Juvenile Inflammatory Rheumatism (JIR) et le registre européen EUROFEVER.

Les caractéristiques des patients observées au sein de ces deux registres pour chaque pathologie sont rapportées ci-dessous.

Tableau 2 : Caractéristiques générales des patients en pratiques cliniques (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	FMF-rc		MKD		TRAPS	
	Eurofever	JIR (moyenne)	Eurofever	JIR (moyenne)	Eurofever	JIR (moyenne)
Age médian, année (min-max)	11,6 (3,3-74,8)	11	16,5 (1,5-51,0)	9,5	35,7 (3,1-77,2)	13,8
[2,18[ans n (%)	456 (82)	47 (92)	65 (62,5)	8 (89)	85 (42,7)	7 (88)
≥18 ans n (%)	98 (18)	4 (8)	39 (37,5)	1 (11)	114 (57,2)	1 (12)
Hommes n (%)	62 (51,2)	25 (49)	35 (52,2)	2 (22)	35 (53,1)	3 (38)
Durée médiane de la maladie (min-max)	7,09 (1,13-50,3)	NR	14,60 (1,05-44,80)	NR	19,90 (1,45-76,9)	
Age médian au début de la maladie (min-max)	3,0 (0-66,9)	2,57	0,4 (0-11,5)	1,75	4,5 (0-52,6)	3,87

Analyses en sous-population

Pour chacune des trois populations d'analyse (définie par le syndrome de FRH), trois sous-populations sont définies en fonction des classes d'âge :

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

L'industriel justifie le choix de définir trois sous populations en se fondant sur l'hétérogénéité de la prise en charge aux différents moments de la vie (notamment pédiatrique vs adulte). Les éléments qui varient selon l'âge sont :

- la dose de traitement (selon le poids) ;
- le type de suivi ;
- le coût des aidants.

L'ajustement de la dose concerne seulement les patients de moins de 12 ans.

L'industriel indique que le type de suivi reste néanmoins différent jusqu'à 18 ans. Les patients mineurs (12-17 ans) peuvent consulter un pédiatre ou un spécialiste pédiatrique jusqu'à 18 ans, et la fréquence de visite est considérée différente de celle des patients adultes. Les différences entre le suivi des patients par classe d'âge, présentées dans le tableau ci-dessous, sont définies à partir de l'avis des experts.

Tableau 3 : Eléments différenciant les 3 sous-populations (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	2-11 ans	12-17 ans	≥18 ans
Dose de canakinumab reçue	2 mg/kg Pas de partage de flacon	150mg	150 mg
Spécialistes consultés	Pédiatre Rhumatologue Interniste	Pédiatre Médecin généraliste Rhumatologue Interniste	Rhumatologue Interniste Dermatologue Médecin généraliste
Fréquence des consultations – Rhumatologue, interniste	Stable : 2/an Non stable: 4/an	50% des patients (12-17 ans) ont un suivi pédiatrique (hypothèse)	Stable : 2/an Non stable : 4/an
Fréquence des consultations - dermatologue	0	50% des patients (12-17 ans) ont un suivi pédiatrique (hypothèse)	Stable : 2/an Non stable : 4/an
Fréquence des consultations - pédiatre	Stable : 2/an Non stable: 4/an	50% des patients (12-17 ans) ont un suivi pédiatrique (hypothèse)	0
Fréquence des consultations – généraliste	0	50% des patients (12-17 ans) ont un suivi pédiatrique (hypothèse)	Stable : 2/an Non stable: 4/an
Prise en compte du coût des aidants	Oui	Oui	Non

Analyse de la HAS

La population d'analyse sur laquelle repose l'analyse de référence présentée par l'industriel est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.

Cette population se décompose en trois cohortes correspondant à trois types de FRH. Ce choix est justifié : caractéristiques des trois types, avec des options thérapeutiques possibles différentes et trois cohortes distinctes dans les données cliniques disponibles.

Bien que la demande d'inscription soit limitée à la population FMF-rc, considérant l'AMM, la population traitée en vie réelle pourrait être plus large que la population d'analyse. La grande majorité des patients pour lesquels le traitement par colchicine n'est pas efficace sont non observants. Ces patients ne sont pas pris en compte dans l'estimation de la population cible car non nécessairement résistants ou intolérants. D'après les réponses aux questions techniques faites par l'industriel, l'observance est attendue être améliorée sous canakinumab : 50% des injections sont réalisées par une infirmière et mise à disposition d'un carnet d'injection envisagée. La mise à disposition d'un traitement pour lequel l'observance pourrait être améliorée pourrait inciter à un recours au canakinumab pour les patients non observants à un traitement par colchicine. Cela augmenterait la taille de la population cible.

Définir des sous-populations est pertinent lorsque des comparateurs, des résultats ou des coûts liés aux caractéristiques sont spécifiques à des sous-populations. Il est noté que si le seuil de 12 ans correspond au seuil de la dose pédiatrique (atteinte du poids de 40kg), pour la population des 12-17 ans la majeure partie des différences de coûts identifiées par rapport à la population adulte (+18 ans) repose sur l'avis de deux experts.

5.3.4 Les stratégies comparées

En se fondant sur les protocoles nationaux de diagnostics et de soins de la HAS, des avis de deux experts français, d'une revue de la littérature et d'une recherche sur le site Clinical-trial.gov, l'industriel a identifié quatre comparateurs potentiels : l'anakinra, l'etanercept, le tocilizumab et les soins de supports.

Seuls les soins de supports sont pris en compte en analyse de référence pour les trois sous populations. Ils ont été définis à partir de l'étude CLUSTER (soins reçu sous placebo) :

- ibuprophène, paracétamol pour tous les patients ;
- + colchicine pour les patients atteints de FMF-rc ;
- + prednisone/prednisolone pour les patients atteints de TRAPS.

Le fait de recevoir la colchicine alors que les patients sont considérés comme résistants a été justifié par l'industriel par le fait que la colchicine a fait la preuve de son efficacité dans la prévention de l'amylose. L'association pourrait donc être envisagée davantage chez les patients qui ont une amylose documentée et ceux qui ne pourront pas totalement normaliser la protéine AA sous traitement.

Tableau 4 : Population FMF-rc (Source : HAS, à partir du rapport technique de l'industriel).

Option thérapeutique	Données identifiées	Utilisation (PNDS et avis experts)	Inclusion	Justification
Anakinra (anti IL1)	Oui (littérature)	Oui	Non	Pas de données disponibles comparables
Etanercept (anti-TNFα)	Non	Non	Non	Pas de données disponibles Non utilisé en France
Tocilizumab (anti-IL6)	Non	Non	Non	Pas de données disponibles Non utilisé en France
Soins de support	Essai CLUSTER	Oui	Oui	

Tableau 5 : Population MDK (Source : HAS, à partir du rapport technique de l'industriel).

Option thérapeutique	Données identifiées	Utilisation (PNDS et avis experts)	Inclusion	Justification
Anakinra (anti IL1)	Non	Oui	Non	Pas de données disponibles
Etanercept (anti-TNFα)	Non	Oui PNDS, mais pas selon les experts	Non	Pas de données disponibles Non utilisé en France
Tocilizumab (anti-IL6)	Non	Oui	Non	Pas de données disponibles Non utilisé en France
Soins de support	Essai CLUSTER	Oui	Oui	

Tableau 6 : Population TRAPS (Source : HAS, à partir du rapport technique de l'industriel).

Option thérapeutique	Données identifiées	Utilisation (PNDS et avis experts)	Inclusion	Justification
Anakinra (anti IL1)	Non	Oui	Non	Pas de données disponibles
Etanercept (anti-TNFα)	Non	Oui PNDS, mais pas de consensus selon les experts	Non	Pas de données disponibles Non utilisé en France
Tocilizumab (anti-IL6)	Non	Oui	Non	Pas de données disponibles Non utilisé en France
Soins de support	Essai CLUSTER	Oui	Oui	

L'industriel présente les données de la cohorte JIR pour renseigner la part d'utilisation des différents traitements disponibles en France.

Tableau 7 : Part d'utilisation des différents traitements disponibles en France (Source : cohorte JIR).

	FMF N=78	MKD N=12	TRAPS N=8
Colchicine, n (%)	65 (48,1)	0 (0)	0 (0)
AINS, n (%)	55 (40,7)	4 (26,7)	2 (20,0)
Corticoïdes, n (%)	7 (5,2)	4 (26,7)	1 (10,0)
Inhibiteurs IL-1, n (%)	8 (5,9)	6 (40,0)	4 (40,0)
Autre biothérapie (inhibition TNF), n (%)	0 (0)	1 (6,7)	3 (30,0)

Les traitements supports inclus dans le modèle sont composés, entre autre, des AINS et des corticoïdes (variable selon les pathologies).

Concernant les patients TRAPS dans la cohorte JIR, 3 patients sont traités par des anti-TNF. L'industriel souligne que d'après les experts il est possible d'utiliser les anti-TNF et ce, malgré l'absence d'une d'efficacité démontrée. En l'absence de données disponibles, ce comparateur n'est pas inclus.

Il est noté que les patients FMF inclus dans la cohorte JIR ne sont pas exclusivement colchicinéorésistants, ce qui explique qu'une proportion non négligeable des patients FMF soit traité par de la colchicine.

L'industriel indique que les données disponibles ne permettent en aucun cas d'estimer l'efficacité relative de l'anakinra versus canakinumab. Dans l'indication FMF-rc, l'industriel proposait une analyse exploratoire qu'il n'a pas représentée suite à l'échange technique : il n'a pas jugé une comparaison indirecte réalisable du fait des différences dans les définitions des critères de jugement utilisés, de l'absence de patient répondeur dans le bras comparateur de l'essai d'anakinra et du faible nombre de patients dans cet essai.

Analyse de la HAS

L'ensemble des comparateurs pertinents ne sont pas pris en compte dans l'analyse de référence et ce pour l'ensemble des trois populations d'analyse.

Seuls les soins de support, qui semblent davantage complémentaires que substituables au traitement par canakinumab, sont pris en compte. Or, l'intégration du canakinumab dans la stratégie thérapeutique devrait avoir un impact sur l'utilisation des traitements hors AMM par anti-IL1, anti-IL6. L'absence de prise en compte de ces comparateurs limite la portée des résultats, bien que cela soit justifié par l'absence de données robustes disponibles pour les intégrer dans l'analyse.

Les données disponibles afin de savoir dans quelle mesure les traitements retenus au titre de comparateur sont représentatifs des traitements administrés en France sont très fragiles (78 patients FMF mais pas spécifiquement résistants à la colchicine ce qui pourrait se traduire par une sous-estimation de la part des patients traités par anti-IL1, 12 patients MKD et 8 TRAPS). D'après ces données, le choix de retenir un seul comparateur « soins de support » permet de globalement rendre compte de la prise en charge pour le syndrome FMF-rc (les traitements pris en compte couvriraient plus de 90% des traitements administrés en vie réelle d'après les sources disponibles). En revanche, pour les populations MKD et TRAPS, au mieux 60% des traitements administrés sont pris en compte d'après ces données.

Dans le cadre de cette analyse, l'absence de données semble être le principal argument pour justifier la non intégration des comparateurs potentiels identifiés. Le choix de se fonder sur le bras de l'essai CLUSTER permet de disposer de données plus robustes, mais l'interprétation des résultats doit tenir compte des limites concernant les comparateurs pris en compte.

Le choix de ne plus présenter l'analyse exploratoire intégrant l'anakinra à l'issue de l'échange technique alors que les remarques formulées portaient sur une extension de cette analyse aux trois indications n'est pas clair.

Considérant les comparateurs retenus, l'analyse de l'efficience permettra seulement de documenter le RDCR de canakinumab versus le bras comparateur de l'essai CLUSTER.

5.4 La modélisation

5.4.1 La population simulée

Analyse de référence

Le modèle simule le devenir d'un patient, ayant les caractéristiques moyennes des patients inclus dans la phase 2 « EPOCH 2 » de l'essai CLUSTER, correspondant à chacune des trois cohortes de patients de cette étude définies en fonction du type de FRH (FMF-rc, MKD, TRAPS) et selon les trois classes d'âges définies.

La proportion de patients pour chaque classe d'âge et l'estimation du poids par classe d'âge proviennent directement de l'étude CLUSTER (données individuelles). En l'absence de données spécifiques pour distinguer les classes d'âge 2-11ans et 12-17ans, les poids utilisés dans les calculs du modèle sont issus de la publication de Tanguy et al. (2007) pour la sous-population des 2-11 ans et sont les poids moyens observés dans l'étude CLUSTER (soit

correspondant à la posologie adulte) pour la sous-population 12-17 ans. Les caractéristiques des différentes classes d'âge sont reportées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Caractéristiques des différentes classes d'âge (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	FMF-rc	MKD	TRAPS
2-11 ans			
Proportion	25%	51%	28%
Age moyen (ans)	6,6	5,9	6,2
Poids moyen (kg)	41,2	32,4	36,6
12-17 ans			
Proportion	23%	24%	18%
Age moyen (ans)	15,0	14,6	14,8
Poids moyen (kg)	57	52	58
≥18 ans			
Proportion	52%	25%	54%
Age moyen (ans)	31,6	28	41
Poids moyen (kg)	68,8	69,9	69,1

La représentativité de la population simulée par rapport à la population française, est analysée en comparant les caractéristiques des patients inclus dans la phase 2 de l'essai aux caractéristiques des patients :

- de la cohorte de patients français du registre JIR (51 patients FMF, 9 MKD et 8 TRAPS) ;
- du registre européen EUROFEVER (554 patients FMF, 104 MKD et 199 TRAPS).

Selon l'industriel, les différences entre l'essai et ces données portent sur :

- l'âge médian pour les patients FMF-rc (supérieur dans les cohortes) et TRAPS (inférieur à celui observé dans EUROFEVER) ;
- la durée dans l'indication pour FMF-rc (plus élevée) ;
- la proportion de patients adultes supérieure dans l'essai pour FMF-rc ; comprise entre les proportions rapportés dans les deux registres pour MKD et TRAPS.

Tableau 9 : Caractéristiques des patients FMF-rc de l'essai CLUSTER et des patients des registres (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Source	CLUSTER	JIR	EUROFEVER
	N=63	N=29	N=554
Genre (n, % hommes)	34 (54)	25 (49)	62 (51,2)
Age médian (années)	18 (2-69)	11	11,6 (3,3-74,8)
≥2-18 ans n (%)	29 (46)	47 (92)	456 (82)
≥18 ans n (%)	34 (54)	4 (8)	98 (18)
Temps médian depuis l'apparition des 1^{ers} symptômes, années	14,7 (1-46)	NR	7,9 (1,13-50,3)
Age médian au début de la maladie (min-max)	ND	2,57	3 (0-66,9)
Nombre moyen de crises par an, n (SD)	24,2 (23,3)	ND	ND

NR = non renseigné ; ND = non documenté par l'industriel sans précision si la donnée est disponible ou non.

Tableau 10 : Caractéristiques des patients MKD de l'essai CLUSTER et des patients des registres (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Source	CLUSTER	JIR	EUROFEVER
	N=72	N=9	N=104
Genre (n, % hommes)	29 (40,3)	2 (22)	35 (52,2)
Age médian (années)	11 (2-47)	9,5	16,5 (1,5-51,0)
≥2-18 ans n (%)	54 (75)	8 (89)	65 (62,5)
≥18 ans n (%)	18 (25)	1 (11)	39 (37,5)
Temps médian depuis l'apparition des 1^{ers} symptômes, années	9,8 (2-45)	NR	14,6 (1,05-44,8)
Age médian au début de la maladie (min-max)	ND	1,75	0,4 (0-11,5)
Nombre moyen de crises par an, n (SD)	14,5 (6,7)	ND	ND

NR = non renseigné ; ND = non documenté par l'industriel sans précision si la donnée est disponible ou non.

Tableau 11 : Caractéristiques des patients TRAPS de l'essai CLUSTER et des patients des registres (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Source	CLUSTER	JIR	EUROFEVER
	N=46	N=8	N=199
Genre (n, % hommes)	23 (50)	3 (38)	35 (53,1)
Age médian (années)	15,5 (2-76)	13,8	35,7 (3,1-77,2)
≥2-18 ans n (%)	27 (58,7)	7 (88)	85 (42,7)
≥18 ans n (%)	19 (41,3)	1 (12)	114 (57,2)
Temps médian depuis l'apparition des 1^{ers} symptômes, années	8,2 (1-70)	NR	19,90 (1,45-76,9)
Age médian au début de la maladie (min-max)	ND	3,87	4,5 (0-52,6)
Nombre moyen de crises par an, n (SD)	10,0 (6,2)	ND	ND

NR = non renseigné ; ND = non documenté par l'industriel sans précision si la donnée est disponible ou non.

L'industriel a discuté également la représentativité par rapport aux publications documentant la sévérité des crises chez les patients identifiées.

- Pour les FMF-rc, les caractéristiques des 51 patients français résistants à la colchicine inclus dans l'étude de Corsia et al. 2017 ont été comparées à celle de la population de l'étude CLUSTER. Concernant les marqueurs de l'inflammation, le taux de CRP et de SAA durant les crises sont respectivement de 80 ± 68 et de 327 ± 304 mg/L en moyenne dans l'étude de Corsia et al. Dans l'étude CLUSTER, ces données sont supérieures avec un taux moyen de CRP de 141,1 mg/L et un taux moyen de SAA de 1 275,1 mg/L. L'industriel précise que ces données semblent indiquer que les patients de l'étude CLUSTER sont dans un état un peu plus sévère que les patients de l'étude Corsia et al. (2017). Concernant le nombre de crises, les données sont comparables (Tableau 12).

Tableau 12 : Comparaison nombre de crise entre CLUSTER et les données françaises publiées (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	Etude CLUSTER	Etude Corsia et al
Données sur les crises par mois	Nombre de crises par mois à baseline : 1,7 à 2,3	Sur les 51 patients FMF-cr inclus, 26% avaient plus de 2 crises par mois et 59% plus d'une crise par mois.

- Pour les MKD, l'étude de Bader-Meunier et al. (2011) précise que 38 des 50 patients avaient au moins une crise par mois. Arostegui et al. (2017) ont publié les résultats une étude clinique menée chez 9 patients MKD (en Espagne) qui avait l'indication d'une biothérapie. Dans cette étude, la sévérité de la maladie a été évaluée à l'aide du score PGA. La majorité des patients avait un score PGA modéré et sévère à l'inclusion. La CRP médiane était de 117,7 mg/L.
- Pour les TRAPS, les principales caractéristiques des 158 patients TRAPS inclus dans le registre EUROFEVER ont été publiés (Lachmann et al. 2014). Le nombre de crises en

moyenne par an était de 7,7 contre 10 pour les patients de l'étude CLUSTER. En revanche, les taux de CRP et SAA ne sont pas renseignés. Gattorno et al. (2016) ont publié les résultats d'une étude clinique menée chez 20 patients TRAPS dans 6 centres (4 en Italie et 2 en Grande Bretagne) qui avaient l'indication d'une biothérapie. Dans cette étude, les caractéristiques des patients et le nombre de crises par ans sont comparables à ceux de l'étude CLUSTER au regard du nombre de crise moyen par an, du taux de CRP et SAA médians et du score PGA.

Les données d'un autre essai portant sur une population de patients atteint d'une FMF-rc sont présentées et comparées à celle de l'essai CLUSTER.

Tableau 13 : Comparaison des patients FMF-rc à l'inclusion des patients inclus dans les essais portant sur le canakinumab et de l'anakinra (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Source	CLUSTER	Essai Anakinra
	N=63	N=25
Genre (n, % hommes)	34 (54)	11 (44)
Age médian (années)	18 (2-69)	ND
≥2-18 ans n (%)	29 (46)	0
≥18 ans n (%)	34 (54)	25 (100)
Temps médian depuis l'apparition des 1^{ers} symptômes, années	14,7 (1-46)	NR
Age médian au début de la maladie (min-max)	ND	NR
Nombre moyen de crises par an, n (SD)	24,2 (23,3)	55,2 (51,6)
CRP (mg/l) dans le groupe traitement	163,9 (20-503)	23,3±38,2 (n=12)
SAA (md/l) dans le groupe traitement	1684,8 (77-10856)	104,1±186 (n=11)

NR = non renseigné ; ND = non documenté par l'industriel sans précision si la donnée est disponible ou non.

Analyse de la HAS

La population simulée est correctement décrite et cette description semble être la plus complète possible compte tenu des données pouvant être exploitées.

Selon les différentes sources de données, la proportion de patients adultes est variable et les données disponibles ne permettent pas de documenter précisément quelle est la part de patients pédiatriques pour lesquels un ajustement des doses est requis.

Des informations permettant d'évaluer l'état de santé et la sévérité de la maladie sont fournies. Au regard des données de l'essai évaluant l'anakinra, des éléments d'informations tels que le nombre de crises par an ou les critères CRP mg/l et SAA mg/l pourraient être variables selon les patients. Néanmoins au regard de l'ensemble des données publiées présentées, les caractéristiques des patients de l'essai CLUSTER semblent cohérentes avec celles des patients à traiter en France.

5.4.2 La structure du modèle

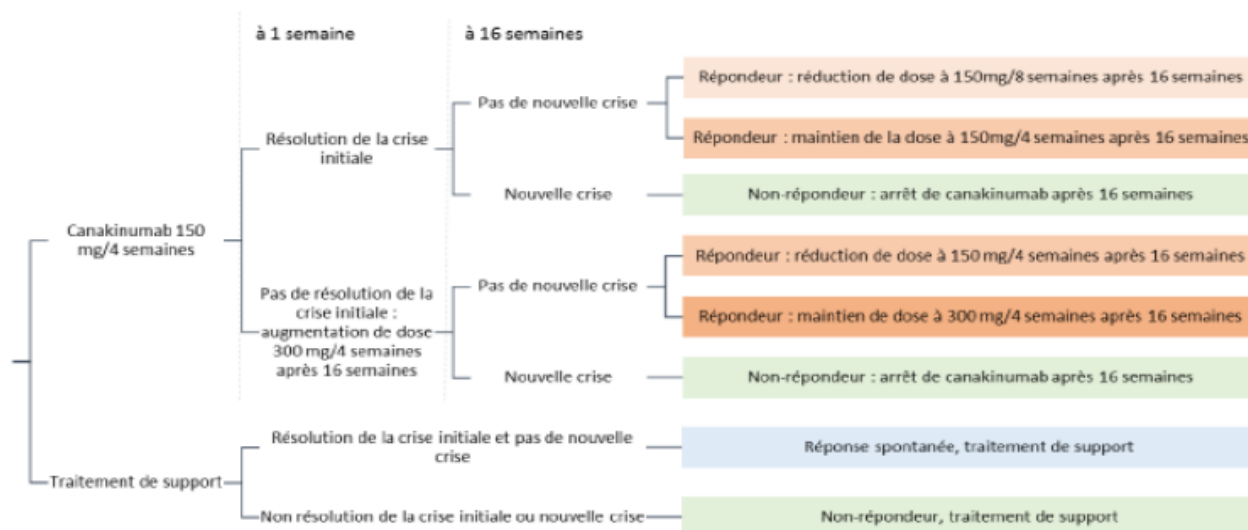
► Type de modèle et états modélisés

Le modèle développé pour l'évaluation économique combine un arbre de décision décrivant la prise en charge des patients et son impact sur la maladie lors d'une période initiale de 16 semaines (durée de l'étude EPOCH 2 de l'essai CLUSTER) et un modèle de Markov simulant l'évolution de la maladie à long terme.

L'arbre de décision

La trajectoire des patients est définie selon le traitement reçu (traitement de support vs canakinumab). L'arbre décrit le cheminement des patients en termes de résolution de la crise initiale, d'adaptation de la dose pour ceux recevant canakinumab et de la survenue d'une nouvelle crise durant la période de 16 semaines.

Figure 1 : Description de l'arbre de décision (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).



Articulation entre l'arbre de décision et le modèle de Markov

A l'issue de la période des 16 semaines, les patients recevant un traitement de support peuvent être considérés en « réponse spontanée » (résolution de la crise initiale et aucune nouvelle crise) ou « non répondeur, traitement de support ».

La situation des patients ayant reçu canakinumab au bout de 16 semaines se distingue selon leur réponse au traitement (ou non) et la dose de traitement par canakinumab qu'ils reçoivent à la fin de la période :

- si résolution de la crise initiale et absence de nouvelle crise la dose peut être réduite à 150 mg/8 semaines ou maintenue à 150 mg/4 semaines ;
- si résolution de la crise initiale avec une augmentation de dose de 300 mg/4 semaines et absence de nouvelle crise à cette dose, cette dose peut être maintenue ou diminuer à 150 mg/4 semaines.

Deux analyses sont proposées : l'une intégrant la réduction des doses (analyse Novartis) et l'autre sans réduction des doses (analyse demandée par la HAS).

Modèle de Markov

Le modèle de Markov est composé de huit (neuf) états de santé distincts et mutuellement exclusifs dans l'analyse HAS (analyse Novartis).

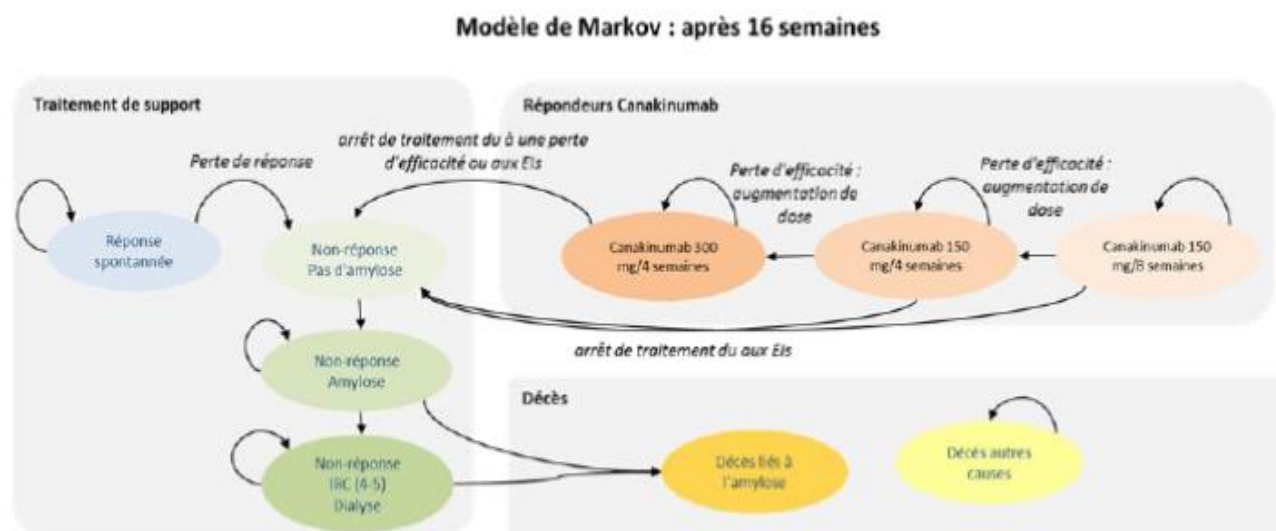
Les patients entrent dans le modèle de Markov dans un des cinq états suivants en fonction de l'issue de l'arbre de décision dans laquelle ils se trouvent :

- « Répondeur au canakinumab à une dose à 150 mg/8 semaines » (seulement dans l'analyse Novartis);
- « Répondeur au canakinumab à une dose de 150 mg/4 semaines » ;
- « Répondeur au canakinumab à une dose à 300 mg/4 semaines » ;
- « Répondeur au traitement de support » ;
- « Non répondeur – pas d'amylose ».

Le modèle de Markov comprend quatre états supplémentaires vers lesquels les patients peuvent évoluer à partir du cycle 2 :

- Non répondeur – amylose ;
- Non répondeur – IRCT (état mixte dialyse/greffe) ;
- Décès liés à l'amylose ;
- Décès toutes causes.

Figure 2 : Modèle de Markov après 16 semaines (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).



► Événements intercurrents du modèle

Événements indésirables

Les événements indésirables (EI) retenus sont les EI graves liés au canakinumab autre que l'amylose (modélisée en tant qu'état de santé).

L'industriel note que les données d'utilité proviennent des essais et intègrent déjà les EI. La probabilité d'EI est estimée de façon à prendre en compte les coûts associés aux EI. Les EI de sévérité faible à modéré ne sont pas pris en compte car ils ne devraient pas avoir d'impact sur les coûts, leur prise en charge s'intègre au suivi régulier du patient.

Arrêts du traitement

Les arrêts de traitement modélisés concernent les patients recevant la dose de traitement maximale en cas de perte d'efficacité du traitement et les arrêts liés à la toxicité.

► Principales hypothèses simplificatrices sur les états de santé

- 1) Une partie des patients répondeurs à la dose initiale à 16 semaines ont une diminution de la dose dans l'analyse Novartis. Cette analyse est fondée sur les résultats de l'étude CLUSTER. Elle est justifiée par l'industriel en référence à des échanges avec les experts et aux données de l'étude de suivi ENVOL (étude en vie réelle dans une autre indication : CAPS) : ils estiment raisonnable de considérer de réduction de dose chez les patients sur un horizon vie entière. Dans ENVOL, 34,3% des patients ont reçu une dose de canakinumab inférieur à celle recommandée dans l'AMM.
- 2) Les pertes d'efficacité sont envisagées dans le modèle de Markov de façon annuelle (durée des cycles de modélisation).
- 3) L'arrêt de traitement en cas de non réponse ou perte d'efficacité est possible seulement à la plus haute dose de traitement (testé en analyse de scénario).
- 4) Les patients n'ont plus de crise modélisée lorsqu'ils sont traités sous canakinumab.

Analyse de la HAS

La structure du modèle est bien décrite et semble cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie.

L'état IRCT comprend à la fois les patients en situation de greffe et ceux recevant une dialyse. L'estimation des coûts et celle des utilités associées à cet état se fonde sur la répartition attendue entre patients greffés et non greffés telle que décrite dans la publication française de Pladys et al. (2016) indiquant que 58,3% des patients dialysés recevront une greffe dans un délai moyen de 3 ans. Cette simplification est acceptable.

Les hypothèses :

Concernant la posologie du traitement (et la possibilité ou non de réduire les doses), la réduction de dose n'est pas prévue au RCP et elle est donc en faveur du produit. Considérant les éléments présentés, s'il est en effet raisonnable de penser qu'une partie des patients auront des ajustements de dose à la baisse en cas de réponse au traitement à long terme, l'hypothèse sur laquelle repose l'analyse Novartis (possibilité de réduction de dose) semble optimiste au regard des données actuellement disponibles.

Au final, en terme d'interprétation, les résultats des deux analyses avec ou sans réduction de dose sont deux situations extrêmes : l'une conservatrice, correspondant à la situation décrite dans le RCP et supposant qu'il n'est pas modifié et appliqué strictement. L'autre très optimiste, supposant que les réductions de doses sont appliquées dès que l'effet traitement est stabilisé pour l'ensemble des patients et maintenue chez les patients répondeurs à une dose plus faible.

Les arrêts de traitements modélisés sont ceux associés à une **perte d'efficacité** et ceux associés à la **toxicité**. Les données de plus long termes sont celles de l'étude de suivi en vie réelle ENVOL, portant sur 68 patients CAPS âgés de 2 à 64 avec un suivi en moyenne de 5 ans (Koné-Paut et al. 2017). 95,6% des patients étaient toujours sous traitement à la dernière visite. Il faut noter que dans l'indication CAPS, la dose moyenne reçue est inférieure à celle administrée dans les indications évaluées. Par ailleurs, la poursuite du traitement au long cours pour une pathologie chronique (en moyenne 35 ans en FMF-rc, 30 ans en MKD et 32 ans en TRAPS d'après les sorties du modèle) en retenant seulement ces hypothèses d'arrêts de traitement pose question en vie réelle.

L'effet traitement se traduit par une absence complète de crise. L'industriel justifie ce choix en s'appuyant sur les données de phase III à long terme dans l'indication CAPS et celles de l'étude observationnelle française ENVOL qui ont montré qu'une rémission complète était obtenue rapidement chez la grande majorité des patients CAPS et maintenue à long terme sous traitement. Les indications CAPS, FMF-rc, MKD et TRAPS sont présentées par l'industriel comme très proches sur le plan physiopathologique. Il apparaît vraisemblable que les rémissions durables se maintiennent dans les FMF-rc, MKD et TRAPS. Les données disponibles, en admettant qu'elles soient transposables aux différents syndromes (à noter, l'industriel a souligné l'efficacité différenciée selon le syndrome), le recul reste limité (au maximum 5 ans en moyenne pour CAPS) pour supposer le maintien de l'efficacité d'un traitement sur plus de 30 ans. Si cette hypothèse est acceptable, elle reste néanmoins une hypothèse forte du modèle, favorable au produit, qui aurait dû être testée en analyse de scénario.

Concernant l'hypothèse d'une augmentation de dose systématique en cas de perte d'efficacité (et donc un arrêt de traitement pour perte d'efficacité envisageable seulement à la plus haute dose de traitement), l'industriel estime le choix conservateur au regard d'une analyse en scénario réalisé. Il est à noter que ces résultats doivent être discutés au regard des hypothèses retenues concernant la probabilité associée à l'effet traitement appliquée en cas d'augmentation de la dose suite à une perte d'efficacité. Il est rappelé que les données disponibles permettent seulement de connaître l'effet du traitement après une augmentation de la dose *chez des patients initialement non répondeurs et non chez des patients pour lesquels le traitement a fonctionné puis a perdu de son efficacité dans le temps*.

5.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Une durée de simulation de 80 ans est retenue.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle de Markov est d'un an, en cohérence avec le bilan annuel de suivi des patients. L'industriel note qu'une adaptation des doses pourrait être envisagée à plus courte échéance en cas de survenue de récurrences des crises, mais que cela n'a pas été modélisé par manque de données.

Une correction de demi-cycle a été intégrée.

Extrapolation

Au-delà de la durée des essais cliniques, les probabilités de transition sont considérées comme constantes dans le temps. A l'exception de la probabilité annuelle de décès estimée en fonction de l'âge moyen de la cohorte à chaque cycle.

Analyse de la HAS

La durée de simulation est de 80 ans. Elle n'est pas équivalente à un horizon temporel vie entière pour toutes les sous populations. Pour les patients FMF-rc dans les sous-populations pédiatriques <12 ans et 12-17 ans, respectivement 31% et 9% des patients sont toujours en vie à la fin de la durée de simulation, soit au total 10% des patients FMF-rc inclus dans l'analyse.

Les données disponibles sont de court terme, la durée de simulation est une source d'incertitude importante pouvant être explorée en ayant recours à des analyses en scénario sur des horizons temporels courts. Ces derniers ne permettent pas la prise en compte des effets à long termes, mais ces effets n'ayant pu être observés, cela permet de disposer d'analyses reposant sur moins d'hypothèses. Les bénéfices attendus du produit sont en effet étalés dans le temps, mais les données disponibles sont de courte période (cf. données extrapolées à partir d'essai sur 16 semaines, des données à 72 semaines sont attendues en novembre 2017, une étude observationnelle avec un recul d'environ 5 ans disponible dans une autre indication). Les analyses de sensibilité réalisées sur l'horizon temporel entre 40 et 80 ans paraissent trop restreintes pour explorer pleinement l'incertitude associée à la durée de simulation.

Les probabilités de transition constantes dans le temps est une hypothèse méthodologiquement nécessaire et acceptable mais qui limite la transposabilité des résultats du modèle à la vie réelle.

5.4.4 Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle et de la survenue d'événements intercurrents

► Source et méthode d'estimations

Arbre de décision

Les probabilités utilisées dans l'arbre de décision sont directement estimées à partir des proportions de patients répondant aux différentes options modélisées l'essai CLUSTER.

Dans l'analyse Novartis, prenant en compte la possibilité d'une réduction de la dose de traitement, la probabilité de succès d'une réduction de la dose de traitement de 300 mg à 150 mg toutes les 4 semaines est supposée identique à celle estimée à partir de l'essai pour une réduction de 150 mg toutes les 4 semaines à 150 mg toutes les 8 semaines. L'industriel mentionne que dans cette analyse les données d'Epoch 3 (à 40 semaines) sont utilisées.

Modèle de Markov

Les patients changent d'état de santé en fonction de l'estimation des probabilités de transition suivantes :

- Perte d'efficacité du traitement ;
- Arrêt de traitement pour cause d'EI ;

- Survenue d'une amylose AA (AAA);
- Survenue d'une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) ;
- Survenue d'un décès liés ou non à l'IRCT.

Perte d'efficacité du traitement

L'estimation de la persistance de la réponse au traitement se fonde sur des données de l'étude observationnelle ENVOL incluant 68 patients français atteint d'une FRHde type CAPS (indication pour laquelle canakinumab est déjà disponible) suivi un peu moins de 5 ans. Les arrêts de traitement observés dans cette étude sont assimilés à une perte d'efficacité du traitement.

Sur la période 4,4% d'arrêt de traitement sont observés. Cela permet d'estimer une probabilité annuelle d'arrêt de traitement de 0,09%.

Crises selon les états de santé

Les fréquences de crises chez les non répondeurs correspondent au nombre de crise moyenne à l'inclusion dans l'étude CLUSTER.

Tableau 14 : Fréquences annuelles de crises dans les différentes cohortes en fonction des états de santé (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Fréquence de crise annuelle	FMF-rc	MKD	TRAPS
Fréquence des crises, états répondeurs (moyenne)	0,00	0,00	0,00
Fréquence des crises, états non répondeurs (moyenne)	24,2	14,5	10,0
Durée des crises (jours)	2	5	7
Nombre de jours de crises par an, états non répondeurs	48,4	72,5	70

Amylose et IRCT

La probabilité de survenue des conséquences de la maladie à long terme, en termes d'amylose AA (AAA) et d'IRCT, ont été estimées à partir d'une étude identifiée dans le cadre d'une recherche ad hoc.

L'étude de Lachmann et al. (2007) a reporté les caractéristiques cliniques et de survie de 374 patients atteints d'Amylose AA suivis dans un centre d'amylose au Royaume-Uni sur 15 ans. D'après cette étude, le temps médian entre les premiers symptômes de la maladie et le développement de la maladie à 17 ans, 11% des patients présentent une IRCT au moment du diagnostic d'AAA et 33% ont développé une IRCT pendant le suivi.

Les probabilités annuelles de développer une AAA et une IRCT sont estimées partir de ces données et en posant les hypothèses suivantes :

- les risques de développement d'une AAA et d'une IRCT sont constants dans le temps et suivent une loi exponentielle ;
- la probabilité de développer une AAA au cours de la vie est de 25%. L'hypothèse que 25% des patients développeront une AA au cours de leur vie est issue de la publication Shinkai (2007) qui représente un risque sur la durée totale de la vie. Ce paramètre est testé en analyse de sensibilité avec des bornes allant de 23% à 28%.

L'industriel indique qu'en prenant un risque de développer une AAA de 25% sur la durée totale de la vie, il a été calculé une probabilité annuelle de 0,8% de développer une AAA. Avec cette estimation, les prédictions du modèle sur la prévalence de l'amylose sont considérées comme reflétant la borne basse des données disponibles dans la littérature (cf. validation).

Dans l'état IRCT, une partie des patients est sous dialyse tandis que l'autre est greffée. La probabilité annuelle de recevoir une greffe est dérivée de l'étude de Pladys et al. (2016) qui estime que 58,3% des patients dialysés reçoivent une greffe dans les 3 ans. En faisant l'hypothèse que la probabilité annuelle est constante dans le temps et que la durée suit une

loi exponentielle de paramètre λ , la probabilité annuelle de recevoir une greffe est de 10,8% par an.

Autres événements indésirables graves (EI)

La probabilité de survenue d'un EI grave est estimée à partir du registre Beta-Confident impliquant 37 centres dans 13 pays et mis en place dans le cadre du Plan de gestion des risques. Il inclut 288 patients dont 243 patients atteints de CAPS, suivis en moyenne pendant 193 ± 72 semaines avec un suivi minimum de 1 an. Dans ce registre, 155 EI graves ont été reportés chez 83 patients. Il s'agissait notamment d'infection (5,17/100 patients années). L'hypothèse est faite que tous les EI suspectés liés ou non au canakinumab lui sont imputables. L'industriel note que cette hypothèse est conservatrice car selon les experts il est difficile de distinguer les infections liées à la maladie et celle liées au traitement. Le taux d'incidence permet de rendre compte des éventuelles récurrences des EI graves.

La distribution des différents types d'infections qui caractérisent les EI modélisés selon le taux d'incidence présenté ci-dessus et permettant d'estimer un coût moyen pondéré en fonction de la prise en charge des différents types d'infection est détaillée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 15 : Distribution des EI graves estimées à partir du registre Beta-Confident (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Infections graves	Distribution dans la population totale
<i>Abcès</i>	8%
<i>Bronchite</i>	12%
<i>Cellulite</i>	8%
<i>Abcès perirectal</i>	8%
<i>Pneumonie</i>	8%
<i>Tonsillite</i>	27%
<i>Infection urinaire</i>	15%
<i>Meningite</i>	15%

Des analyses de sensibilité déterministe ont été menées afin de mesurer l'impact de la fréquence des EI sur le RDCR. L'incidence des effets indésirables varie dans ces analyses de sensibilité entre 3,68% et 6,55% et un scénario augmentant l'incidence des EI de 50% a été conduit.

Concernant les autres sources, non utilisées, les informations reportées sont les suivantes :

- Dans le registre Beta-Confident, tout grade de sévérité confondu : l'incidence des infections était de 39,95 [IC95% : 36,14 ; 44,05], celle des vertiges 1,81/100 patients années, 1 cas de neutropénie de sévérité modéré et 4 cas de cancers sans lien établi avec le produit ont été reportés.
- Dans l'essai CLUSTER
 - Epoch 2 (suivi 16 semaines), sur les 169 patients ayant reçu au moins une dose de canakinumab, 30 % environ dans chacune des trois cohortes ont eu des EI liés au traitement. Les EI les plus fréquents sont les infections (entre environ 12% et 16% selon les cohortes) et les EI liés au site d'injection. La plupart des EI reportés étaient de sévérité faible ou modéré. Quatre cas d'EI graves ont été reportés : deux cas d'infection, un cas lié à une augmentation de la créatine phosphokinase et une lésion hépatique.
 - Epoch 3 (suivi de 16 à 40 semaines), sur les 158 patients 20 % environ dans chacune des trois cohortes ont eu des EI liés au traitement. Les EI les plus fréquents étaient identiques à ceux observés dans Epoch 2. Une affection grave de la peau est survenue.

- L'industriel note que ni l'avis de la CT de 2015, ni l'étude de Rossi-Semerano et al. (2015) portant sur la tolérance des interleukine-1 n'ont relevé d'EI particuliers.

Arrêts de traitement liés aux EI

La probabilité d'arrêt de traitement lié aux EI est estimée à partir du registre Beta-Confident.

Décès

Concernant les décès liés à la maladie, la probabilité annuelle est estimée à partir d'une méthode de calibration à partir du nombre de décès sur la période et du risque de décès des patients IRCT versus AAA issus de l'étude de Lachmann et al. (2007).

Dans l'étude de Lachmann et al., les données disponibles sont le pourcentage des patients ayant une IRCT à l'entrée (11%), le nombre de patients décédés sur la période de suivi médian (7,2 ans) (163/374) et le risque relatif décès entre l'IRCT et l'AAA (2,97). A partir de ces données, une calibration a été nécessaire pour estimer le risque de décès avec une AAA avec ou sans IRCT. L'ajustement a été réalisé de manière à ce que la proportion prédite de patients décédés à 7 ans soit égale à celle observée dans l'étude de Lachmann (43,58%). Le taux annuel de décès sans IRCT est estimé à 5,58% et à 16,6% avec IRCT.

Tableau 16 : Distribution des patients au cours du temps en fonction de la calibration (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Année de suivi	Amylose sans IRCT	IRCT	Décès
0	89%	11%	0%
1	79%	14%	7%
2	71%	16%	14%
3	63%	17%	20%
4	56%	18%	26%
5	50%	18%	32%
6	44%	18%	38%
7	39%	17%	44%

La probabilité annuelle de décès toutes causes est estimée à partir de la table de mortalité par âge INED 2014. La probabilité de décès toutes causes évolue avec l'âge et n'est donc pas constante dans le temps.

► Données introduites dans le modèle

Arbre de décision

Tableau 17 : Transitions de l'arbre de décision (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Probabilité	FMR-rc	MKD	TRAPS	Source
Canakinumab				
Proba. de résoudre la crise initiale	0,81	0,65	0,64	CLUSTER
Proba. de ne plus avoir de crise après résolution de la crise initiale	0,76	0,54	0,71	CLUSTER
Proba. de ne plus avoir de crise après augmentation de dose	0,50	0,62	0,75	CLUSTER
Proba. de réduire la dose avec succès (de 150 mg toutes les 4s à toutes les 8 s et, par hypothèse de 300 mg toutes les 4s à 150 mg)	0,78	0,50	0,75	CLUSTER et hypothèse
Traitement de support				
Taux de réponse	0,06	0,06	0,08	CLUSTER

Modèle de Markov

Tableau 18 : Transitions du modèle de Markov (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Probabilité	FMR-rc	MKD	TRAPS	Source
Proba. de survenue d'EI grave	0,0517	0,0517	0,0517	Registre Beta-Confident
Proba. de perte de réponse (canakinumab quelle que soit la dose reçue et traitement de support)	0,009	0,009	0,009	Etude ENVOL (4,4% d'arrêt en 5 ans)
Proba. d'arrêt de traitement pour cause d'EI	0,0058	0,0058	0,0058	Registre Beta-Confident
Proba. de développer une amylose AA	0,080	0,080	0,080	Lachmann et al. Hypothèses
Proba. de développer une IRCT	0,054	0,054	0,054	Lachmann et al. Hypothèses
Proba d'être greffer si IRCT	0,108	0,108	0,108	Pladys et al. (2016)
Proba. de décès liés à l'AAA	0,056	0,056	0,056	Lachmann et al. + calibration
Proba. de décès liés à l'IRCT	0,166	0,166	0,166	Lachmann et al. RR décès IRCT vs AAA = 2,97

Hypothèse simplificatrices concernant l'estimation des probabilités

- 1) Toutes les probabilités (exceptée la probabilité de décès toutes causes) sont considérées comme constantes au cours du temps ;
- 2) Tous les EI graves observés sont considérés comme imputables au canakinumab.

Analyse de la HAS

Les hypothèses posées sont explicitées et l'échange technique a permis d'éclairer les choix qui ont été faits par l'industriel.

Les sources et méthode d'estimation des probabilités de transition sont clairement décrites. Cependant, l'industriel indique que seule l'analyse Novartis (avec réduction de dose) permet de prendre en compte les données d'Epoch 3. La façon dont ses données sont mobilisées dans l'analyse Novartis n'est pas claire. Dans Epoch 3 de l'essai CLUSTER, n'ont été randomisés que les patients répondeurs et sont alors testées des doses plus faibles de canakinumab. Très peu de détail sur les résultats obtenus avec cette cohorte et la façon dont ils ont été intégrés sont fournis.

Concernant les arrêts de traitement, il faut noter que l'estimation repose sur des données en vie réelle dans l'indication CAPS (registre Beta-Confident et étude ENVOL). La posologie du canakinumab y est différente. La dose moyenne reçue est inférieure à celle administrée dans les indications évaluées :

	CAPS	FMF-rc
- de 18 ans	18,4mg/kg	17mg/kg* à 68mg/kg
+ de 18 ans	11,4mg/kg	14mg/kg* à 56mg/kg

*la valeur la plus faible correspondant à la réduction de dose non prévue au RCP faisant l'objet de l'hypothèse précédemment évoquée.

Considérant les données disponibles, le choix retenu dans le modèle est acceptable.

La représentativité des patients inclus dans l'étude de Lachmann et al. par rapport à la population d'analyse n'est pas suffisamment discutée. Dans cette étude, seuls 10% des patients souffraient d'une FRH. Les caractéristiques présentées montrent une comparabilité concernant le sexe et l'origine ethnique. La comparabilité des autres caractéristiques n'est pas abordée.

Concernant l'estimation des probabilités d'amylose AA (AAA) et de survenue d'une IRCT, le choix d'appliquer une probabilité constante dans le temps et indépendante de la forme de FRH est adossé à des hypothèses fortes qui génèrent de l'incertitude. Ces hypothèses sont acceptables au regard des données disponibles. En l'absence de données, un autre choix méthodologique aurait impliqué de poser des hypothèses encore plus fortes que celles retenues en analyse de référence. Les variations des taux d'AAA et d'IRCT explorent en partie l'incertitude générée par l'estimation de ces paramètres (et donc les hypothèses sous-jacentes). L'industriel note également qu'aucune donnée de la littérature ou d'avis d'expert ne permet de corroborer l'hypothèse selon laquelle la probabilité de développer de l'AAA serait différente suivant la population.

L'hypothèse d'un taux de perte de réponse annuelle aux traitements de support identique à la celle appliquée à canakinumab est arbitraire et n'est pas explorée en analyse de sensibilité.

5.4.5 Processus de validation

Validation interne du modèle

La validation a reposé sur un processus de qualité des fonctionnalités techniques. Les valeurs extrêmes ont été testées.

Validité externe du modèle

La validation a porté sur la cohérence des sorties du modèle par rapport à la prévalence de l'amylose AA. Les résultats du registre EUROTRAPS dans lequel les patients ont été inclus entre 2009 et 2014, montre que 10% des patients ont développé une AA. L'étude de Kasifoglu et al, réalisée en Turquie, reporte les résultats d'une étude rétrospective ayant inclus des patients sur une durée d'un an, la prévalence de l'AA était de 8,6%. De même, pour les populations FMF, la prévalence de l'AA est estimée à environ 50% à 60% chez les patients atteints de FMF non traités, tandis qu'elle était de 9 à 13% environ chez les patients sous traitement de référence (la colchicine).

Les prédictions du modèle sur la prévalence de l'AAA sont cohérentes avec les données de la littérature. En effet sur l'horizon temporel vie entière (80 ans), la prévalence annuelle moyenne de l'amylose est comprise entre 8,64% et 9,44% et ce dans les 3 populations.

Tableau 19 : Données de prévalences moyennes de l'amylose calculées (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Prévalence moyenne de l'AA dans le modèle - BSC	0-11 ans	12-17 ans	18 ans +
FMF-cr	9,19%	9,24%	9,44%
MKD	8,67%	8,69%	8,73%
TRAPS	8,64%	8,67%	8,86%

Analyse de la HAS

Le processus de validation interne est explicité.

La validation externe du modèle est insuffisante, elle concerne une hypothèse du modèle (% de patients à risque d'AAA). La même démarche aurait pu être proposée pour discuter d'autres paramètres (tel que le % de patients IRCT estimés par le modèle ou le sur-risque de décès AAA ou encore le risque relatif de décès AAA/IRCT)

S'il existe peu de données pour valider les sorties du modèle, une discussion sur la cohérence entre la proportion de patients toujours en vie à l'issue de la simulation et les données de mortalité française aurait pu être proposée. L'industriel présente les proportions de patients en vie par cohorte mais ne discute pas de leur cohérence par rapport aux données de vie réelle.

L'industriel précise que le traitement n'est pas attendu avoir d'impact sur la durée de vie, en dehors des complications rénales générées par la maladie. Le modèle met en évidence de légère différence à la fin de la simulation dans les différentes cohortes entre le bras canakinumab et son comparateur représentant l'impact de la réduction des complications de la maladie simulées.

5.5 Mesure et valorisation des états de santé

5.5.1 Sources de données

Données issues de l'essai CLUSTER

Des données de qualité de vie étaient recueillies dans le cadre de l'essai CLUSTER par l'intermédiaire des questionnaires SF-12 pour les adultes et CHQ-PF50 pour les enfants. Ces questionnaires ont été remplis à l'inclusion alors que les patients subissaient une crise puis aux semaines 5, 9 et à l'issue de la 16^e semaine. Les données à l'inclusion et à l'issue de la 16^e semaine par indication et par bras de traitement sont présentées dans le Tableau 20.

Tableau 20 : Scores de qualité de vie SF-12 (un score élevé correspondant à un bon état de santé) (Source : essai CLUSTER).

Groupe de patients	SF12-PCS (score physique)			SF12-MCS (score mental)		
	Inclusion	16 ^{ème} se- maine	Δ	Inclusion	16 ^{ème} semaine	Δ
FMF-rc						
Canakinumab (n=17)	38,64	48,16	9,52	36,01	43,24	7,23
Placebo (n=17)	36,26	49,82	13,56	42,48	41,66	-0,82
Total (n=34)	37,49	48,19	10,70	39,15	42,50	3,35
MKD						
Canakinumab (n=9)	35,45	49,21	13,76	47,16	44,73	-2,43
Placebo (n=9)	39,54	55,87	16,33	43,11	54,69	11,58
Total (n=18)	37,63	52,77	15,14	45,00	50,04	5,04
TRAPS						
Canakinumab (n=8)	34,72	49,99	15,27	38,12	41,70	3,58
Placebo (n=11)	33,39	46,52	13,13	43,30	50,45	7,15
Total (n=19)	33,94	47,82	13,88	41,17	47,17	6,00

L'industriel précise que ces résultats ne semblent a priori pas cohérents avec les données d'efficacité du canakinumab : il n'est pas observé de scores SF-12 plus élevés chez les répondants et la différence était, dans deux indications, favorable aux non répondants.

L'industriel explique que l'absence de démonstration de différence de qualité de vie entre les deux bras de l'essai après 16 semaines de traitement pourrait être s'expliquer par au moins deux raisons :

- les questionnaires n'étaient pas remplis spécifiquement lors des crises ;
- la durée de suivi trop courte pour observer une amélioration du point de vue psychologique des patients.

Avis d'experts

Les deux experts consultés par l'industriel ont confirmé l'impact des crises sur la qualité de vie des patients (caractère très douloureux et très invalidant des crises, pouvant par exemple conduire les patients à se présenter aux urgences quand ils n'arrivent pas à gérer la crise par eux-mêmes). Les deux experts interrogés ont également fait part d'un niveau de stress et d'anxiété important chez ces patients liée à l'appréhension de la survenue des crises.

Données de la littérature

Une recherche de la littérature a été effectuée par l'industriel pour identifier les données de qualité de vie en lien avec les FRH. Elle a permis d'identifier 10 articles. D'après l'industriel, les données disponibles montrent que les crises affectent la qualité de vie des patients, notamment :

- l'étude de Buskila et al. montre une différence significative entre les patients répondeurs et non répondeurs/répondeurs partiel en FMF ($p=0,05$) ;
- l'étude de Van der Hilst *et al.* montre, chez les patients MKD, que ceux ayant eu plus de 6 crises dans l'année écoulée avaient des scores de qualité de vie plus bas que ceux ayant moins de 6 crises ;
- celle de Deger *et al.* montre que les patients adultes FMF ($n=67$) avaient un score HADS d'anxiété plus élevé que le groupe contrôle ($n=90$).

Suite à l'échange technique, l'industriel a présenté les résultats de l'étude HEROES (étude observationnelle menée sur des patients souffrant de FRH de type FMF-rc, MKD et TRAPS) en France, Allemagne, Royaume-Uni, Turquie, Etats-Unis et Israël.

Les données de qualité de vie sont recueillies tous les jours via le questionnaire SF-12 chez les adultes et SF-10 chez les enfants. Les données SF-12 de 56 patients FMF-rc et 23 patients TRAPS ont été converties en score EQ-5D en utilisant l'algorithme de Sullivan 2006 (méthode identique à celle utilisée pour convertir les données de l'essai CLUSTER tel que décrit ci-après). Les scores EQ-5D pour les adultes français sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 21 : Scores EQ-5D de l'étude HEROES (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Indication	Crise dans la journée	Score EQ-5D moyen
FMF-rc	Oui	0,586
	Non	0,724
	Différence pas de crise/crise	0,138
MKD	Oui	NR
	Non	0,762
	Différence pas de crise/crise	NR
TRAPS	Oui	0,589
	Non	0,750
	Différence pas de crise/crise	0,162

5.5.2 Méthode retenue pour la valorisation des états de santé

Les valeurs d'utilité ont été obtenues en appliquant des algorithmes de conversion des réponses aux questionnaires de qualité de vie en utilités EQ-5D :

- Concernant les données d'utilité de la population adulte, pour estimer les valeurs d'utilité, les scores SF-12 ont été transformés en utilités EQ-5D par un algorithme de conversion développé par Sullivan *et al* (2006). Cet algorithme est issu de la base de données développée par l'université de Oxford (Dakin, 2013) et se fonde sur les préférences de la population de l'étude ayant établi l'algorithme de conversion, en l'occurrence le Royaume-Uni.
- Concernant les données d'utilité de la population pédiatrique, aucun algorithme de conversion permettant de convertir les scores CHQ-PF50 en utilités EQ-5D n'a été identifié par l'industriel. Les seules données disponibles étant celles des adultes, il a été supposé que l'utilité chez les enfants et les adolescents était la même que chez les adultes.

Le Tableau 22 présente les données estimées à partir de l'essai CLUSTER selon la méthode de conversion présentée ci-dessus.

Tableau 22 : Valeurs d'utilité estimées à partir de l'essai CLUSTER (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	Inclusion	16 ^{ème} semaine	Différence
FMF-rc (n=34)	0,708	0,826	-0,119
MKD (n=18)	0,750	0,916	-0,166
TRAPS (n=19)	0,690	0,854	-0,164

Dans l'approche retenue par l'industriel dans l'analyse de référence :

- L'utilité estimée à partir des données de qualité de vie des patients à l'inclusion de l'essai CLUSTER est supposée correspondre à l'utilité au moment des crises (sachant que les patients à l'inclusion subissaient tous une crise).
- L'utilité à 16 semaines chez les patients répondeurs est supposée correspondre à l'utilité hors des crises mais sans résolution de l'état anxieux.
- La différence entre l'utilité à 16 semaines et l'utilité à l'inclusion correspond alors à la désutilité liée à la crise.

A partir de ces données et hypothèses, les utilités associées aux trois états de santé modélisant la réponse (ou non) au traitement peuvent être calculées.

L'industriel indique que les données issues de l'étude HEROES sont comparables à celles de l'essai CLUSTER en termes de différentiel (crise/non crise), respectivement 0,14 et 0,12 pour FMF et 0,162 et 0,164 pour TRAPS. Selon lui, cela permet de corroborer les hypothèses d'estimation de la désutilité liée à la crise. Une analyse de sensibilité utilisant ces données est proposée.

Etat de santé « non-répondeur et pas d'amylose »

L'utilité moyenne sur l'année (cycle du modèle) des patients non répondeurs correspond à l'utilité des patients de l'essai à 16 semaines, à laquelle est appliquée une désutilité liée à la crise (cf Tableau 22, colonne « différence ») pondérée du nombre de jours de crise par an.

Etats de santé « répondeurs » - sous canakinumab, quelle que soit la dose, et pour le traitement de support

• **Pour la 1^{ère} année**

L'utilité des patients répondeurs jusqu'à 1 an, correspond à l'utilité à 16 semaines (utilité hors crise chez les répondeurs à court terme) telle que mesurée à partir de l'essai CLUSTER (Cf Tableau 22).

• **Pour les années suivantes**

L'industriel fait l'hypothèse, qu'à long terme, les patients répondeurs n'ont plus d'anxiété liée au risque de survenue des crises. L'amélioration de la qualité de vie liée à la disparition de l'anxiété a été estimée en utilisant les données de l'étude de Deger et al. (2011) (cf Tableau 23).

Tableau 23 : Utilités associées à l'anxiété (Source : Deger et al. 2011).

	FMF (n=67)	Contrôle (n=90)
Score HADS total	14	10
Score de dépression HADS-D	6	4
Score d'anxiété HADS-A	8	6
Utilité EQ-5D associée au score d'anxiété HADS-A	0,709	0,748

L'industriel explique que le score HADS total a été converti en utilité EQ-5D en utilisant un algorithme de conversion selon les préférences de la population générale du Royaume-Uni rapporté par Brazier et al. (2014). Une valeur relative de différentiel d'utilité par rapport au niveau d'utilité du groupe de référence a été calculée ($0,7094/0,7480 = 1,06$) puis appliquée comme coefficient multiplicatif traduisant l'amélioration de l'état psychologique chez les patients dont la maladie est contrôlée.

Ce même facteur multiplicatif est également utilisé pour rendre compte de l'amélioration de l'état psychologique chez les patients MKD et TRAPS (hypothèse d'équivalence de l'impact de la maladie et du traitement sur l'état psychologique des patients).

L'utilité des patients répondeurs après 1 an correspond donc à :

- l'utilité des patients répondeurs à 16 semaines, telle que mesurée à partir de l'essai CLUSTER (Cf Tableau 22),
- à laquelle est appliqué le facteur multiplicatif de 1,06 lié à l'anxiété.

Une analyse de sensibilité sans facteur multiplicatif est proposée.

Etat de santé « amylose AA » et « IRTC »

La qualité de vie associée aux états amylose AA et IRCT n'était pas évaluée dans l'essai CLUSTER. Une revue de la littérature et des recherches *ad hoc* ont été menées par l'industriel.

- Etat AAA : Aucune donnée de qualité de vie correspondant à la population d'analyse et permettant de documenter l'état amylose AA n'a été identifié. L'hypothèse retenue est que les patients dans l'état de santé amylose AA ont une qualité de vie similaire à celle de patients non répondeurs sans AAA. Un décrétement d'utilité est testé en analyse de sensibilité.
- Etat IRCT : 3 études reportant des scores EQ-5D ont été identifiées. Celle correspondant à une population européenne, Lee et al. (2005), a été choisie comme étant la plus représentative de la population française.

Cette étude a évalué la qualité de vie chez les patients atteints d'IRCT ayant reçu une transplantation ou traité par dialyse (péritonéale ou hémodialyse). Cette étude a été conduite au Pays de Galle chez 416 patients à l'aide des questionnaires EQ-5D et SF-36. Les résultats EQ-5D rapportés pour la dialyse péritonéale et l'hémodialyse ont été pondérés afin d'obtenir une valeur unique d'utilité pour la dialyse. Ces valeurs sont reportées dans le Tableau 24.

Tableau 24 : Résultats de l'étude de Lee et al. 2005 ayant servis à calculer la valeur d'utilité liée à l'IRTC incluse dans le modèle. (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	N	Score (EQ-5D)
Dialyse péritonéale	74	0,53
Hémodialyse	99	0,44
Dialyse		0,47
Greffe – post greffe	209	0,71
Utilité de l'état IRTC		0,55

Considérant la probabilité annuelle d'être greffé (cf. estimation des probabilités), l'utilité moyenne associée à l'état IRCT est estimée à 0,55.

En analyse de sensibilité, les résultats de l'étude la plus récente ont également été testés (impact +3%).

5.5.3 Valeurs d'utilité implémentées dans le modèle

Tableau 25 : Synthèse des données d'utilité. Source : rapport technique de l'industriel.

Etats de santé	Valeur - QALY (FMF-rc ; MKD ; TRAPS)	Sources/hypothèse
Répondeur année 1	(0,826 ; 0,916 ; 0,854)	Utilité des patients de l'essai CLUSTER à 16 semaines
Répondeur (année 2 et +)	(0,872 ; 0,966 ; 0,901)	Utilité des patients de l'essai CLUSTER à 16 semaines + coefficient multiplicatif de la réduction d'anxiété
Non répondeur – pas d'amylose	(0,811 ; 0,879 ; 0,823)	Utilité des patients de l'essai CLUSTER à 16 semaines + désutilité liée aux crises (différence d'utilité à 16 semaines et à l'inclusion dans l'essai CLUSTER)
Amylose AA	(0,811 ; 0,879 ; 0,823)	Hypothèse d'équivalence avec la qualité de vie dans l'état « non répondeurs sans amylose »
IRTC	0,55	Lee et al. (2015) : valeurs d'utilité Pladys et al. (2016) : probabilité de greffe

Analyse de la HAS

Les résultats de l'estimation de l'utilité des états de santé répondeur/non-répondeur sont à interpréter avec beaucoup de précaution, et cela pour plusieurs raisons :

- 1) Les données de l'essai clinique en différenciant les traitements comparés n'ont pas pu être utilisées directement pour documenter l'utilité. Les données brutes issues de l'essai par bras n'étaient pas cohérentes : il n'est pas observé de scores plus élevés chez les patients sous canakinumab à 16 semaines et la différence de score par rapport à l'inclusion était favorable au bras placebo dans deux indications (MKD et TRAPS).
- 2) Il a fait l'hypothèse que l'utilité à 16 semaines est représentative de l'utilité sans crise. L'industriel justifie ce choix par le manque de données disponibles. Néanmoins, les éléments fournis par l'industriel sont insuffisants pour corroborer cette hypothèse (nombre de questionnaires remplis par des patients ne présentant pas de crise (vs avec crise) par bras à 16 semaines). Il est noté que les données de l'étude HEREOS semblent conforter le différentiel estimé. Les scores en valeur absolus sont toutefois très différents et cela n'est pas discuté. De même, le rationnel de proposer de façon quotidienne un questionnaire SF12 n'est pas explicitée et ne va pas de soi.
- 3) L'impact des EI sur l'utilité n'est pas pris en compte. Les données utilisées proviennent indifféremment des deux bras de l'essai (données du modèles regroupées et non différenciées par bras de traitement), ce qui ne permet pas de montrer l'impact éventuel des EI, ce qui est favorable au produit évalué. Par ailleurs, de façon générale, les EI, en particulier rares, pourraient être difficilement valorisés à partir des données d'un essai à 16 semaines avec une fréquence de recueil réduite.

- 4) A long terme, pour les répondeurs : l'application d'un facteur multiplicatif lié à la réduction de l'anxiété obtenu par une autre source et une méthode de valorisation différente est très discutable sur le plan méthodologique. Le score HADS est présenté comme un ajustement sur l'anxiété seulement, alors qu'il prend en compte d'autres variables comme la dépression. Ce point n'est pas discuté. En outre, la façon dont le facteur est appliqué suite à une augmentation de dose pour perte d'efficacité n'est pas claire. Lorsque ce facteur multiplicatif n'est pas appliqué, les résultats augmentent de 16% à 25% selon l'indication. L'approche la plus conservatrice et robuste était attendue en analyse de référence. En l'absence de données robustes, la prise en compte de l'effet d'une maladie contrôlée aurait dû être discutée de façon qualitative et testée en analyse de sensibilité.

Concernant les autres états de santé, l'hypothèse sur l'état AAA est conservatrice. L'estimation du score d'utilité associée à l'état IRCT est acceptable considérant les données disponibles.

Au final, les données sont très fragiles, l'utilité est estimée à partir d'hypothèses fortes sur la signification des données brutes, de sources diverses avec différentes méthodes et utilisation de plusieurs algorithmes de transformation dont aucun n'a été validé en France. Les choix retenus pour pallier au manque de données disponibles semblent favorables au produit évalué.

5.6 Mesure et valorisation des coûts

5.6.1 Evaluation des coûts telle que présentée par l'industriel

► Coûts pris en compte

Dans le modèle, les postes de coûts suivants sont pris en compte :

- coûts d'acquisition des médicaments ;
- coûts d'administration des traitements ;
- coûts des examens biologiques réalisés ;
- coûts de suivi des patients ;
- coûts de dialyse et transplantation en cas d'IRTC ;
- coûts des aidants ;
- coûts des événements indésirables.

► Mesure, valorisation et calcul des coûts

L'ensemble des coûts est actualisé en euros 2017 (avec l'indice des prix à la consommation de l'ensemble des ménages, entre juillet 2014 (101,26) et juillet 2017 (98,95) pour les coûts de prise en charge de l'AAA, des soins palliatifs, des EI et de décès et avec ceux des biens et services médicaux (99,75 - 2014 à 104,74 - 2017) pour les coûts de consultations).

Coûts d'acquisition des médicaments

Mesure

Les doses de canakinumab reçues les 16 premières semaines et les doses annuelles sont estimées à partir du RCP du canakinumab et de l'essai CLUSTER (jusqu'à la période 3 dans l'analyse Novartis).

Pour les patients atteints de FMF-rc, 91,4% d'entre eux reçoivent de la colchicine en concomitance de leur traitement (essai CLUSTER « EPOCH 2 »). La dose de colchicine reçue est estimée en faisant la moyenne des doses de colchicine reçue dans l'essai CLUSTER.

Les soins de support comprennent différents traitements : ibuprofène, paracétamol, prednisone, prednisolone et colchicine. La part des différents traitements constituant les « soins de support » diffère en fonction de la pathologie (FMF-rc, MKD ou TRAPS). Ces distributions ont été obtenues sur l'avis de deux experts interrogés par l'industriel (Tableau 26).

Tableau 26 : Distribution des traitements utilisés comme traitement de support (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Traitements	FMF-rc	MKD	TRAPS
Ibuprofène	26%	31%	28%
Paracétamol	24%	59%	47%
Prednisolone	0%	0%	14%
Prednisone	0%	0%	14%
Colchicine	91%	0%	0%

Les doses diffèrent en fonction de la population pédiatrique ou adulte. Ces doses proviennent des RCP des différents traitements et figurent dans le Tableau 27.

Tableau 27 : Doses journalières des traitements de support selon l'âge (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Médicaments	Adulte	Enfant	Source
Ibuprofène	1600 mg	30 mg/kg	RCP ibuprofène
Paracétamol	4000 mg	60 mg/kg	RCP paracétamol
Prednisone	1,2 mg/kg	2 mg/kg	RCP prednisone
Prednisolone	1,2 mg/kg	2 mg/kg	RCP prednisolone
Colchicine	1,7 mg	1,7 mg	RCP colchicine

Pour la population pédiatrique, le calcul des doses journalières est obtenu en utilisant le poids en fonction de l'âge dans la population française tel que décrit par Tanguy et al. (2007).

Valorisation

Les coûts des médicaments ont été obtenus à partir de la base de données tarifaire « Base des médicaments et informations tarifaires » (BDM). Pour chaque boîte, un honoraire de dispensation de 1,02€ a été comptabilisé lorsque les traitements sont délivrés en officine. Les coûts d'acquisition des médicaments sont synthétisés dans le Tableau 28.

Tableau 28 : Coûts unitaires des médicaments pris en compte dans le modèle (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Médicaments	Coût unitaire(€)	Conditionnement	Coût/boîte (€)	Coût/mg (€)	Source
Canakinumab	11 360,89	1 seringue 150 mg	11 361,91	75,74607	Novartis/BDM
Anakinra	841,46	28 comprimés 100 mg	842,48	0,30089	BDM
Colchicine	2,32	20 comprimés 1 mg	3,34	0,16700	BDM
Ibuprofène (adulte)	1,30	20 comprimés 400 mg	2,32	0,00029	BDM
Ibuprofène (pédiatrique)	1,78	200 comprimés 20 mg	2,80	0,00070	BDM
Paracetamol (adulte)	1,14	8 comprimés 1000 mg	2,16	0,00027	BDM
Paracetamol (pédiatrique)	1,29	1 flacon, 100ml, 2400 mg	2,31	0,00001	BDM
Tramadol	6,20	30 comprimés 100 mg	7,22	0,00241	BDM
Naproxène	1,97	16 comprimés 550 mg	2,99	0,00034	BDM
Prednisone	2,16	20 comprimés 20 mg	3,18	0,00795	BDM
Prednisolone	3,26	20 comprimés 20 mg	4,28	0,01070	BDM
Betaméthasone (adulte)	2,31	20 comprimés 2 mg	3,33	0,08325	BDM
Betaméthasone (pédiatrique)	2,65	1 flacon 30 ml 0,05 %	3,67	2,44666	BDM
Paracétamol + codeïne (pédiatrique)	1,59	16 comprimés de 500/30mg	2,61	0,00544	BDM
Paracétamol + codeïne (pédiatrique)	2,47	1 flacon de 200 ml	3,49	0,01740	BDM

BDM : base des médicaments, mg : miligramme ; ml : millilitre.

Coûts d'administration

Le coût d'administration est appliqué aux traitements administrés en injection sous-cutanée et intègre le coût de l'injection et le coût de transport entre le domicile du patient et le cabinet de l'infirmier.

Le coût de l'injection correspond au tarif de la clé AMI (acte médico-infirmier, 3,15€) auquel est associée le coefficient 1 (soit $1 \times 3,15 = 3,15$ €). Cet acte étant réalisé de manière isolé, une majoration sur les actes uniques cotés 1 ou 1,5 de 1,35€ est prise en compte.

Coût de transport

A partir de données de l'IRDES, l'industriel suppose que 82% des patients ne bénéficient pas d'un transport médicalisé et que la distance moyenne entre le domicile du patient et le cabinet de l'infirmier est de 5,10 km. D'après le site Améli, l'indemnité kilométrique s'applique uniquement si le patient n'habite pas dans la même agglomération que celle du cabinet de l'infirmier et que la distance de déplacement est supérieure à 4km.

L'indemnité kilométrique est de 0,41€/km pour le patient (Légifrance, 2015) et de 0,35€/km pour l'infirmier (Améli, 2012) en tenant compte d'une indemnité forfaitaire de 2,50€.

En faisant l'hypothèse que plus de la moitié des patients reçoivent une visite à domicile et que l'autre moitié va au cabinet de l'infirmier, l'industriel estime le coût d'administration à 9,81€¹.

Coûts de suivi de la maladie

Le suivi médical et biologique est le même pour les trois cohortes, en revanche selon l'âge des patients le suivi peut varier.

La liste des examens biologiques effectués a été identifiée par l'industriel à partir des recommandations pour le diagnostic et le suivi des FRH et confirmés par l'avis de deux experts interrogés par l'industriel. Ces experts ont permis de définir plus précisément la fréquence à laquelle les patients doivent réaliser ces examens.

Coût des examens biologiques : actes de diagnostic et de suivi des FRH

Les actes de biologie médicale ont été valorisés principalement à partir de la table nationale des coûts de biologie (TNB). Un forfait de prise en charge applicable à chaque visite au laboratoire d'analyse est également appliqué, incluant le forfait analytique, le forfait sécurité et le tarif de prélèvement.

Les cotations des examens, le coût correspondant et leurs fréquences respectives sont présentées dans le Tableau 29.

Tableau 29 : fréquence et coûts des examens biologiques retenus dans la modélisation (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Examens	Cotations	Coût (€)	Fréquence	
			0-16 semaines	16 semaines et plus
Dépistage Tuberculose	40	10,80	1	0
Dépistage SIDA	51	13,77	1	0
Dépistage Hépatite B	112	30,24	1	0
Dépistage Hépatite C	55	14,85	1	0
Numération formule sanguine	29	7,83	1	4
Créatinine et urée	8	2,16	1	1
Bilirubine	8	2,16	1	4
Gamma GT	7	1,89	1	4
Transaminases	10	2,70	1	4
Ig	66	17,82	1	1
Cholesterol, HDL, triglycerides	26	7,02	1	1
CRP	9	2,43	1	1
SAA	25		1	1
Test de l'urine	4	1,08	1	1
Forfait analytique	15	4,05	A chaque examen (à ne compter qu'une seule fois si plusieurs examens sont réalisés en même temps)	
Forfait sécurité	5	1,35		
Tarif de prélèvement	1,5 TB	3,78		

¹3,15+1,35+(1-0.82)*5,10*2*(0,7*0,41+((1-0,7)*0,35+2,50))=9,81€

Coûts de consultation

La fréquence des visites en fonction de l'âge chez les différents médecins provient de l'avis des deux experts cliniciens interrogés. L'industriel précise qu'il fait l'hypothèse qu'entre 0 et 11 ans 100% des enfants consultent un pédiatre et seulement 50% en consultent un entre 12 et 17 ans.

Le coût d'une consultation médicale avec la prise en compte les dépassements d'honoraires a été déterminé à partir des fichiers disponibles sur le site de l'assurance maladie (Ameli), décrivant les honoraires des professionnels de santé APE (actif à part entière) en 2014 et l'activité des médecins APE en 2014. Ces coûts sont présentés dans le Tableau 30.

Tableau 30 : coûts de visites (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	Coût unitaire (€)	0-16 semaines		16 semaines + - Répondeurs		16 semaines + - Non répondeurs	
		Fréquence	Coût par cycle (€)	Fréquence	Coût par cycle (€)	Fréquence	Coût par cycle (€)
Consultations 2-11 ans							
Rhumatologue	45,78	1	117,98	2	235,96	4	471,92
Interniste	43,51	1		2		4	
Pédiatre	28,69	1		2		4	
Consultations 12-17 ans							
Rhumatologue	45,78	1	124,08	2	273,74	4	547,48
Interniste	43,51	1		2		4	
Dermatologue	40,89	0,5		1		2	
Pédiatre	28,69	0,5		1		2	
Médecin généraliste	25,58	0		1		2	
Consultations ≥18 ans							
Rhumatologue	45,78	1	130,18	2	311,52	4	623,04
Interniste	43,51	1		2		4	
Dermatologue	40,89	1		2		4	
Médecin généraliste	25,58	0		2		4	

Une analyse en scénario teste l'impact de prendre en compte les coûts estimés à partir de l'OpenDamir. L'impact est négligeable ($\leq 0,02\%$).

Coûts de prise en charge des crises

Coût des traitements de la crise

Le coût de la prise en charge des crises considéré par l'industriel intègre le coût d'acquisition des traitements pour traiter la crise et le coût des aidants lors de la crise.

Les posologies journalières correspondant au traitement médicamenteux de la crise sont reportées dans le Tableau 31.

Tableau 31 : Dose journalière des traitements de la crise selon l'âge. (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Médicaments	Adulte	Enfant	Source
Ibuprofène	1600 mg	30 mg/kg	RCP ibuprofène
Paracétamol	4000 mg	60 mg/kg	RCP paracétamol
Tramadol	100 mg	0 mg	RCP tramadol
Naproxène	1100 mg	0 mg	RCP naproxène
Prednisone	1,2 mg/kg	2 mg/kg	RCP prednisone
Prednisolone	1,2 mg/kg	2 mg/kg	RCP prednisolone
Bétaméthasone	0,2 mg/kg	0,1 mg/kg	RCP Bétaméthasone
Paracétamol + codeïne	180 mg	3 mg /kg	RCP paracétamol codeiné

Le coût unitaire des traitements de la crise sont les même que ceux décrits pour l'acquisition des soins de support (cf Tableau 28).

Les patients répondeurs qui connaissent une perte d'efficacité ont une seule crise au cours du cycle puis reçoivent directement une augmentation de dose (coût des traitements pour une crise + coût du temps des aidants pour une crise).

Coût des aidants en cas de crise

L'industriel précise que les crises chez les patients atteints de FRH conduisent le plus souvent à un arrêt de travail ou des activités scolaires. Dans le cadre de la perspective collective, ils ont considéré le coût direct des aidants devant interrompre leur activité. Le coût des aidants lors de la crise est appliqué aux patients pédiatriques jusqu'à l'âge de 18 ans. D'après l'avis des deux experts interrogés par l'industriel, les parents restent auprès de leurs enfants pendant les crises quel que soit l'âge de l'enfant.

Ce coût est estimé en multipliant la durée moyenne de la crise dans chaque indication par l'allocation journalière de présence parentale (AJPP).

L'AJPP est une allocation financée par la CAF. Elle est attribuée aux parents qui doivent interrompre leur activité professionnelle pour s'occuper de leur enfant gravement malade, accidentés ou handicapés, âgés de moins de 20 ans pendant 310 jours sur une période maximale de 3 ans. Les parents peuvent interrompre leur activité et recevoir cette allocation dans la limite de 22 jours par mois. Le montant journalier attribué est de 42,97€ pour les parents en couple et 51,05€ pour un parent seul.

En faisant l'hypothèse de 20% de famille monoparentale, l'AJPP moyenne est estimée à 44,63€ par jour et en tenant compte des jours ouvrés (251/365 jours).

L'industriel note que le droit français prévoit déjà 3 jours de congés enfant malade à soustraire au nombre total de jour d'absence.

Le nombre de jours de crise par indication est reporté dans le Tableau 32.

Tableau 32 : Durée des crises par indication (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	FMF-rc	MKD	TRAPS	Source
Nombre de jour	2	5	7	Zeft et al. ³

Coût des complications de la maladie

Coûts des actes de diagnostic et de suivi de l'amylose AA

L'amylose AA nécessite des actes de diagnostic et de suivi spécifiques. La liste des actes a été définie à partir des recommandations pour le diagnostic et le suivi de l'amylose AA et a été confirmée par un expert.

Les actes de biologie ont été estimés par l'industriel à partir de la TNB et de la classification commune des actes médicaux (CCAM).

Tableau 33 : Coûts des actes de diagnostics et de suivi de l'AAA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Examens	Cotations	Coût (€)	Fréquence	
			0-16 semaines	Annuel
Dosage SAA	-	25	1	2
Dosage CRP	51	2,43	1	2
NT-proBNP	112	21,06	1	0
Troponine I et T	55	17,55	1	1
Protéinurie	29	1,08	1	2
Fonction rénale (urée, créatininémie)	8	2,16	1	2
Albumine	8	1,89	1	2
Protidémie, Na K+ (Ionogramme complet)	7	6,75	1	2
Forfait analytique	16	4,05	A chaque examen (à ne compter qu'une seule fois si plusieurs examens sont réalisés en même temps)	
Forfait sécurité	5	1,35		
Tarif de prélèvement	2 TB	3,78		

K+ : potassium ; Na : sodium ; NT-proBNP : N-terminal pro-brain natriuretic peptide

Il a été considéré par l'industriel que le diagnostic de l'amylose AA nécessite une biopsie rénale, de la glande salivaire, de la graisse sous-cutanée ou rectale. Ces actes de biopsies ont été valorisés à partir du coût de la prise en charge en ambulatoire (ENCC 2014, Tableau 34). Lorsque cela était possible, le coût de la prise en charge des actes de biopsie est calculé par l'industriel en faisant la moyenne pondérée entre les tarifs du public et du privé.

Tableau 34 : Coût des actes de biopsie de la prise en charge de l'amylose AA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Acte	Total (€)	Actualisation 2017	Public		Privé	
			Dénombrement	Tarif (€)	Dénombrement	Tarif (€)
Biopsie rénale	667,00	651,78	133	667,00		
Biopsie glandes salivaires	821,20	802,47	1461	838,00	119	615,00
Biopsie graisse sous-cutanée	701,83	685,82	2290	705,00	32	475,00
Biopsie rectale	1 064,80	1 040,51	1 052	1 135,00	248	767,00

Source utilisée : Indice des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Nomenclature Coicop : 06 – Santé Identifiant 001763620 <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763620>

Coûts de prise en charge de l'IRCT

L'industriel a estimé les coûts de l'insuffisance rénale chronique terminale à partir de l'évaluation médico-économique de la HAS sur les méthodes de prise en charge de l'IRCT (HAS, 2014).

Le coût de la dialyse est estimé par l'industriel à partir d'un coût moyen pondéré des différentes techniques de dialyse et est estimé à 6 200€ (Tableau 35). Ce coût prend en compte le traitement de suppléance, les autres hospitalisations, le transport, les soins infirmiers, la pharmacie, les forfaits dialyse tierce personne, la biologie, les dispositifs médicaux, les honoraires et les soins d'auxiliaires.

Tableau 35 : Prise en charge de l'IRCT – Dialyse (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	Effectif total	Coût mensuel, € (population totale)
HD centre	15 158	7 253
DPA assistée	149	5 744
DPCA assistée	583	5 337
HD UDM	2 488	5 197
DPA non assistée	533	4 419
HD autodialyse	5 882	4 377
HD domicile	237	4 173
DPCA non assistée	306	3 774
Total effectif	47 862	
Coût moyen dialyse		6 200

Le coût de la greffe est estimé par l'industriel comme la somme du coût associé au mois de la greffe et des 6 premiers mois suivant la greffe, soit un total de 41 305€. Le coût mensuel du suivi après la greffe est estimé à 1128€ (Tableau 36).

Tableau 36 : Prise en charge de l'IRCT – Greffe (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	Coût mensuel, €
Mois de la greffe	15 158
Mois 1	149
Mois 2	583
Mois 3	2 488
Mois 4	533
Mois 5	5 882
Mois 6	237
Coût total 6 mois	41 305

Le coût moyen annuel de l'état de santé IRCT est obtenu en calculant la somme des coûts pour chaque année correspondant à chaque catégorie (patients greffés/dialysés), divisé par le nombre total d'années de vie par catégorie en IRCT (cf. répartition greffe/dialyse description des états de santé). Le coût moyen de l'IRCT obtenu avec ce calcul est de 54 839,40€.

Coûts des décès

L'industriel a estimé le coût du décès à partir des coûts des soins palliatifs dérivés des données de l'échelle nationale de coûts (ENC). Les données de coûts des soins palliatifs dans les différentes structures (Médecine Chirurgie Obstétrique [MCO], Soins de Suites et de Réadaptation [SSR] et Hospitalisation à Domicile [HAD]) :

- Le coût de fin de vie en MCO a été estimé à 8 047,14€ en euros 2017.
- Le coût de fin de vie en SSR a été estimé à 9 763,08€ en euros 2017.
- Le coût de fin de vie en HAD a été estimé à 4 173,57€ en euros 2017.

Au final, le coût moyen pondéré par le nombre de séjour dans chaque catégorie était de 7 621,97€ (coût actualisé 2017).

Coûts de gestion des EI graves

Pour chaque EI grave (infections), l'industriel a estimé :

- le coût de la prise en charge dans le cas d'une hospitalisation ;
- le coût de la prise en charge en ambulatoire.

Le coût de chaque infection grave dans le cas d'une hospitalisation est fondé sur le tarif des GHM correspondant aux infections, issu de l'étude nationale de coûts (ENC MCO). L'industriel a calculé, quand cela était possible, les coûts de la prise en charge dans le cadre d'une hospitalisation en faisant la moyenne pondérée entre les tarifs du public et du privé comme rapporté dans le Tableau 37.

Tableau 37 : Coût de la prise en charge hospitalière des infections graves (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Infection	Codes GHM	Public		Privé		Coût moyen par hospitalisation €	Actualisation 2017 €
		Nombre de séjour ENC	Coût complet + structure €	Nombre de séjour ENC	Coût complet + structure €		
Abcès <18 ans	09M041-09M04T	1757	1871			1 871	1 828,86
Abcès adultes	09M041-09M04T	7893	3497	516	2516	3 437	3 358,41
Bronchite <18 ans	04M021-04M02T	10 210	1482			1 482	1 447,84
Bronchite adulte	04M031-04M03T	6 402	2 880	647	2 322	2 829	2 764,25
Cellulite	09C021-09C02J	775	89165	37	1 085	8 796	8 595,70
Méningite virale	01M041-01M04T	1 441	2 920			2 920	2 853,39
Méningite non virale	01M051-01M05T	2 392	10320			10 320	10 084,57
Moyenne méningite						7 538	7 366,04
Abcès perianal	09C081-09C084	3024	1 435	1355	862	1 258	1 229,00
Pneumonie <18 ans	04M041-04M044	2 902	2 487			2 487	2 429,99
Pneumonie adultes	04M051-04M054	18 361	4 678	1 066	3 686	4 624	4 518,09
Angine	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Infection urinaire <18 ans	11M031-11M03T	5 280	1 988			1 988	1 942,65
Infection urinaire adultes	11M041-11M04T	12 423	3 302	858	1854	3 208	3 135,23

ENC : échelle nationale de coût ; GHM : groupe homogène de malade ; NA : non applicable ; NR : non reporté.

Dans le cas d'une prise en charge en ambulatoire, les posologies des traitements sont issues de recommandations de l'Afssaps et de la HAS (guide antibiothérapies et cystite). Lorsque plusieurs durées de traitement était proposées, l'industriel a retenu la durée la plus longue afin d'appliquer le coût le plus conservateur.

Le coût estimé pour chaque infection est reporté dans le Tableau 38.

Tableau 38 : Coût de la prise en charge ambulatoire des infections graves (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Infection	Traitement et posologie	Coût de la prise en charge en ambulatoire
Abcès	NA	NA
Bronchite	Salbutamol, 10 bouffées/jour	2€
Cellulite	NA	NA
Méningite	NA	NA
Abcès perianal	NA	NA
Pneumonie	Amoxicilline- acide clavulanique 1 g x 3/j PO pendant 14 jours ⁶⁰	28,83€
Angine	Amoxicilline : 1g x 2 /j pendant 6 jours ⁶¹	3,58€
Infection urinaire	Fosfomycine trometamol : 3g en une prise ⁶²	5,47€

Un coût moyen par infection est alors calculé par l'industriel en utilisant la proportion d'hospitalisation associée à chaque infection grave fondée sur l'avis de deux experts cliniciens interrogés (Tableau 39). Lorsque l'avis des experts était divergent, le choix le plus conservateur a été choisi ; ici, la proportion d'hospitalisation la plus haute a été choisie dans le cas d'une réponse divergente.

Tableau 39 : Proportion d'hospitalisations associée aux infections graves (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Infection	Proportion d'hospitalisations	Source
Abcès	100%	Avis d'experts
Bronchite	10%	Avis d'experts
Cellulite	100%	Avis d'experts
Méningite	100%	Avis d'experts
Abcès perianal	100%	Avis d'experts
Pneumonie	90%	Avis d'experts
Angine	10%	Avis d'experts
Infection urinaire	50%	Avis d'experts

Le coût moyen associé aux infections graves est appliqué dans le modèle à partir de la distribution de chaque infection telle que rapportée dans le registre beta-confident (Tableau 40).

Tableau 40 : Distribution des infections graves (Source : registre beta-confident, septembre 2017).

Infection	0-11 ans		12-17 ans		≥18 ans	
	N	Distribution	N	Distribution	N	Distribution
Abcès	1	20%	0	0%	1	6%
Bronchite	0	0%	0	0%	3	19%
Cellulite	0	0%	0	0%	2	13%
Abcès perianal	0	0%	0	0%	2	13%
Pneumonie	3	60%	0	0%	4	25%
Angine	0	0%	2	40%	2	13%
Infection urinaire	1	20%	1	20%	2	13%
Méningite	0	0%	2	40%	0	0%

► Synthèse des coûts intégrés dans le modèle

Tableau 41 : Synthèse des coûts implémentés dans le modèle (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Coûts	0-11 ans	12-17 ans	Adultes
Coûts d'acquisition 0-16 semaines			
Canakinumab 150mg/8 semaines	45 474,99€	45 474,99€	45 474,99€
Canakinumab 150mg/4 semaines	45 474,99€	45 474,99€	45 474,99€
Canakinumab 300mg/4 semaines	90 922,63€	90 922,63€	90 922,63€
Traitement de support FMF	43€	72€	72€
Traitement de support MKD	17€	87€	87€
Traitement de support TRAPS	29€	95€	95€
Colchicine concomitante (FMF)	27€	27€	27€
Coûts d'acquisition après 16 semaines (annuels)			
Canakinumab 150mg/8 semaines	74 195€	74 195€	74 195€
Canakinumab 150mg/4 semaines	148 301€	148 301€	148 301€
Canakinumab 300mg/4 semaines	296 513€	296 513€	296 513€
Traitement de support FMF	[110€ ; 176€]	234€	234€
Traitement de support MKD	[19€ ; 100€]	285€	285€
Traitement de support TRAPS	[31€ ; 165€]	311€	311€
Colchicine concomitante (FMF)	89,20€	89,20€	89,20€
Coûts d'administration 0-16 semaines			
Canakinumab 150mg/8 semaines	39,24€	35,31€	35,31€
Canakinumab 150mg/4 semaines	39,24€	35,31€	35,31€
Canakinumab 300mg/4 semaines	49,05€	44,14€	44,14€
Coûts d'administration après 16 semaines (annuels)			
Canakinumab 150mg/8 semaines	64,09€	57,68€	48,07€
Canakinumab 150mg/4 semaines	127,96€	115,17€	95,97€
Canakinumab 300mg/4 semaines	127,96€	115,17€	95,97€
Coûts des examens biologiques 0-16 semaines			
Canakinumab		149,20€	
Coûts des examens biologiques après 16 semaines (annuels)			
Canakinumab		151,63€	
Coûts des visites chez le médecin			
0-16 semaines	117,96€	124,08€	130,18€
+16 semaines - répondeurs (annuel)	233,96€	273,74€	311,52€
+16 semaines - non répondeurs (annuel)	471,92€	547,48€	623,04€
Coûts de prise en charge des crises			
Acquisition des traitements – par crise			
FMF	3,31€	16,97€	16,97€
MKD	21,21€	60,70€	60,70€
TRAPS	29,03€	82,46€	82,46€
Acquisition des traitements – par crise – après 16 semaines			
FMF	[137€ ; 227€]	410,78€	410,78€
MKD	[103€ ; 544€]	880,14€	880,14€
TRAPS	[98€ ; 514€]	824,57€	824,57€
Coûts des aidants – par crise			
FMF	89,26€	89,26€	-
MKD	223,15€	223,15€	-
TRAPS	312,41€	312,41€	-

Coûts	0-11 ans	12-17 ans	Adultes
Coûts associés à l'amylose AA			
Diagnostic de l'amylose AA		3 264,44€	
Suivi (annuel) de l'amylose AA		3 285,39€	
Coût moyen (annuel) de l'IRTC		54 839,00€	
Coût de décès		7 621,97€	
Coûts des effets indésirables			
Coûts (annuel) des infections	2 365,73€	2 365,73€	2 734,88€

► Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, le coût total moyen par patient sous canakinumab sur l'horizon temporel de 80 ans est compris entre 2 625 424€ et 3 068 571€, dont environ 99% de coût d'acquisition de traitement.

Tableau 42 : Coûts (en Euros 2017) par postes de consommation de soins sur l'horizon temporel, actualisés à 4% (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

FME-rc	Canakinumab	Traitement de support
Coûts d'acquisition	€ 2 748 817	€ 4 782
Coûts d'administration	€ 1 558	€ 0
Coûts des examens biologiques	€ 11 841	€ 11 760
Coûts de prise en charge des crises	€ 3 495	€ 7 886
Coûts des événements indésirables	€ 2 004	€ 0
Coûts des aidants	€ 1 926	€ 5 702
Coûts de l'AAA	€ 2 954	€ 9 949
Coûts de dialyse	€ 8 209	€ 27 176
Coûts du décès	€ 1 490	€ 2 127
Coûts totaux	€ 2 782 294	€ 69 382

MKD	Canakinumab	Traitement de support
Coûts d'acquisition	€ 2 574 880	€ 5 696
Coûts d'administration	€ 1 250	€ 0
Coûts des examens biologiques	€ 12 652	€ 12 247
Coûts de prise en charge des crises	€ 10 148	€ 16 763
Coûts des événements indésirables	€ 1 610	€ 0
Coûts des aidants	€ 8 323	€ 17 471
Coûts de l'AAA	€ 3 938	€ 9 431
Coûts de dialyse	€ 11 345	€ 26 337
Coûts du décès	€ 1 278	€ 1 830
Coûts totaux	€ 2 625 424	€ 89 775

TRAPS	Canakinumab	Traitement de support
Coûts d'acquisition	€ 3 031 881	€ 6 050
Coûts d'administration	€ 1 443	€ 0
Coûts des examens biologiques	€ 11 479	€ 11 344
Coûts de prise en charge des crises	€ 6 599	€ 14 691
Coûts des événements indésirables	€ 1 983	€ 0
Coûts des aidants	€ 3 012	€ 9 548
Coûts de l'AAA	€ 2 807	€ 8 900
Coûts de dialyse	€ 7 711	€ 24 251
Coûts du décès	€ 1 656	€ 2 192
Coûts totaux	€ 3 068 571	€ 76 975

Analyse HAS

La mesure et la valorisation des coûts sont correctement décrites.

La prise en compte du coût des aidants est conforme aux recommandations de la HAS. Mais la méthode de valorisation aurait pu être davantage détaillée (conditions d'éligibilité à l'aide de la CAF, % de parents en bénéficiant dans cadre de cette pathologie). L'hypothèse formulée que 100% des parents touchent cette aide de façon systématique à chaque crise jusqu'aux 18 ans de l'enfant pourraient surestimer le montant de l'aide apporté aux familles. S'il est évident que les pathologies chez l'enfant génèrent des coûts pour les familles, leur valorisation reste source d'incertitude. Une autre méthode fondée sur un questionnaire adapté dans le cadre de l'essai CLUSTER aurait été également intéressant.

L'industriel précise, en se fondant sur l'avis des deux experts interrogés, qu'il considère que les patients s'auto-administrent le canakinumab à hauteur de 10% entre 0 et 16 semaines et 25% au-delà. La croissance de ce chiffre pourrait s'expliquer par l'apprentissage du geste d'injection chez les adultes mais cette proportion demeure incertaine.

5.7 Présentation des résultats et analyses de sensibilité

► Résultats de l'étude médico-économique

Les résultats présentés pour sont ceux correspondant à l'analyse de référence sans réduction de dose possible à 16 semaines demandée par la HAS conformément au RCP. Ils correspondent à la population totale sans distinction des tranches d'âge.

Tableau 43 : Résultats de l'étude médico-économique (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Industriel, septembre 2017).

FMF-rc	Coûts totaux	QALYs	LYs	Crises	RDCR		
					Coût/ QALY	Coût/LY	Coût/Cris e évitée
Canakinumab	€ 2 782 294	19,9	23,6	208,3	887 010	1 012 580	10 160
Traitement de support	€ 69 382	16,8	20,9	475,4			
Incréments	€ 2 712 912	3,1	2,7	-267			
MKD	Coûts totaux	QALYs	LYs	Crises	RDCR		
					Coût/ QALY	Coût/LY	Coût/Cris e évitée
Canakinumab	€ 2 625 424	22,3	24,4	179,3	835 867	1 107 395	20 511
Traitement de support	€ 89 775	19,3	22,1	303,0			
Incréments	€ 2 535 650	3,0	2,3	-123,6			
TRAPS	Coûts totaux	QALYs	LYs	Crises	RDCR		
					Coût/ QALY	Coût/LY	Coût/Cris e évitée
Canakinumab	€ 3 068 571	19,5	22,6	82,5	1 038 389	1 364 466	28 431
Traitement de support	€ 76 975	16,7	20,4	187,8			
Incréments	€ 2 991 596	2,9	2,2	-105,2			

LY : Life Year ; QALY : Quality Adjusted Life Year ; RDCR : Ratio Différentiel Coût-Résultat ; TRAPS : syndrome auto-inflammatoire associé au récepteur du TNF

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

Afin de tester l'incertitude autour du résultat de l'analyse principale telle que définie par l'industriel, plusieurs analyses de sensibilité ont été menées.

Analyse de sensibilité déterministe

Le Tableau 44 rapporte l'ensemble des paramètres pour lesquels l'impact de la variation a été étudié par l'industriel, ainsi que les valeurs des bornes testées pour ces paramètres. Les paramètres inclus sont les mêmes pour les trois indications FMF-rc, MKD et TRAPS.

Les bornes des paramètres ont été définies par l'industriel comme étant les bornes des intervalles de confiance à 95% des estimations des paramètres dans l'essai clinique le cas échéant. C'est le cas de tous les paramètres du tableau pour lesquels une étude clinique est mentionnée. Lorsqu'aucune donnée n'était disponible dans les essais pour estimer la variabilité du paramètre, l'industriel a testé l'hypothèse d'une variation relative de $\pm 10\%$ autour de la valeur moyenne utilisée en analyse de référence (à l'exception du facteur d'ajustement sur l'anxiété où une variation de $\pm 5\%$ autour de la valeur moyenne a été considérée afin de ne pas générer de valeurs inférieures à 1, ce qui correspondraient à une anxiété supérieure chez les patients répondeurs à long terme par rapport à 16 semaines et serait alors contraire à l'hypothèse d'une baisse de l'anxiété avec le temps chez les répondeurs).

Tableau 44 : Paramètres et bornes testées dans les analyses de sensibilité déterministe (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Paramètres	Valeur (borne basse ; borne haute)			Source/ justification
	FMF-rc	MKD	TRAPS	
Choix de modélisation				
Taux d'actualisation	4% (0% ; 6%)			Guide HAS, Rapport Lebegue 2005
Nombre de crises à l'inclusion	24,20 (18,44 ; 29,96)	14,50 (12,95 ; 16,05)	10,00 (8,16 ; 11,84)	CSR Epoch 2
Durée des crises	2,0 (1,8 ; 2,2)	5,0 (4,5 ; 5,5)	7,0 (6,3 ; 7,7)	Hypothèse [-10% ; +10%]
Variables d'efficacité				
Résolution de la crise initiale sous canakinumab	81% (65% ; 92%)	65% (49% ; 79%)	64% (43% ; 82%)	CSR Epoch 2
Taux de réponse (augmentations de doses comprises)	61% (44% ; 77%)	54% (21% ; 51%)	45% (26% ; 66%)	CSR Epoch 2
Pas de nouvelle crise après l'augmentation de dose - Canakinumab	50% (15% ; 85%)	62% (35% ; 55%)	75% (42% ; 96%)	CSR Epoch 2
Diminution de dose avec succès de 150mg toutes les 4 semaines à toutes les 8 semaines- Canakinumab	78% (47% ; 97%)	50% (15% ; 85%)	75% (42% ; 96%)	CSR Epoch 3
Diminution de dose avec succès de 300mg à 150 mg toutes les 4 semaines - Canakinumab	78% (47% ; 97%)	50% (15% ; 85%)	75% (42% ; 96%)	CSR Epoch 2
Taux de réponse – Traitement de support	6% (1% ; 17%)	6% (1% ; 15%)	8% (7% ; 9%)	CSR Epoch 2
Probabilité annuelle de perte d'efficacité sous canakinumab 150 mg toutes les 8 semaines	0,9% (0,81% ; 0,99%)			Hypothèse
Durée médiane de la pathologie symptomatique avant le	17 (15,30 ; 18,70)			Lachmann et al 2007
diagnostic de l'AAA (années)				
Proportion de patients développant l'AAA au cours de leur vie	25% (23% ; 28%)			Hypothèse
Proportion de patients avec IRCT au diagnostic de l'AAA	11% (8% ; 14%)			Lachmann et al 2007
Proportion de patients développant l'IRCT suivant le diagnostic de l'AAA	33% (25% ; 34%)			Lachmann et al 2007
Durée moyenne de suivi suivant le diagnostic de l'AAA (années)	7,17 (6,45 ; 7,88)			Lachmann et al 2007
Risque relatif de décès de l'IRCT vs AAA	2,97 (2,10 ; 4,21)			Lachmann et al 2007
Proportion de patients décédant pendant le suivi	44% (39% ; 49%)			Lachmann et al 2007
Probabilité annuelle de décès avec l'AAA	6,00% (5,02% ; 6,13%)			Hypothèse
Variables de tolérance				
Incidence des effets indésirables	5,17% (3,86% ; 6,55%)			Registre beta-confident
Arrêt de traitement dû aux événements indésirables	0,58% (0,2% ; 1,3%)			Registre beta-confident
Variables d'utilité				
Utilités chez les répondeurs - pédiatrique	0,826 (0,744 ; 0,909)	0,916 (0,824 ; 1)	0,854 (0,769 ; 0,939)	
Utilités chez les répondeurs - adulte	0,826 (0,744 ; 0,909)	0,916 (0,824 ; 1)	0,854 (0,769 ; 0,939)	
Utilités chez les non répondeurs - pédiatrique	0,811 (0,730 ; 0,892)	0,879 (0,791 ; 0,967)	0,823 (0,740 ; 0,905)	
Utilités chez les non répondeurs - adulte	0,811 (0,730 ; 0,892)	0,879 (0,791 ; 0,967)	0,823 (0,740 ; 0,905)	
Utilités chez les non répondeurs- AAA - pédiatrique	0,811 (0,730 ; 0,892)	0,879 (0,791 ; 0,967)	0,823 (0,740 ; 0,905)	
Utilités chez les non répondeurs	0,811 (0,730 ; 0,892)	0,889 (0,791 ; 0,967)	0,823 (0,740 ; 0,905)	

- AAA - adulte			
Utilités chez les non répondeurs- IRCT - pédiatrique	0,55(0,495 ; 0,605)		
Utilités chez les non répondeurs - IRCT- adulte	0,55 (0,495 ; 0,605)		
Ajustement de l'anxiété	1,06 (1 ; 1,16)		
Variables de coûts			
Coût de la biopsie rénale	652 (568 ; 766)		ENC 2014
Coût de la biopsie des glandes salivaires	802 (779 ; 863)		ENC 2014
Coût de la biopsie de la graisse sous-cutanée	686(605 ; 798)		ENC 2014
Coût de la biopsie rectale	1040(972 ; 1157)		ENC 2014
Coût mensuel de la dialyse	6200 (5580 ; 6820)		Hypothèse [-10% ; +10%]
Coût de la transplantation	46 945 (42 251 ; 51 640)		Hypothèse [-10% ; +10%]
Coût du suivi post-transplantation	1128 (1015 ; 1241)		Hypothèse [-10% ; +10%]
Coût du décès <i>toutes causes</i>	7622 (6860 ; 8834)		Hypothèse [-10% ; +10%]

Figure 3 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe - Diagramme de Tornado - FMF-rc
(Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

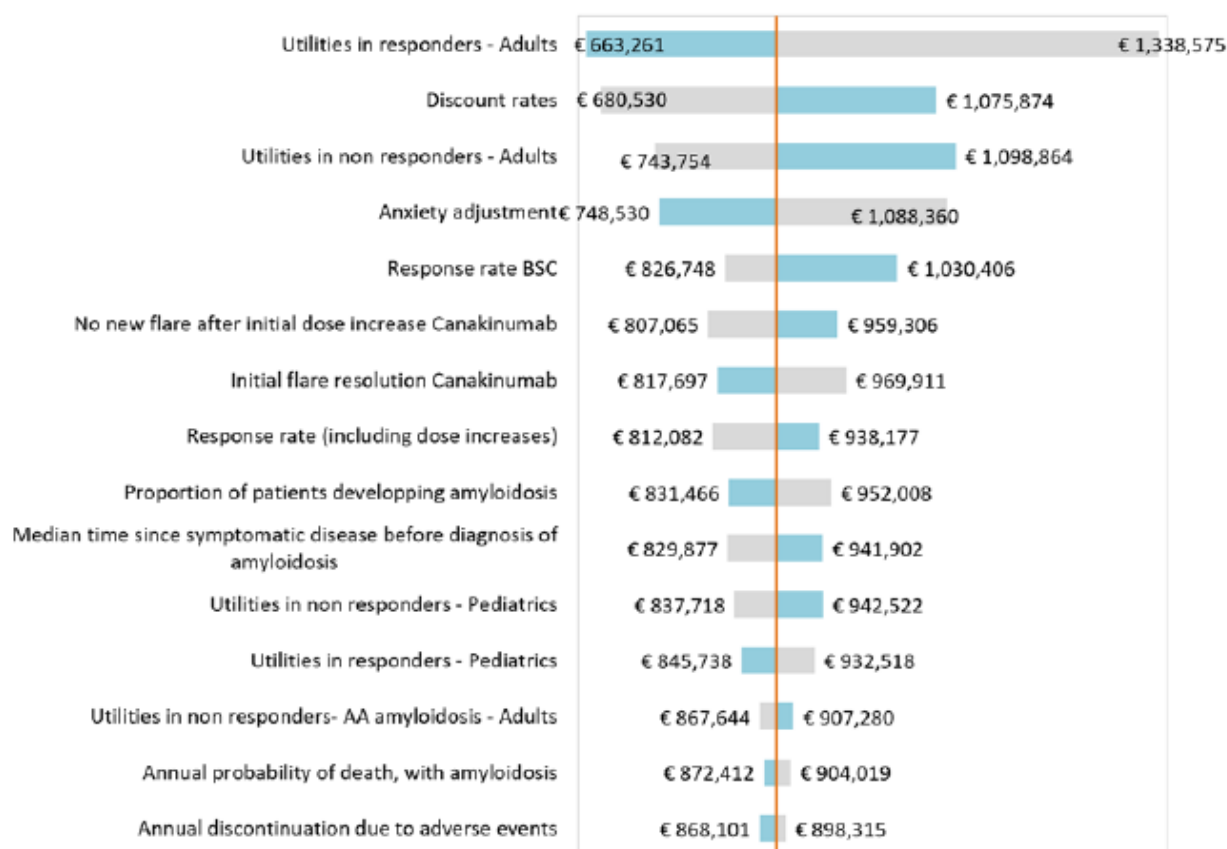


Figure 4 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe - Diagramme de Tornado - MKD
(Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

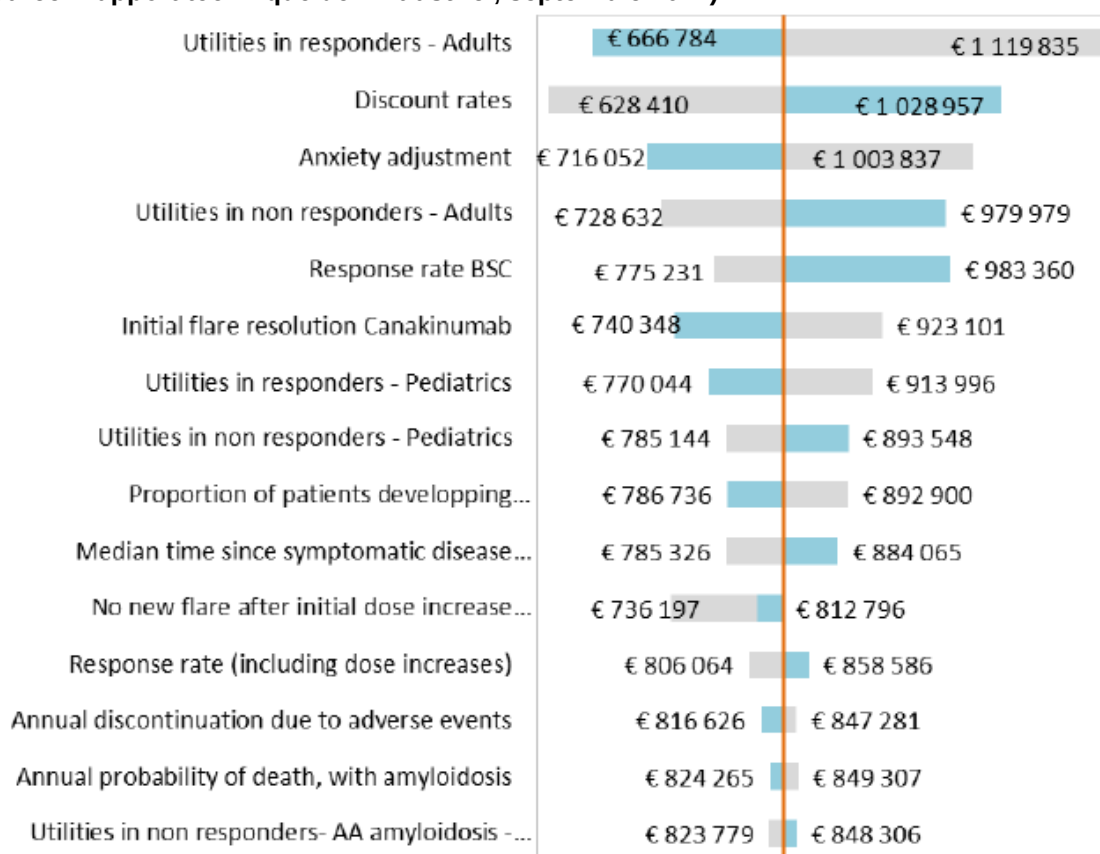
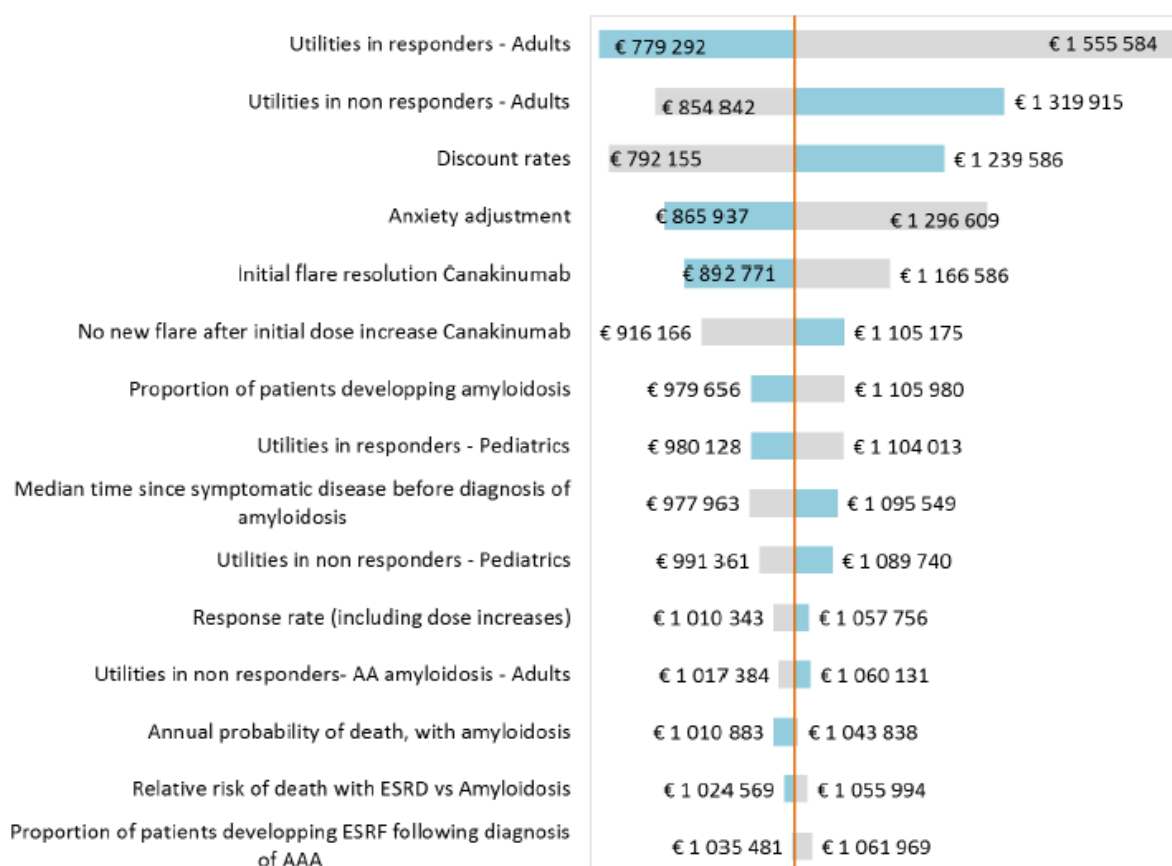


Figure 5 : Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe - Diagramme de Tornado - TRAPS (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).



Analyse de sensibilité probabiliste

Pour mener cette analyse, 1000 simulations ont été réalisées.

Les paramètres inclus par l'industriel dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont ceux relatifs à :

- la progression de la maladie ;
- l'efficacité du traitement ;
- le développement de l'AAA ;
- les scores d'utilité ;
- les coûts associés au diagnostic de l'AAA, aux conséquences de l'AAA et au décès.

Concernant le choix des familles de loi, l'industriel explique que celui-ci a été fait en fonction de la distribution attendue de la moyenne du paramètre et de ses valeurs possibles (Tableau 45).

Tableau 45 : Variables testées dans les analyses de sensibilité probabiliste (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Variable	Statistiques descriptives : moyenne et erreur type (SE)	Loi de probabilité et paramètres	Justification/référence
Progression de la maladie			
Nombre de crises à l'inclusion- FMF-rc	Moyenne : 24,2 SE : 2,94	Normale	CSR Epoch 2
Nombre de crises à l'inclusion- MKD	Moyenne : 14,5 SE : 0,79	Normale	CSR Epoch 2

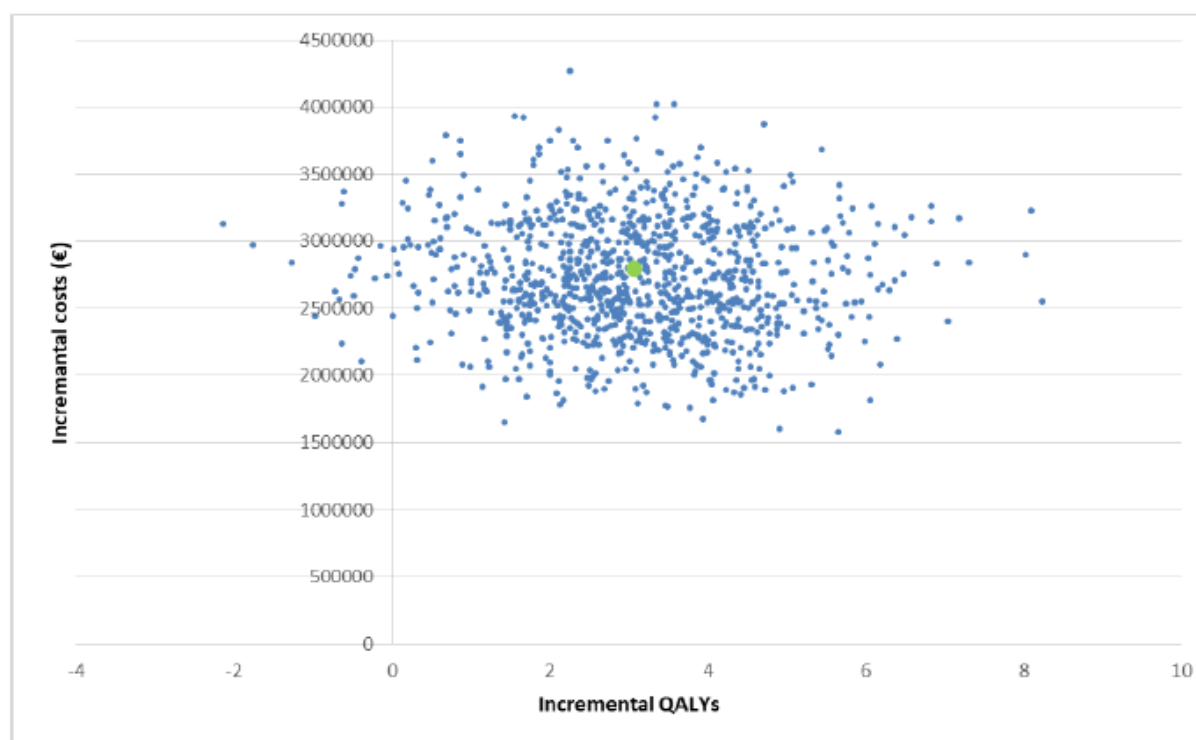
Nombre de crises à l'inclusion- TRAPS	Moyenne : 10 SE : 0,94	Normale	CSR Epoch 2
Durée des crises – FMF-rc	Moyenne : 2	Uniforme [1,8 ; 2,20]	Stankovic 2014
Durée des crises - MKD	Moyenne : 5	Uniforme [4,5 ; 5,5]	Stankovic 2014e
Durée des crises -TRAPS	Moyenne : 7	Uniforme [6,3 ; 7,70]	Cantarini 2012
Efficacité des traitements, FMF-rc			
Résolution de la crise initiale sous canakinumab	Moyenne : 81% SE : 0,07	Beta $\alpha = 25$ et $\beta = 6$	CSR Epoch 2
Taux de réponse (augmentations de doses comprises)	Moyenne : 61% SE : 0,09	Beta $\alpha = 19$ et $\beta = 12$	CSR Epoch 2
Pas de nouvelle crise après l'augmentation de dose - Canakinumab	Moyenne : 50% SE : 0,19	Beta $\alpha = 3$ et $\beta = 3$	CSR Epoch 2
Diminution de dose avec succès de 150mg toutes les 4 semaines à toutes les 8 semaines - Canakinumab	Moyenne : 78% SE : 0,08	Beta $\alpha = 21,4$ et $\beta = 6,11$	GVD/Hypothèse sur la SE
Diminution de dose avec succès de 300mg à 150 mg toutes les 4 semaines - Canakinumab	Moyenne : 78% SE : 0,08	Beta $\alpha = 21,4$ et $\beta = 6,11$	GVD/Hypothèse sur la SE
Taux de réponse – Traitement de support	Moyenne : 6% SE : 0,04	Beta $\alpha = 2$ et $\beta = 30$	CSR Epoch 2
Probabilité annuelle de perte d'efficacité	Moyenne : 0,9% SE : 0,00	Beta $\alpha = 99,09$ et $\beta = 10911$	Hypothèse sur la SE
Efficacité des traitements, MKD			
Résolution de la crise initiale sous canakinumab	Moyenne : 65% SE : 0,08	Beta $\alpha = 24$ et $\beta = 13$	CSR Epoch 2
Taux de réponse (augmentations de doses comprises)	Moyenne : 35% SE : 0,08	Beta $\alpha = 13$ et $\beta = 24$	CSR Epoch 2
Pas de nouvelle crise après l'augmentation de dose - Canakinumab	Moyenne : 62% SE : 0,13	Beta $\alpha = 8$ et $\beta = 5$	CSR Epoch 2
Diminution de dose avec succès de 150mg toutes les 4 semaines à toutes les 8 semaines - Canakinumab	Moyenne : 50% SE : 0,05	Beta $\alpha = 49,50$ et $\beta = 49,50$	GVD/Hypothèse sur la SE
Diminution de dose avec succès de 300mg à 150 mg toutes les 4 semaines - Canakinumab	Moyenne : 50% SE : 0,05	Beta $\alpha = 49,50$ et $\beta = 49,50$	GVD/Hypothèse sur la SE
Taux de réponse – Traitement de support	Moyenne : 6% SE : 0,04	Beta $\alpha = 2$ et $\beta = 33$	CSR Epoch 2
Probabilité annuelle de perte d'efficacité	Moyenne : 0,9% SE : 0,00	Beta $\alpha = 99,09$ et $\beta = 10911$	Hypothèse sur la SE
Efficacité des traitements, TRAPS			

Résolution de la crise initiale sous canakinumab	Moyenne : 64% SE : 0,10	Beta $\alpha = 14$ et $\beta = 8$	CSR Epoch 2
Taux de réponse (augmentations de doses comprises)	Moyenne : 45% SE : 0,10	Beta $\alpha = 10$ et $\beta = 12$	CSR Epoch 2
Pas de nouvelle crise après l'augmentation de dose - Canakinumab	Moyenne : 75% SE : 0,14	Beta $\alpha = 6$ et $\beta = 2$	CSR Epoch 2
Diminution de dose avec succès de 150mg toutes les 4 semaines à toutes les 8 semaines - Canakinumab	Moyenne : 75% SE : 0,08	Beta $\alpha = 24,25$ et $\beta = 8,08$	GVD/Hypothèse sur la SE
Diminution de dose avec succès de 300mg à 150 mg toutes les 4 semaines - Canakinumab	Moyenne : 75% SE : 0,08	Beta $\alpha = 24,25$ et $\beta = 8,08$	GVD/Hypothèse sur la SE
Taux de réponse – Traitement de support	Moyenne : 8% SE : 0,06	Beta $\alpha = 2$ et $\beta = 22$	CSR Epoch 2
Probabilité annuelle de perte d'efficacité	Moyenne : 0,9% SE : 0,00	Beta $\alpha = 99,09$ et $\beta = 10911$	Hypothèse sur la SE
Amylose AA			
Durée de la pathologie symptomatique avant le diagnostic de l'AAA (années)	Moyenne : 17 ans SE : 1,70	Normale	Lachman 2007, Hypothèse sur la SE
Proportion de patients développant l'AAA au cours de leur vie	Moyenne : 25% SE : 0,03	Beta $\alpha = 74,75$ et $\beta = 224,25$	Hypothèse sur la SE
Proportion de patients avec IRCT au diagnostic de l'AAA	Moyenne : 11% SE : 0,02	Beta $\alpha = 41$ et $\beta = 333$	Lachman 2007
Proportion de patients développant l'IRCT suivant le diagnostic de l'AAA	Moyenne : 33% SE : 0,03	Beta $\alpha = 110$ et $\beta = 223$	Lachman 2007
Durée de suivi suivant le diagnostic de l'AAA (années)	Moyenne : 7,17 ans SE 0,72	Normale	Lachman 2007, Hypothèse sur la SE
Risque relatif de décès de l'IRCT vs AAA	Moyenne : 2,97 SE 0,54	Normale	Lachman 2007
Proportion de patients décédant pendant le suivi	Moyenne : 44% SE : 0,03	Beta $\alpha = 163$ et $\beta = 211$	Lachman 2007
Probabilité annuelle de décès avec l'AAA	Moyenne : 6% SE : 0,01	Beta $\alpha = 94,37$ et $\beta = 1598,35$	Hypothèse sur la SE
Utilités – FMF-rc			
Utilités chez les répondeurs - pédiatrique	Moyenne : 0,83 SE : 0,08	Beta $\alpha = 16,52$ et $\beta = 3,47$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les répondeurs - adulte	Moyenne : 0,83 SE : 0,08	Beta $\alpha = 16,52$ et $\beta = 3,47$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les non	Moyenne : 0,81	Beta	Hypothèse sur la

répondeurs - pédiatrique	SE : 0,08	$\alpha = 18,11$ et $\beta = 4,23$	SE
Utilités chez les non répondeurs - adulte	Moyenne : 0,81 SE : 0,08	Beta $\alpha = 18,11$ et $\beta = 4,23$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les non répondeurs- AAA - pédiatrique	Moyenne : 0,81 SE : 0,08	Beta $\alpha = 18,11$ et $\beta = 4,23$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les non répondeurs - AAA - adulte	Moyenne : 0,81 SE : 0,08	Beta $\alpha = 18,11$ et $\beta = 4,23$	Hypothèse sur la SE
Utilités – MKD			
Utilités chez les répondeurs - pédiatrique	Moyenne : 0,92 SE : 0,09	Beta $\alpha = 7,50$ et $\beta = 0,69$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les répondeurs - adulte	Moyenne : 0,92 SE : 0,09	Beta $\alpha = 7,50$ et $\beta = 0,69$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les non répondeurs - pédiatrique	Moyenne : 0,89 SE : 0,09	Beta $\alpha = 9,75$ et $\beta = 1,16$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les non répondeurs - adulte	Moyenne : 0,89 SE : 0,09	Beta $\alpha = 9,75$ et $\beta = 1,16$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les non répondeurs- AAA - pédiatrique	Moyenne : 0,89 SE : 0,09	Beta $\alpha = 9,75$ et $\beta = 1,16$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les non répondeurs - AAA - adulte	Moyenne : 0,89 SE : 0,09	Beta $\alpha = 9,75$ et $\beta = 1,16$	Hypothèse sur la SE
Utilités – TRAPS			
Utilités chez les répondeurs - pédiatrique	Moyenne : 0,85 SE : 0,09	Beta $\alpha = 13,75$ et $\beta = 2,35$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les répondeurs - adulte	Moyenne : 0,85 SE : 0,09	Beta $\alpha = 13,75$ et $\beta = 2,35$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les non répondeurs - pédiatrique	Moyenne : 0,82 SE : 0,08	Beta $\alpha = 16,95$ et $\beta = 3,66$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les non répondeurs - adulte	Moyenne : 0,82 SE : 0,08	Beta $\alpha = 16,95$ et $\beta = 3,66$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les non répondeurs- AAA - pédiatrique	Moyenne : 0,82 SE : 0,08	Beta $\alpha = 16,95$ et $\beta = 3,66$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les non répondeurs - AAA - adulte	Moyenne : 0,82 SE : 0,08	Beta $\alpha = 16,95$ et $\beta = 3,66$	Hypothèse sur la SE
Autres utilités			
Utilités chez les non répondeurs- IRCT- pédiatrique	Moyenne : 0,55 SE : 0,05	Beta $\alpha = 44,45$ et $\beta = 36,37$	Hypothèse sur la SE
Utilités chez les non répondeurs - IRCT - adulte	Moyenne : 0,55 SE : 0,05	Beta $\alpha = 44,45$ et $\beta = 36,37$	Hypothèse sur la SE
Ajustement de l'anxiété	Moyenne : 1,06 SE : 0,05	Normale	Hypothèse sur la SE
Coûts			
Coût de la biopsie rénale	Moyenne : 652 SE : 50,51	Gamma $\alpha = 174,37$ et $\beta = 3,83$	ENC 2014
Coût de la biopsie des la	Moyenne : 802	Gamma	ENC 2014

glandes salivaires	<i>SE : 21,37</i>	$\alpha = 1477$ et $\beta = 0,56$	
Coût de la biopsie de la graisse sous-cutanée	<i>Moyenne : 686 SE : 49,17</i>	<i>Gamma $\alpha = 203,72$ et $\beta = 3,45$</i>	ENC 2014
Coût de la biopsie rectale	<i>Moyenne : 1040 SE : 47,32</i>	<i>Gamma $\alpha = 506,41$ et $\beta = 2,10$</i>	ENC 2014
Coût mensuel de la dialyse	<i>Moyenne : 6200 SE : 316,33</i>	<i>Gamma $\alpha = 348,15$ et $\beta = 16,14$</i>	Hypothèse
Coût de la transplantation	<i>Moyenne : 46945 SE : 2395,20</i>	<i>Gamma $\alpha = 384,15$ et $\beta = 122,21$</i>	Hypothèse
Coût du suivi post-transplantation	<i>Moyenne : 1128 SE : 57,55</i>	<i>Gamma $\alpha = 384,15$ et $\beta = 2,94$</i>	Hypothèse
Coût du décès autres causes	<i>Moyenne : 7622 SE : 442,04</i>	<i>Gamma $\alpha = 384,15$ et $\beta = 11,38$</i>	Hypothèse

Figure 6 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste - FMF-rc (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).



Dans l'indication FMF-rc, la probabilité que canakinumab soit efficient comparé aux traitements de support est de :

- 50 % pour une disposition à payer d'environ 900 000 €/QALY ;
- 60 % pour une disposition à payer d'environ 1 000 000 €/QALY.

Figure 7 : Courbe d'acceptabilité – FMF-rc (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

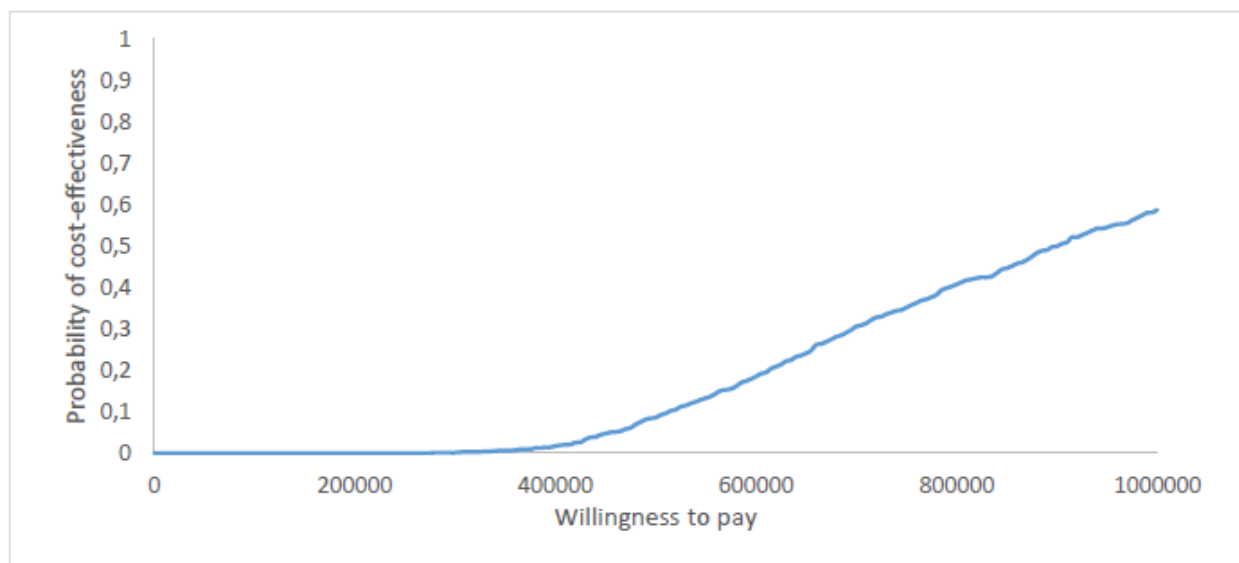
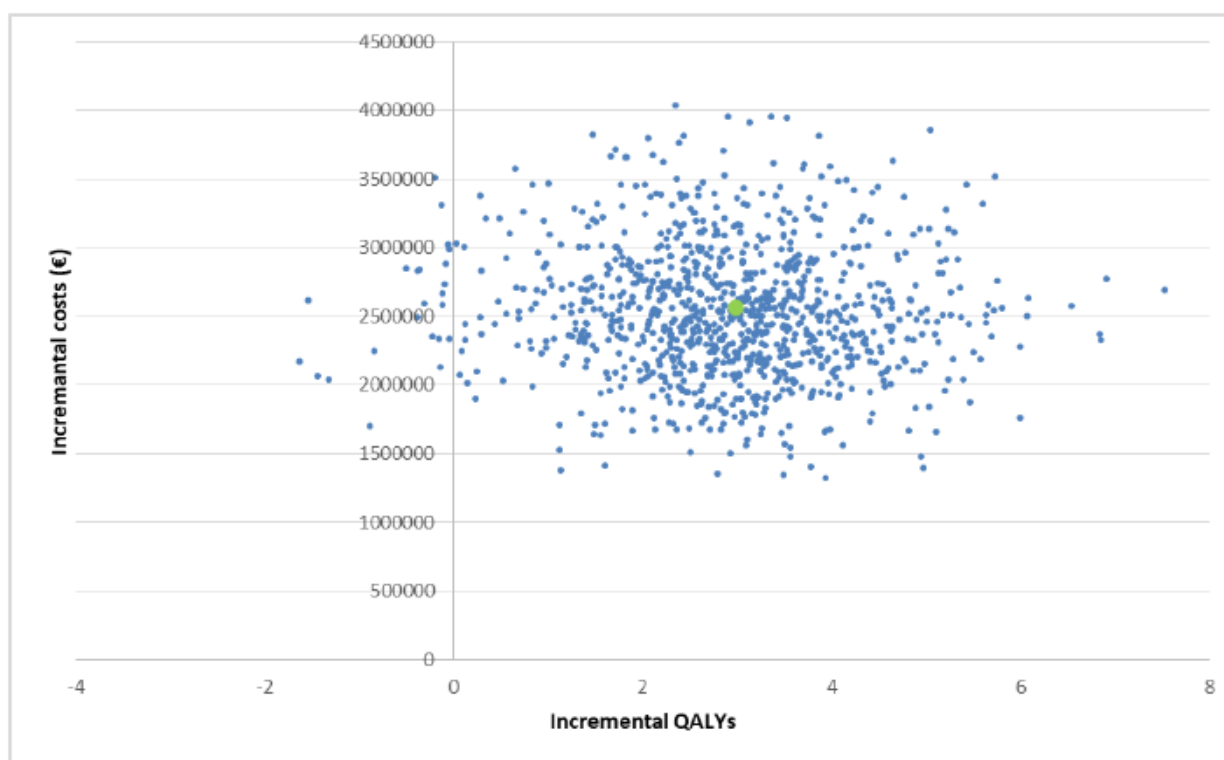


Figure 8 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste – MKD (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).



Dans l'indication MKD, la probabilité que canakinumab soit efficace comparé aux traitements de support est de :

- 50 % pour une disposition à payer d'environ 885 000 €/QALY ;
- 60 % pour une disposition à payer d'environ 970 000 €/QALY.

Figure 9 : Courbe d'acceptabilité – MKD (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

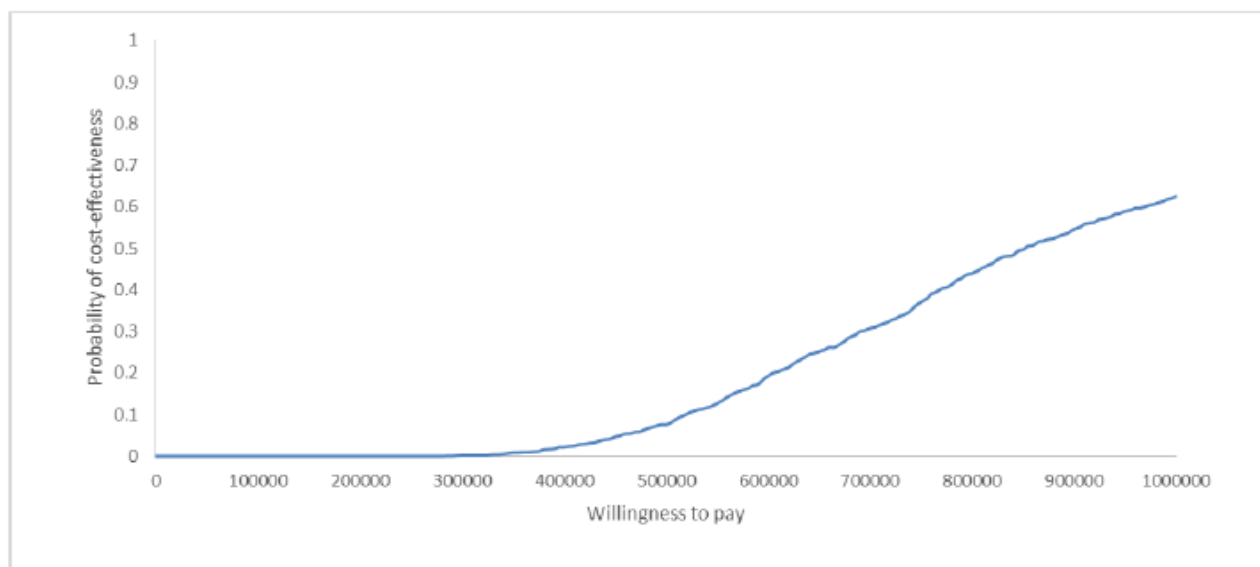
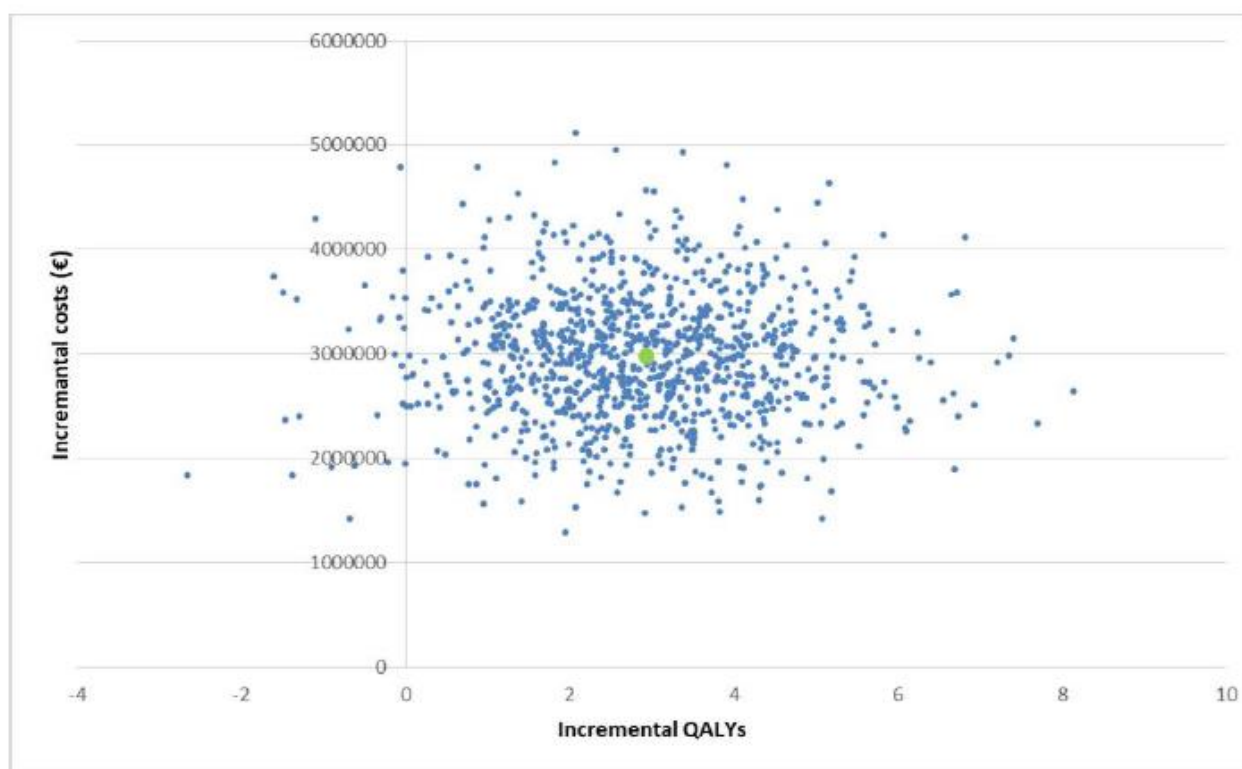


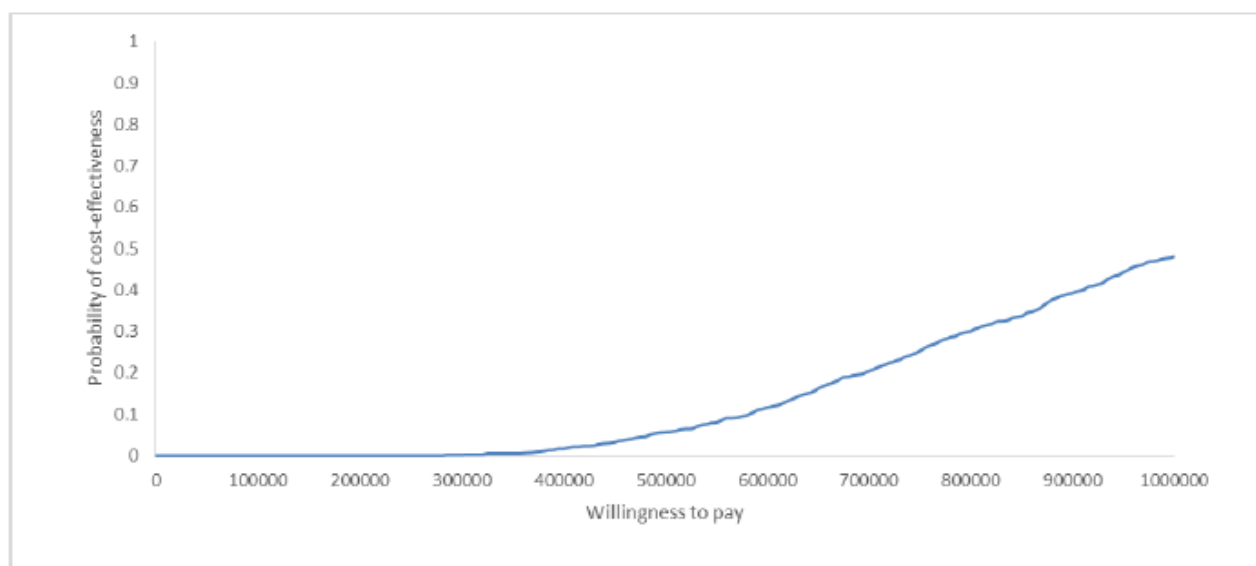
Figure 10 : Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste – TRAPS (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).



Dans l'indication TRAPS, la probabilité que canakinumab soit efficace comparé aux traitements de support est de :

- 40 % pour une disposition à payer d'environ 910 000 €/QALY ;
- 48 % pour une disposition d'environ 1 000 000 €/QALY.

Figure 11 : Courbe d'acceptabilité – TRAPS (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).



Analyse de scénarios

Tableau 46 : Résultats des analyses en scénarios (Source : HAS à partir du rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	FMF-rc	MKD	TRAPS
Analyse de référence	887 010€/QALY	835 867€/QALY	1 038 389€/QALY
2 – 11 ans	820 257€/QALY (-7,53%)	808 352€/QALY (-3,29%)	945 756€/QALY (-8,92%)
12 – 17 ans	889 717€/QALY (+0,31%)	863 724€/QALY (+3,33%)	1 019 504€/QALY (-1,82%)
18 ans et plus	925 848€/QALY (+4,38%)	874 267€/QALY (+4,59%)	1 114 647€/QALY (+7,34%)
Horizon temporel : 40 ans	1 039 836€/QALY (+17,23%)	1 005 708€/QALY (+20,32%)	1 191 791€/QALY (+14,77%)
Horizon temporel : 50 ans	965 010€/QALY (+8,79%)	931 776€/QALY (+11,47%)	1 117 633€/QALY (+7,63%)
Horizon temporel : 60 ans	920 401€/QALY (+3,76%)	882 278€/QALY (+5,55%)	1 077 556€/QALY (+3,77%)
Horizon temporel : 70 ans	897 816€/QALY (+1,22%)	851 938€/QALY (+1,92%)	1 052 599€/QALY (+1,37%)
Analyse « Novartis » : possibilité de réduction de dose à 16 semaines	558 234 €/QALY (-37,07%)	646 136€/QALY (-22,70%)	682 764€/QALY (-34,25%)
Possibilité de réduction de dose à 1 an	568 316€/QALY (-35,93%)	676 271€/QALY (-19,09%)	695 466€/QALY (-33,02%)

Trois analyses ont été menées avec une variation du prix de canakinumab de -30%, -40% et -50%. Les variations relatives des RDCR, sont identiques aux variations relatives de prix, c'est-à-dire, une baisse de 30% du prix conduit à une variation de 30% du RDCR, et ce, quel que soit le résultat de santé ou l'indication considérée.

5.8 Analyse des limites et de la validité de l'étude

5.8.1 Résultats de l'étude économique

Les résultats sont présentés de manière claire et adaptée.

Selon l'analyse de référence retenue par la HAS (absence de réduction de dose conformément au RCP), le RDCR de canakinumab versus les traitements de supports à un horizon temporel de 80 ans est égal à :

- 887 010€/QALY dans l'indication FMF-rc ;
- 835 867€/QALY dans l'indication MKD ;
- 1 038 389€/QALY dans l'indication TRAPS.

5.8.2 Interprétation de l'incertitude et de la transposabilité des résultats en vie réelle

Un certain nombre d'analyses de sensibilité sont présentées dans le cadre de l'analyse déposée avant l'échange technique et non pas été actualisées. Elles ne permettent donc pas de renseigner l'incertitude sur l'analyse de référence finale présentée.

Incertitude liées aux hypothèses et aux choix des sources de données

De nombreuses analyses de sensibilité demandées lors de l'échange technique n'ont pas été réalisées. Elles portaient sur des hypothèses de modélisation telles que :

- l'absence totale de crises lors de la réponse au traitement ;
- la perte de réponse au canakinumab constante dans le temps ;
- la perte de réponse aux traitements de support considérée identique à celle observée sous canakinumab.

Une analyse sur un horizon temporel plus court, compte tenu du faible recul sur les données disponibles (16 semaines pour les essais cliniques spécifiques aux indications évaluées), n'a pas non plus été conduite. L'horizon temporel le plus court qui ait été testé est de 40 ans. En l'état actuel des données disponibles, cet horizon temporel est trop long pour rendre compte de l'incertitude associée aux extrapolations à long terme des effets du traitement. Un horizon temporel plus court de 20 ans a été testé dans le cadre des questions techniques, mais seulement sur l'analyse de référence présentée avant l'échange technique (non actualisée sur l'analyse de référence présentée).

L'extension de l'analyse exploratoire intégrant le comparateur anakinra aux indications MKD et TRAPS n'a pas été menée et l'analyse intégrant ce comparateur dans l'indication FMF-rc n'a plus été présentée suite à l'échange technique, à l'inverse de la demande qui était formulée.

L'absence de ces analyses limite l'exploration de l'incertitude entourant les choix de modélisation.

Au regard des analyses de sensibilité réalisées, les éléments ci-dessous peuvent être notés.

Incertitude paramétrique

Les paramètres ayant le plus d'impact sur la valeur du RDCR sont ceux relatifs aux données d'utilité : valeur de l'utilité chez les patients répondeurs, chez les patients non répondeurs et valeur du coefficient liée à la réduction de l'anxiété.

Les nuages de points représentant les résultats des analyses coût efficacité sur 1000 simulations sont très étalés. Dans certains cas, le canakinumab est dominé. Les pourcentages de

simulations de l'analyse probabiliste dans lesquelles le canakinumab est dominé ne sont pas présentés pour l'analyse de référence finale.

Compte tenu des niveaux de prix revendiqués, déjà très élevés, les dispositions à payer pour que le canakinumab soit efficient avec une probabilité de 80% ne sont pas présentées. Pour une disposition à payer d'environ 1 million d'euros, la probabilité que canakinumab soit efficient est de l'ordre de 60% pour les 3 indications.

Le prix revendiqué impacte de façon strictement proportionnelle les valeurs des RDCR quelle que soit l'indication.

Transposabilité des résultats en vie réelle

En pratique courante, l'identification ou la limitation de l'accès au traitement à la population FMF présentant une résistance à la colchicine non liée à l'observance pourrait s'avérer problématique.

De façon général le recul sur les données disponibles est très faible : 16 semaines pour les données de l'essai clinique spécifiques aux indications évaluées, et leur transposabilité en pratique courante, notamment à long terme restent très incertaine (canakinumab pouvant être administré à l'horizon de la vie entière des patients).

En particulier, les taux d'arrêt de traitements et de survenue d'EI à long terme pourraient être différents de ce qui est modélisé. Les éléments de validation proposés par l'industriel concernent l'indication CAPS pour laquelle les patients sont traités à une posologie inférieure à celle des indications évaluées.

Enfin, les gains attendus du produit pouvant impacter à la fois la qualité de vie et la durée de vie des patients atteints d'une FRH portent sur l'impact supposé du produit sur les complications à long terme de la maladie. Il est à noter que cet impact à long terme ne peut en l'état être corroboré et que la modélisation de ces complications sur la base de probabilité de transition constante dans le temps est sans doute favorable au produit évalué. La transposabilité de la réduction d'AAA et d'IRCT chez les patients traités à long terme n'est pas garantie.

6. Annexe 4 - Tableau de synthèse de l'analyse critique – analyse d'impact budgétaire.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Objectif		
L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie obligatoire de l'introduction du canakinumab dans le panier de soins remboursables pour la prise en charge des FRH de type FMF-rc, MKD et TRAPS, en pratique clinique française.	Conforme	Pas de réserve
Perspective		
Assurance maladie obligatoire.	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel		
3 ans à partir de la date d'approbation pour le remboursement de l'extension d'indication revendiquée	Conforme	Pas de réserve
Population cible		
Sources : données épidémiologiques issues de la littérature, appliquées aux données démographiques françaises et validées/ajustées sur avis d'experts (n=2). FMF-rc <u>Prévalence</u> : entre 150 et 500 personnes. 325 considéré en analyse de référence. <u>Incidence</u> : 10 nouveaux patients par an. MKD <u>Prévalence</u> : 50 à 100 personnes. 75 considéré en analyse de référence. <u>Incidence</u> : 5 nouveaux patients par an (26 littérature, ajusté sur avis d'expert). TRAPS <u>Prévalence</u> : 65. <u>Incidence</u> : 5 nouveaux patients par an (38 littérature, ajusté sur avis d'expert).	En l'absence de données, l'hypothèse de patients prévalents non diagnostiqués et traités (par des traitements de fond) progressivement sur les 3 ans est acceptable. Cependant : → La répartition progressive des patients prévalents traités sur les 3 années de la modélisation n'est pas suffisamment explicitée. → La distinction entre traitements de fond et traitements de la crise n'est pas claire, en particulier en ce qui concerne les soins de supports qui peuvent correspondre à ces deux catégories d'après les informations transmises par l'industriel. Dès lors, ces derniers pourraient s'appliquer à l'ensemble des patients, y compris non diagnostiqués.	Réserve mineure (population FMF-rc potentiellement plus large en vie réelle : caractérisation de la résistance à la colchicine) Réserve mineure (hypothèse d'absence de traitement des patients non diagnostiqués)

Hypothèse (commune aux trois indications) : du fait du caractère rare et méconnu de la pathologie, tous les patients prévalents ne sont pas diagnostiqués ni traités. L'arrivée du canakinumab doit sensibiliser les praticiens au dépistage. Cela se traduit par la modélisation d'une arrivée progressive dans le parcours de soins de l'ensemble des patients prévalents sur les 3 ans dans le scénario avec canakinumab. Les populations cibles ne sont pas équivalentes entre le scénario avec et sans canakinumab disponible.

Il est noté que le choix de ne pas considérer les soins de supports pour les patients non diagnostiqués est conservateur en ce qui concerne le montant de l'impact budgétaire calculé mais pas pour l'estimation du coût total des traitements (qui estime le montant de l'enveloppe pour la prise en charge dans les indications évaluées).

Scénarios comparés

L'AIB compare deux scénarios : avec et sans le canakinumab disponible dans le traitement des FRH.

Les traitements, autres que canakinumab, inclus dans chacun de ces scénarios sont les soins de support.

Répartition des traitements :

Sources : hypothèses de l'industriel (discussions experts et expérience dans le traitement des patients CAPS).

De ■■■% l'année 1 à ■■■% l'année 3 des patients FMF-rc et MKD sont supposés traités par canakinumab, et de ■■■% à ■■■% pour les TRAPS entre l'année 1 à 3.

L'absence de prise en compte des traitements de fond limite la portée de cette AIB.

L'application des parts de marché à toute la population y compris la part des patients prévalent répondant à l'hypothèse de diagnostic progressif n'est pas détaillée et laisse supposer une sous-estimation de la population rejointe eu égard à l'absence de traitement de fond alternatif.

Réserve mineure (traitements pris en compte limitant l'interprétation des résultats)

Réserve mineure (possible sous-estimation des patients traités en l'absence d'alternative)

Coûts pris en compte

Les postes de coûts et la mesure des ressources consommées se fondent sur la méthode retenue dans l'analyse de l'efficience et n'est pas rappelée ici.

Seule la valorisation diffère en cohérence avec les méthodes recommandées dans chacune de ces analyses.

Dans le cadre de l'AIB, les coûts obtenus par le modèle coût-efficacité (dans une perspective AMO – sans actualisation) sont extraits par année et pour chaque stratégie thérapeutique. Ils sont ensuite appliqués aux différentes cohortes du modèle d'impact budgétaire, en considérant l'année d'intégration des patients dans l'analyse.

De ce fait, les hypothèses simplificatrices émises dans le modèle d'impact budgétaire incluent celles de l'analyse d'efficience.

Les coûts liés aux aidants ne sont pas pris en compte (pas à la charge de l'AMO), de même que les restes à charge.

En l'absence de données disponibles concernant la proportion de patients FRH en ALD, une proportion de 100% des patients en ALD a été retenue.

Cf. « estimation des coûts » de l'analyse de l'efficience.

L'analyse est menée à court terme (3 ans) pour refléter l'impact de l'introduction du canakinumab et ne devrait pas prendre en compte les coûts évités liés aux complications à long terme de la maladie (pas cohérent avec l'histoire de la maladie et l'effet traitement à court terme).

Réserve mineure (prise en compte des coûts liés aux complications de long terme).

Analyses de sensibilité

Les paramètres faisant l'objet d'une analyse de sensibilité déterministe univariée sont :

- la taille de la population cible (prévalence et incidence estimée pour

Les coûts estimés au moyen du modèle coût-efficacité sont incertains (estimation des fréquences via avis d'experts, répartition des postes de coûts moyen estimé via le modèle

Réserve mineure (non actualisation des analyses de

- chacune des 3 indications ; bornes hautes et basses des estimations) ;
- les parts de marché (+ ou – 10%) ;
- la proportion de patients FMF résistants à la colchicine ;
- le niveau de prix revendiqué pour le canakinumab (-30%, -40% et -50%) ;
- la variation du taux de réponse au canakinumab ;
- la proportion de résolution de la crise initiale.

d'efficience dépendant des probabilités de transition et donc soumis à l'incertitude sur les données cliniques et les hypothèses de modélisation) et auraient dû être testées en analyse déterministe.

Des analyses de sensibilités ont été réalisées suite à l'échange technique, mais n'ont pas été actualisées par rapport à la version de l'AIB présentée.

sensibilité)

Résultats

AIB population totale

	Année 1	Année 2	Année 3	Total cumulé
Monde sans Canakinumab (€)				
Monde avec Canakinumab (€)				
Impact budgétaire (€)				

AIB population FMF-rc

	Année 1	Année 2	Année 3	Total cumulé
Monde sans Canakinumab (€)				
Monde avec Canakinumab (€)				
Impact budgétaire (€)				

AIB population MKD

	Année 1	Année 2	Année 3	Total cumulé
Monde sans Canakinumab (€)				
Monde avec Canakinumab (€)				
Impact budgétaire (€)				

AIB population TRAPS

	Année 1	Année 2	Année 3	Total cumulé
Monde sans Canakinumab				
Monde avec Canakinumab (€)				
Impact budgétaire				

FMF-rc	AIB année 2
Bornes des estimations population cible	-/+51%
+/-20% incidence (prévalence)	+/-18% (1%)
Parts de marché (+/-10 pts)	+/-23%
Prix -50%	-50%

MKD	AIB année 2
Bornes des estimations population cible	-/+30%
+/-20% incidence (prévalence)	+/-18% (2%)
Parts de marché (+/-10 pts)	+/-18%
Prix -50%	-50%

TRAPS	AIB année 2
+/-20% incidence (prévalence)	+/-17% (3%)
Parts de marché (+/-10 pts)	+/-22%
Prix -50%	-50%

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

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

Dans le cas présent, les 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-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

7.1 Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance maladie obligatoire de l'introduction du canakinumab dans le panier de soins remboursables pour la prise en charge des FRH de type FMF-rc, MKD et TRAPS, en pratique clinique française.

Analyse HAS

L'objectif est correctement formulé et correspond à ce qui est attendu dans une analyse d'impact budgétaire.

7.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

7.2.1 Perspective et horizon temporel

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

L'horizon temporel retenu est de 3 ans, en supposant que l'année 1 débute à partir de la date d'approbation du remboursement de canakinumab dans l'extension d'indication demandée.

Analyse HAS

La perspective est conforme.
Le choix d'un horizon temporel à 3 ans est acceptable.

7.2.2 Population d'analyse et population cible

Population d'analyse de l'AIB

La population d'analyse est définie sur l'ensemble des patients atteints d'une des trois formes de FRH concernées par la demande d'extension d'indication : FMF-rc, MKD et TRAPS.

Dans l'indication FMF, les patients considérés comme non résistants à la colchicine ne sont pas intégrés à l'analyse d'impact budgétaire car ils sont supposés ne pas être impactés par la mise à disposition du canakinumab.

Population simulée

Les caractéristiques des patients simulés dans l'AIB sont identiques à celles des patients de l'analyse de l'efficience.

Population cible

La population cible totale regroupant les trois formes de FRH faisant l'objet de la demande d'extension d'indication est estimée par l'industriel à 465 patients prévalents auxquels s'ajoute 20 patients incidents chaque année.

FMF-rc

Entre 5 000 et 10 000 personnes en France pourrait être atteintes d'une FMF dont 3 à 5% de patients résistants à la colchicine². Ainsi, il est estimé qu'entre 150 et 500 patients prévalents sont éligibles à un traitement par canakinumab. L'industriel retient une population cible de 325 patients prévalents et 10 nouveaux patients sont diagnostiqués annuellement (incidence de la maladie).

MKD

Il est estimé qu'entre 50 et 100 patients prévalents³ sont éligibles à un traitement par canakinumab. L'industriel retient une population cible de 75 patients prévalents et 5 nouveaux patients sont diagnostiqués annuellement (hypothèse + avis d'experts sur l'incidence de la maladie).

TRAPS

Il est estimé à 1/1 000 000 personnes atteintes d'un syndrome TRAPS⁴ et éligibles à un traitement par canakinumab. L'industriel retient une population cible de 65 patients prévalents et 5 nouveaux patients sont diagnostiqués annuellement (incidence de la maladie).

Hypothèse (commune aux trois indications)

Du fait du caractère rare et méconnu de la pathologie, une partie des patients prévalents est considérée comme non diagnostiquée ni traitée dans la situation actuelle.

Selon l'industriel, l'arrivée du canakinumab doit sensibiliser les praticiens au dépistage et à la pathologie. Cela se traduit par la modélisation d'une arrivée progressive dans le parcours de soins de l'ensemble des patients prévalents sur les 3 ans **uniquement** dans le scénario avec canakinumab.

Ainsi, avec l'introduction du canakinumab, il est considéré que les patients prévalents pourront être traités progressivement pour leur pathologie que ce soit par canakinumab ou non :

- Pour la population FMF-RC ■■■% des patients prévalents la 1^{ère} année puis ■■■% les suivantes ;
- Pour la population MKD ■■■% des patients prévalents chaque année ;
- Pour la population TRAPS ■■■% les 2^{ères} années puis ■■■%.

² Selon le centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant Fièvre méditerranéenne familiale. Février 2013.

³ HAS. Protocol national de diagnostic et de soins. Déficit en mévalonate kinase (MKD). Juillet 2015.

⁴ Project E. <http://printo.it/eurofever/index.asp>. Accessed April2, 2012.

Tableau 47 : Synthèse des calculs des populations cible (Source : HAS à partir du rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

de l'industrie, septembre 2017).										
Population	FMF-rc			MKD			TRAPS			Sources
Années	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
Prévalence	325			75			65			Littérature
Incidence	-	10	10	-	5	5	-	5	5	Hypothèse et avis d'experts
Scénario avec canakinumab disponible	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Hypothèse de population diagnostiquée et de d'accès au traitement
Total	■			■			■			
Scénario sans canakinumab disponible	■	■	■	■	■	■	■	■	■	Hypothèse de population non diagnostiquée et non traitée
Total	■			■			■			

Analyse HAS

Les sources de données et la méthode d'estimation de la totalité de la population prévalente et incidente sont présentées.

L'estimation de la population cible repose sur des données et estimations larges ainsi que des hypothèses à confirmer en vie réelle. En particulier, l'estimation de la proportion de patients FMF résistant à la colchicine qui sera traitée en vie réelle et les populations incidentes.

La distinction entre traitements de fond et traitements de la crise n'est pas claire, en particulier en ce qui concerne les soins de supports qui peuvent correspondre à ces deux catégories. Dès lors, ces derniers pourraient s'appliquer à l'ensemble des patients, y compris ceux supposés non diagnostiqués. L'hypothèse de patients prévalents non diagnostiqués et non traités est alors discutable.

La répartition des patients prévalents qui seront traités sur les 3 années de l'analyse n'est pas présentée et non suffisamment explicitée.

Le choix de ne pas considérer les soins de supports pour les patients non diagnostiqués est conservateur en ce qui concerne le montant de l'impact budgétaire calculé (puisque le coût des soins de supports est potentiellement sous-estimé). Mais concernant l'estimation du coût total des traitements, c'est à dire le montant de l'enveloppe budgétaire pour la prise en charge dans les indications évaluées, les coûts totaux présentés (par scénarios comparés) sont potentiellement sous-estimé.

7.2.3 Scénarios comparés

L'AIB compare deux scénarios : un mode sans canakinumab *versus* un monde avec canakinumab.

Suite à l'échange technique l'industriel a choisi de ne pas inclure l'anakinra dans les traitements de fonds au motif de l'absence de données disponibles : pas de données dans les indications TRAPS et MKD, dans une population non comparable dans l'indication FMF-rc.

Les traitements retenus dans l'analyse d'impact budgétaire, quelle que soit l'indication, sont :

- les soins de supports, quel que soit le scénario comparé. Ces derniers sont définis comme pour l'analyse de l'efficacité (ibuprofène, paracétamol, prednisone/prednisolone ± colchicine chez les FMF-rc).
- le canakinumab, uniquement dans le monde avec canakinumab disponible.

Analyse HAS

Toutes les options thérapeutiques proposées en France hors AMM ne sont pas prises en compte.

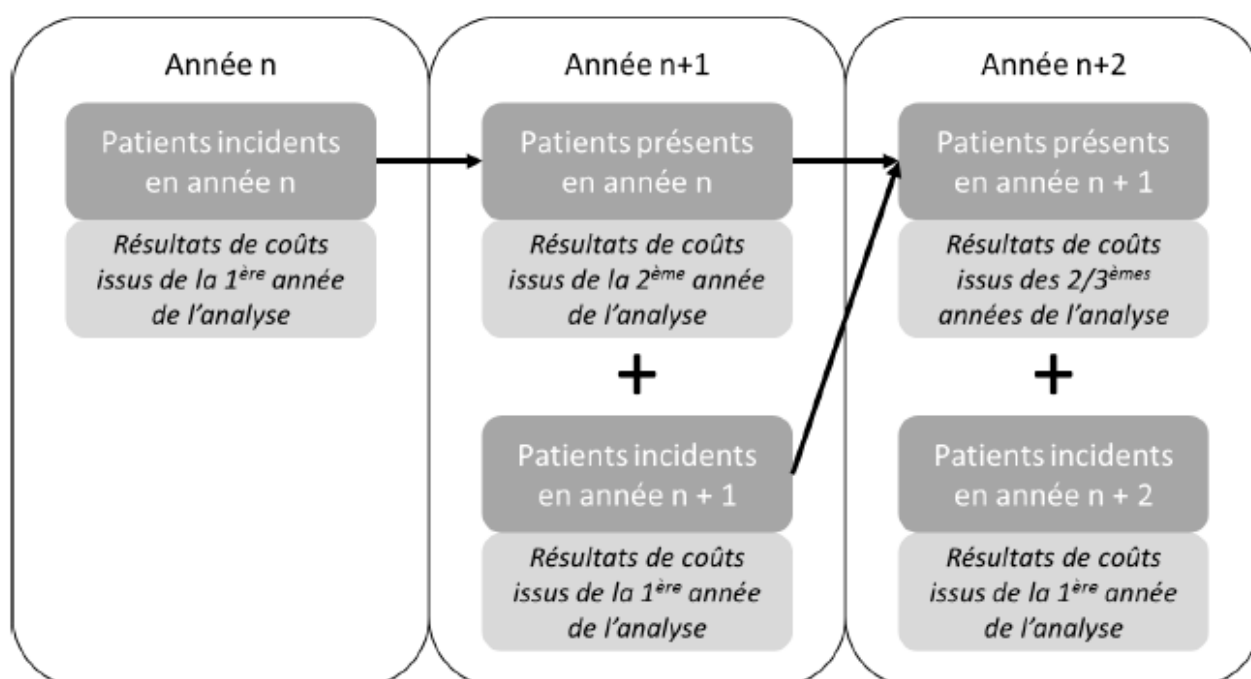
Le choix de retirer l'anakinra de toute analyse, y compris exploratoire, suite à l'échange technique n'est pas suffisamment justifié pour l'AIB et est contraire aux demandes de la HAS formulées lors de l'échange technique.

Par ailleurs, les critiques émises sur la définition des soins de supports dans le cadre de l'analyse de l'efficacité ne sont pas rappelées mais s'appliquent également ici. Il est à noter que l'absence de prise en compte de l'ensemble des traitements de fond limite également la portée de l'AIB.

7.2.4 Méthode et hypothèses

Le modèle d'AIB repose sur une approche de cohortes incidentes : pour chaque patient entrant dans le modèle, en fonction des parts de marché retenues pour les différentes options thérapeutiques disponibles, sont appliqués les coûts issus du modèle coût-efficacité attendu chaque année.

Figure 12 : Prise en compte des coûts dans l'AIB Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).



L'analyse d'impact budgétaire proposée est fondée sur l'estimation de la réponse au traitement, des doses reçues et des coûts du modèle médico-économique et repose sur les hypothèses et les données d'entrée du modèle.

Analyse HAS

Les réserves énoncées dans le cadre de l'analyse de l'efficacité concernant les hypothèses, par exemple concernant la prise en compte des complications de la maladie, s'appliquent à l'analyse d'impact budgétaire.

7.2.5 Parts de marché

Dans le scénario sans canakinumab, tous les patients diagnostiqués sont traités par les soins de supports.

Dans le scénario avec canakinumab, les parts de marché sont estimées à partir d'hypothèses de l'industriel, sur la base de discussion avec les experts et de l'expérience dans l'indication CAPS.

L'industriel précise qu'il n'est pas attendu de changement majeur concernant la population traitée par traitement de support.

Tableau 48 : Parts de marché dans le scénario avec canakinumab disponible (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	Stratégie	Année 1	Année 2	Année 3
FMF-rc	Traitement de support	■	■	■
	Canakinumab	■	■	■
MKD	Traitement de support	■	■	■
	Canakinumab	■	■	■
TRAPS	Traitement de support	■	■	■
	Canakinumab	■	■	■

7.2.1 Populations rejointes simulées par le modèle

A partir des 1) estimations de la population cible (Tableau 47) atteinte et diagnostiquée d'un des trois types de FRH correspondant à la demande d'extension d'indication et 2) des parts de marché adoptées par l'industriel (Tableau 48), la population rejointe par le canakinumab est présentée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 49 : population rejointe : patients initiant un traitement par canakinumab (Source : HAS à partir du modèle Excel de l'industriel, septembre 2017).

	Année 1	Année 2	Année 3	Total (% population cible)	Population cible
FMF-rc	■	■	■	■ (■%)	345
MKD	■	■	■	■ (■%)	85
TRAPS	■	■	■	■ (■%)	75
Total	■	■	■	■ (■%)	505

Analyse HAS

La construction des projections de part de marché n'est pas détaillée. Les estimations peuvent sembler faibles au regard de l'absence d'alternative actuellement disponible : selon les projections présentées seuls ■% des patients seraient traités à 3 ans.

7.3 Mesure et valorisation des coûts

Méthode

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts d'acquisition et d'administration des traitements, aux coûts de consultation, de suivi, événements indésirables et de décès.

Afin de prendre en compte le changement de perspective par rapport à l'analyse médico-économique, l'industriel note que seuls les patients en ALD seront pris en charge à 100% concernant les coûts d'acquisition et d'administration des traitements ainsi que les coûts de suivi. L'hypothèse est faite que 100% des patients sont en ALD.

Les coûts estimés à partir de l'ENC dans l'analyse coût-efficacité ont été revu de façon à prendre seulement en compte les tarifs GHM de 2016. Cela concerne l'estimation des coûts de décès et des événements indésirables.

Les coûts des aidants ne sont pas pris en compte.

Tableau 50 : Coûts issus du modèle coût-efficacité introduits dans l'AIB Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

FMF-rc		
	Canakinumab	Soins de support
Année 1		
Coût des soins de support associés au canakinumab	43 €	-
Coûts d'acquisition	137 076 €	211 €
Administration	91 €	-
Monitoring	468 €	484 €
Prise en charge des crises	92 €	295 €
Evènements indésirables	93 €	-
Amylose	313 €	313 €
IRCT	128 €	128 €
Décès	14 €	14 €
Total	137 865 €	1 446 €
Année 2		
Coût des soins de support associés au canakinumab	63 €	-
Coûts d'acquisition	119 464 €	212 €
Administration	73 €	-
Monitoring	374 €	383 €
Prise en charge des crises	91 €	288 €
Evènements indésirables	82 €	-
Amylose	10 €	740 €
IRCT	13 €	645 €
Décès	3 €	45 €
Total	120 173 €	2 312 €
Année 3		
Coût des soins de support associés au canakinumab	64 €	-
Coûts d'acquisition	119 256 €	212 €
Administration	73 €	- €
Monitoring	373 €	380 €
Prise en charge des crises	93 €	285 €
Evènements indésirables	81 €	- €
Amylose	29 €	1 144 €
IRCT	43 €	1 418 €
Décès	5 €	78 €
Total	120 017 €	3 517 €

MKD		
	Canakinumab	Soins de support
Année 1		
Coût des soins de support associés au canakinumab	50 €	-
Coûts d'acquisition	141 796 €	167 €
Administration	83 €	-
Monitoring	467 €	471 €
Prise en charge des crises	206 €	448 €
Evènements indésirables	78 €	-
Amylose	2 €	245 €
IRCT	2 €	103 €
Décès	-	11 €
Total	142 685 €	1 445 €
Année 2		
Coût des soins de support associés au canakinumab	75 €	-
Coûts d'acquisition	115 567 €	170 €
Administration	63 €	-
Monitoring	361 €	365 €
Prise en charge des crises	187 €	401 €
Evènements indésirables	63 €	-
Amylose	13 €	584 €
IRCT	20 €	519 €
Décès	2 €	34 €
Total	116 350 €	2 073 €
Année 3		
Coût des soins de support associés au canakinumab	78 €	-
Coûts d'acquisition	114 754 €	173 €
Administration	63 €	-
Monitoring	360 €	362 €
Prise en charge des crises	189 €	398 €
Evènements indésirables	62 €	-
Amylose	38 €	911 €
IRCT	63 €	1 148 €
Décès	3 €	61 €
Total	115 611 €	3 053 €

TRAPS		
	Canakinumab	Soins de support
Année 1		
Coût des soins de support associés au canakinumab	47 €	-
Coûts d'acquisition	164 486 €	250 €
Administration	89 €	-
Monitoring	473 €	483 €
Prise en charge des crises	170 €	568 €
Evènements indésirables	94 €	-
Amylose	1 €	263 €
IRCT	1 €	109 €
Décès	2 €	13 €
Total	165 363 €	1 686 €
Année 2		
Coût des soins de support associés au canakinumab	70 €	-
Coûts d'acquisition	147 311 €	251 €
Administration	74 €	-
Monitoring	369 €	382 €
Prise en charge des crises	166 €	542 €
Evènements indésirables	84 €	-
Amylose	10 €	624 €
IRCT	13 €	550 €
Décès	5 €	41 €
Total	148 102 €	2 389 €
Année 3		
Coût des soins de support associés au canakinumab	73 €	-
Coûts d'acquisition	146 198 €	253 €
Administration	73 €	-
Monitoring	369 €	379 €
Prise en charge des crises	170 €	538 €
Evènements indésirables	83 €	-
Amylose	28 €	969 €
IRCT	41 €	1 213 €
Décès	10 €	71 €
Total	147 044 €	3 424 €

Analyse HAS

La prise en compte de coûts liés à l'amylose AA et à l'IRCT, coûts réduits pour le canakinumab par rapport aux soins de supports seuls, pose question du fait de l'horizon temporel de l'AIB. Cette analyse est menée à court terme (3 ans) pour refléter l'impact de l'introduction du canakinumab. Cela ne semble pas cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie et l'effet du traitement attendu à court terme.

Tels que modélisés par l'industriel, ces coûts évités sont estimés à environ ████████ € sur 3 ans toutes indications confondues (soit ██████ % de l'impact budgétaire), ils ne devraient pas être pris en compte.

7.4 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Il est attendu que l'introduction de canakinumab se traduise principalement par une augmentation des dépenses liée aux coûts d'acquisition du canakinumab et dans une moindre mesure pourrait survenir à long terme une diminution des coûts liés à l'IRCT.

7.4.1 Sur la population totale

L'introduction de canakinumab se solde par un surcoût d'environ ████████ cumulés sur ██████ ans dont 99% sont liés aux coûts du canakinumab. Les postes d'économies concernent les complications à long terme de la maladie (amylose AA, IRCT et décès) et sont très incertains. Même en acceptant l'hypothèse d'une réduction dès l'introduction du produit, ces postes d'économies ne représenteraient que ██████ % du surcoût total lié à l'introduction du canakinumab.

Tableau 51 : Résultats de l'analyse budgétaire concernant la demande d'extension (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	Monde sans canakinumab	Monde avec canakinumab	Impact budgétaire
Coûts d'acquisition			
Administration			
Monitoring			
Prise en charge des crises			
Evènements indésirables			
Amylose			
Dialyse			
Décès			
Total			

7.4.2 Dans les différentes indications

Dans la population FMF-rc, l'introduction de canakinumab représente un surcoût de ■■■■■€ d'acquisition des traitements et d'environ 27K€ de prise en charge des EI sur trois ans, partiellement compensé par une réduction du coût des complications à long terme. L'impact budgétaire total de l'arrivée de canakinumab dans la population FMF-rc est d'environ ■■■■■€ cumulés sur 3 ans.

Tableau 52 : Résultats de l'analyse budgétaire FMF-rc (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	Monde sans canakinumab	Monde avec canakinumab	Impact budgétaire
Coûts d'acquisition			
Administration			
Monitoring			
Prise en charge des crises			
Evènements indésirables			
Amylose			
Dialyse			
Décès			
Total			

Dans la population MKD, l'introduction de canakinumab représente un surcoût d'environ ■■■■■€ d'acquisition des traitements et de 6 605€ de prise en charge des EI sur trois ans, partiellement compensé par une réduction du coût des complications à long terme. L'impact budgétaire total de l'arrivée de canakinumab dans la population MKD est d'environ ■■■■■€ cumulés sur 3 ans.

Tableau 53 : Résultats de l'analyse budgétaire MKD (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	Monde sans canakinumab	Monde avec canakinumab	Impact budgétaire
Coûts d'acquisition			
Administration			
Monitoring			
Prise en charge des crises			
Evènements indésirables			
Amylose			
Dialyse			
Décès			
Total			

Dans la population TRAPS, l'introduction de canakinumab représente un surcoût d'environ ■■■■■€ d'acquisition des traitements et d'environ 9 000€ de prise en charge des EI sur trois ans, partiellement compensé par une réduction du coût des complications à long terme. L'impact budgétaire total de l'arrivée de canakinumab dans la population TRAPS est d'environ ■■■■■€ cumulés sur 3 ans.

Tableau 54 : Résultats de l'analyse budgétaire TRAPS (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	Monde sans canakinumab	Monde avec canakinumab	Impact budgétaire
Coûts d'acquisition			
Administration			
Monitoring			
Prise en charge des crises			
Evènements indésirables			
Amylose			
Dialyse			
Décès			
Total			

Tableau 55 : répartition annuelle de l'impact budgétaire selon les indications (Source : HAS à partir du rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
FMF-rc				
MKD				
TRAPS				
Total				

Analyse HAS

Les résultats de l'AIB sont correctement présentés.

Les coûts d'acquisition des traitements sont la principale source de dépenses et sont faiblement compensés par les autres postes de dépenses.

Les sources d'économies à 3 ans sont probablement surestimées considérant les hypothèses d'estimation de survenue des complications de la maladie dans le modèle (amylose, IRCT et décès).

Les résultats doivent être interprétés avec précaution considérant les hypothèses retenues sur la population éligible à un traitement (moindre que la population d'analyse globale) et sur la population rejointe (impliquant les hypothèses parts de marché et les hypothèses sur les patients diagnostiqués et progressivement traités).

L'absence de prise en compte de l'ensemble des traitements de fond limite également la portée des résultats de l'AIB.

7.5 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Des analyses de sensibilité sont réalisées sur 4 sources d'incertitude : le prix du canakinumab, la taille de la population cible, les parts de marché et la dose de canakinumab administrée. De la même façon que pour l'analyse de l'efficience une analyse en scénario a été conduite en tenant compte de la possibilité de réduction de dose à 16 semaines.

Tableau 56 : Synthèse des analyses de sensibilité (Source : HAS à partir du rapport technique de l'industriel, septembre 2017).

Taille de la population cible				Variation	Référence
FMF-rc	Borne haute	150		-50,98%	Cumul sur 3 ans
	Borne basse	500		52,46%	
MKD	Borne haute	50		-29,95%	Cumul sur 3 ans
	Borne basse	100		29,95%	
TRAPS	Non évalué				
Incidence					
FMF-rc	-20%			-1,36%	Année 3
	+20%			1,36%	
MKD	-20%			-2,12%	Année 2
	+20%			2,11%	
TRAPS	-20%		-2,91%	Année 3	
	+20%		2,91%		
Prévalence					
FMF-rc	-20%			-18,64%	Année 3
	+20%			18,64%	
MKD	-20%			-17,88%	Année 2
	+20%			17,88%	
TRAPS	-20%		-17,09%	Année 3	
	+20%		17,09%		
Parts de marché [année 1 ; année 2 ; année 3]					
FMF-rc				-22,07%	Cumul 3 ans
				22,29%	
MKD				-17,47%	Cumul 3 ans
				17,47%	
TRAPS			-20,82%	Cumul 3 ans	
			20,82%		
Possibilité de réduction de dose à 16 semaines				-27,15%	Total cumulé 3 ans

Analyse HAS

Les analyses de sensibilité demandées lors de l'échange technique ont été réalisées sur la version antérieure de l'analyse d'impact budgétaire et n'ont pas été actualisées ce qui limite l'exploration de l'incertitude entourant l'analyse finale.

8. Annexe 6 – Echange avec l'industriel

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

Échange technique

Les éléments en gras doivent être traités en priorité.

Suite à l'échange technique, les rapports techniques et fichiers Excel (incluant les nouvelles analyses de référence et sensibilité) sont attendus.

Questions concernant l'analyse coût-résultat

Analyse de référence

Les demandes de modification de l'analyse de référence sont résumées dans le tableau ci-dessous. La prise en compte des modifications peut être à adapter en fonction des réponses apportées aux questions.

AR actuelle	Analyse de référence recommandée	Question
Réduction de dose chez les répondeurs à 16 semaines	Ne pas appliquer : maintien de la posologie recommandée dans le RCP sur l'horizon temporel	Q11)
3 sous-populations par classe d'âge	2 sous-populations : [2-11 ans] et 12 ans et +	Q4)
Modélisation de l'état IRCT comprenant la dialyse et la greffe sans distinction précise	Distinction des suites de l'IRCT selon la dialyse/greffe	Q10)
Hypothèse d'absence de crise pendant la réponse au traitement	Prise en compte des crises observées en cas de réponse au traitement	Q12)
Pas d'application d'une correction de ½ cycle	Application	Q17)
Modélisation des EI selon la classe d'âge	Modélisation des EI sans distinction de la classe d'âge	Q18)
% d'Amylose AA	% à modifier dans la perspective la plus conservatrice au regard des données disponibles	Q0
Estimation de la probabilité de survenue de complication de la maladie (amylose AA et IRCT)	Non constante sur l'horizon temporel	Q0
Facteur multiplicatif d'utilité à partir de la 2 ^e année dans l'état répondeur	Sans facteur multiplicatif	Q25)
Coût des aidants pris en compte	A conserver seulement si la méthode est dûment justifiée	Q29)
Coût décès Amylose AA différent du coût de décès toutes causes	Coût de décès identique quelle que soit la cause de décès	Q31)

Population d'analyse

- 1) Concernant la FMF, il est précisé que seuls les patients résistants à la colchicine sont pris en compte dans la population d'analyse.
 - a. Pourriez-vous clarifier la notion de résistance à la colchicine ? Il semble que la notion de résistance intègre les patients non-observants. Le cas échéant, quels arguments permettent de soutenir qu'ils adhéreront mieux à un traitement par canakinumab ?
 - b. Un traitement associant colchicine et canakinumab est prévu par l'AMM et d'après les données de coûts renseignés plus de 90% des patients de l'essai cluster recevaient également de la colchicine. **Quels arguments permettent de soutenir qu'en vie réelle l'ensemble**

des patients qu'ils soient considérés comme résistant ou non à la colchicine n'auront pas un traitement en association plutôt qu'un traitement unique ?

- 2) Concernant la maladie (toutes les sous-questions ci-dessous sont liées) :
 - a. Comment expliquer les différences observées entre les patients inclus dans l'étude sur anakinra et ceux inclus dans l'étude CLUSTER par rapport aux éléments de connaissance disponibles sur la maladie ?
 - b. Est-ce que des données permettant de documenter la gravité de la maladie sont disponibles notamment dans les registres JIR et EUROFEVER (ex. nombre de crises par an, taux de CRP (mg/l), taux de sérum amyloïde A (mg/l), activité de la maladie évaluée par le score PGA) ? Le cas échéant, il est attendu que ces critères soient documentés et comparés avec ceux correspondant à la population simulée.

La population simulée

- 3) Pouvez-vous préciser comment les caractéristiques de la cohorte correspondant à la population totale ont été définies ?

La répartition des patients pédiatriques/non pédiatriques est-elle prise en compte ? Si oui, cette répartition observée dans CLUSTER est-elle cohérente par rapport à ce qui est attendu en vie réelle.

- 4) Comment justifiez-vous le choix de définir trois sous-populations selon l'âge en analyse complémentaire ? Seules deux sous-populations par classe d'âge sont à présenter : population pédiatrique (<12 ans) et les 12 ans et +.

Il est attendu que seules les sous-populations pertinentes du point de vue de l'évaluation économique soient présentées. L'argument d'un ajustement des doses ne semble concerner que les patients de moins de 12 ans. Les sous populations sont pertinentes lorsque les comparateurs ne sont pas les mêmes selon les sous-populations, ou en cas d'hétérogénéité des résultats ou des coûts liés aux caractéristiques spécifiques de ces sous-populations. La seule différence entre les adultes et 12-17 portent sur le coût des aidants, en lien avec la question (30) cela ne devrait pas conduire à distinguer les deux populations.

- 5) Pouvez-vous clarifier le nombre de sujets masculins inclus et la part que cela représente pour les trois cohortes dans l'étude EUROFEVER ? Il semble y avoir une incohérence dans les données présentées.
- 6) Pouvez-vous clarifier le poids moyen de la population 12-17 ans ? Il est identique à celui de la population pédiatrique dans le tableau 9 p.38.

Comparateurs

- 7) **Quelle est la part d'utilisation des différents traitements disponibles en France à l'heure actuelle pour les trois cohortes considérées ? La distribution des traitements doit être justifiée par rapport aux pratiques.**

Cette question est importante d'une part pour déterminer dans quelle mesure les analyses coût-utilité et coût-efficacité prenant en compte un seul comparateur permet de documenter l'efficience du traitement évalué et d'autre part pour estimer la répartition des parts de marché dans l'analyse d'impact budgétaire. Il est fait référence à des données sur l'étanercept et l'anakinra dans EUROFEVER, ces données peuvent-elles apporter un éclairage sur cette question ?

- 8) Pourriez-vous expliciter le choix d'avoir intégré la colchicine dans les traitements de support pour les patients FMF-rc et exclus d'autres traitements mentionnés dans les PND⁵ (codéine, morphine, tramadol (FMF-rc))?

Cette question est en lien avec celle portant sur la définition de la population d'analyse (Q1) et celle sur les coûts (Q28).

⁵ HAS. Protocol national de diagnostic et de soins. Fièvre méditerranéenne familiale. Février 2013.
HAS. Protocol national de diagnostic et de soins. Déficit en mévalonate kinase (MKD). Juillet 2015.

- 9) **Une analyse complémentaire portant sur les trois cohortes intégrant les comparateurs anakinra et traitements de support est attendue. L'ensemble des résultats de ces analyses ainsi que les analyses de sensibilité associées devront être présentées.** Il est rappelé que dès lors qu'une analyse comporte plus d'un comparateur, les résultats doivent être également présentés en multi-options (courbes multi-options).

Considérant les hypothèses et les données présentées, il ne semble pas y avoir d'effet traitement distinct entre les trois cohortes. Il est attendu une analyse complémentaire appliquant les hypothèses proposées pour réaliser l'AIB dans le cadre de l'analyse de l'efficience.

Etats du modèle :

- 10) **L'état de santé IRTC semble comprendre deux situations différentes ; pouvez-vous justifier que le choix de modélisation des différents traitements de l'IRCT (la greffe et la dialyse) dans un état de santé unique est approprié ?**

Cet état prend en compte les greffés et des dialysés : le coût de la greffe ne devrait s'appliquer qu'une seule fois par patient, les coûts de suivis sont différents de ceux de la dialyse, l'utilité et la mortalité ne sont pas identiques pour les deux populations. La répartition des patients entre greffe et dialyse doit être clairement présentée et justifiée. Il est attendu des précisions permettant d'argumenter que ces éléments sont bien pris en compte avec le choix d'une modélisation d'un état unique. Si ce n'est pas le cas, une correction est attendue.

Effet du traitement :

- 11) **Il est attendu que l'analyse de référence se fonde sur le RCP : la réduction de dose (chez les patients répondeurs à 150 mg toutes les 4 semaines et chez les répondeurs à 300 mg toutes les 4 semaines) devrait donc logiquement être testée seulement en analyse de sensibilité et non appliquée à l'ensemble des patients répondeurs en analyse de référence.**
- 12) **Pourriez-vous justifier le choix de considérer qu'en cas de réponse au traitement par canakinumab les patients n'ont plus aucune crise ?** Il est attendu que les données recueillies dans la population CAPS concernant le nombre de crises à plus long terme soient présentées de façon détaillées si elles sont disponibles. **Selon la réponse proposée à cette question, un ajustement de l'analyse de référence peut être attendu.**

L'essai Cluster porte seulement sur un suivi de 16 semaines, la question se pose de savoir si sur un temps plus long, les patients pourraient avoir de nouvelles crises tout en étant répondeurs au sens où le traitement permet de les atténuer ou d'en diminuer la fréquence ? Les éléments présentés (le choix du critère de résultat dans l'étude portant sur l'anakinra, la distinction entre la notion de traitement de fond et traitement de support ainsi que la présentation du mécanisme d'action) ne semblent pas conforter l'hypothèse selon laquelle le traitement agit de façon totale ou nulle. L'arrêt lié à la perte de réponse dans l'étude ENVOL n'est pas clairement défini. En l'absence d'arguments solides, Le choix de considérer que les patients sont répondeurs à 100% ou à 0% devraient faire, à minima, l'objet d'analyse de sensibilité. Par ex. : simulation d'un % de patients répondeurs avec des crises (% de celles observées à l'inclusion) tout en maintenant le traitement et avec ajout des traitements de la crise dépendant de leur fréquence et durée.

- 13) **Quels arguments permettent-ils de soutenir l'hypothèse selon laquelle la probabilité de perte de réponse aux traitements de support est identique à la perte de réponse par canakinumab ?** Sauf argument contraire, dans une perspective conservatrice, il est attendu que cette hypothèse soit testée en analyse de sensibilité.
- 14) **Pouvez-vous clarifier l'estimation de la perte de réponse observée dans ENVOL (perte annuelle ou observée à 5 ans environ) et justifier la cohérence entre cette estimation (4,4%) et les arrêts de traitement modélisés ?**

Il est attendu qu'il y ait 4,4% de patients arrêtant leur traitement à l'issue de chaque cycle en référence aux données disponibles, pouvez-vous confirmer que les choix de modélisation permettent d'y arriver sur l'ensemble des répondeurs quelle que soit la dose reçue.

- 15) **Quelle est la fréquence des crises et donc le nombre de jours par an de crises retenues dans les différentes cohortes et dans les différents états de santé ?** Ces éléments doivent être cohérents lorsqu'ils sont introduits pour le calcul des gains de santé et des coûts. Un tableau récapitulatif est attendu.

Dimension temporelle :

- 16) **Considérant les données disponibles sur l'effet traitement dans le temps, des analyses devraient être testées sur :**
- un horizon temporel à 16 semaines
 - un horizon temporel à 5 ans
 - l'horizon temporel vie entière, des scénarios avec des probabilités de perte d'efficacité (et donc d'arrêt de traitement pour ce motif) croissant dans le temps.

- 17) Le choix d'un cycle annuel semble justifié au regard du peu de données ; cependant, comme cela est bien mentionné dans le rapport, il est probable que les changements d'états interviennent dans des délais plus courts. Sauf justification contraire, une correction d'un demi-cycle est attendue pour prendre en compte cette incertitude.

Evénements indésirables (EI) et décès:

- 18) **La fréquence des EI devrait être estimée pour la population totale pour chacune des trois cohortes et non par classe d'âge.**

Considérant les faibles effectifs, le choix d'estimer des fréquences des EI par classe d'âge pourrait accroître davantage l'incertitude et pose question quant à leur modélisation. Par exemple, dans le modèle Excel, les infections sont présentées selon la tranche d'âge, la fréquence des abcès varie donc de 0% à 20% selon l'âge de la population considérée.

- 19) **Pouvez-vous confirmer que seules les infections (modélisées) sont des EI graves ?**

Il est indiqué « tous les EIG suspectés être liés au canakinumab lui sont imputable » (p48). La façon dont sont distingués les EIG imputables ou non n'est pas détaillée. Une approche conservatrice reviendrait à imputer tous les EIG au traitement (hors justification explicite). Il est attendu que soit précisé les EI graves écartés parce que considérés comme non imputables.

- 20) L'augmentation de la dose en cas de non réponse a-t-elle un impact sur la survenue des EI (discuter le choix de modélisation par rapport à ce qui est attendu en vie réelle) ?

- 21) Concernant les EI de sévérité faible ou modéré :
- Quelles sont les données de fréquence disponibles ?
 - Pouvez-vous davantage justifier que leur impact est déjà pris en compte dans le suivi des patients ? Au regard des informations données à ce jour dans le rapport, une analyse de sensibilité intégrant une visite supplémentaire en cas d'EI d'intensité faible ou modéré est attendue.

- 22) Concernant la survenue d'une complication de la maladie :

- a. **Quelles données permettent de corroborer le choix de l'hypothèse selon laquelle 25% des patients font une Amylose AA ?**

Ce pourcentage semble élevé par rapport aux données mentionnées à d'autres endroits dans le rapport et notamment lorsque la maladie est présentée avec des taux mentionnés allant de 5 à 20% (p.17). Un % plus conservateur doit être retenu en analyse de référence et il est attendu que cette hypothèse soit testée en analyse de sensibilité.

- b. **Pouvez-vous proposer en analyse de référence une manière plus adéquate de prendre en compte les complications de long terme de la maladie (AA et IRCT) ?**

Sauf argument contraire, il semble qu'estimer une probabilité annuelle constante de survenue d'une Amylose AA et d'une IRCT génère un biais dans l'analyse. Ces pathologies sont censées se développer à long terme, il serait logiquement attendu que la probabilité de survenue soit faible au début de la maladie puis augmente progressivement avec l'âge.

- c. Pouvez-vous justifier de la représentativité de l'étude de Lachmann⁶ avec la population d'analyse ?
- d. Pouvez-vous expliciter davantage la façon dont l'estimation de la probabilité de décès annuelle liée à une Amylose AA a été obtenue à partir des données de l'étude de Lachmann ? Comment a été estimé le risque relatif de décès avec une amylose AA versus IRCT ?
- e. En appliquant les mêmes probabilités de survenu d'une Amylose AA aux trois cohortes l'hypothèse sous-jacente est faite que la probabilité de développer une AAA est indépendante de la forme de FRH. Est-ce que cela est soutenable compte tenu des différences cliniques observées entre ces formes, notamment en termes de nombre de crises ? Il est attendu que ce point soit discuté et si pertinent que des analyses de sensibilité soient proposées.

23) Pouvez-vous expliciter la façon dont les tables de l'INED ont été utilisées pour estimer la probabilité de décès toutes causes ?

24) Quelle est l'estimation du risque de développer une Amylose AA ? Deux données sont présentées : 0,08 p. 45 à 0,04 (4%) dans le tableau p. 46.

Utilités :

25) Considérant l'incertitude autour de l'estimation de l'utilité associée aux états de santé répondeurs/non répondeurs :

- a. Concernant l'analyse proposée :

i. Sur quelle base est mesurée l'utilité introduite dans le modèle ?

Les résultats de l'essai CLUSTER, présentés comme incohérents, semblent être ceux des répondeurs vs non répondeurs dans la discussion ; mais dans le tableau 14 (p. 54) les résultats présentés portent sur les bras canakinumab vs placebo. Dans le tableau 16 (p.56), il semble que l'utilité des répondeurs à 16 semaines est estimée sur la base de l'ensemble de la population de l'essai incluant les non répondeurs. Le cas échéant, l'utilité à 16 semaines ne peut pas être assimilée à l'utilité des répondeurs. Dans la mesure où l'utilité est estimée sur les deux bras avec des échantillons faibles et une durée courte, la désutilité associée aux EI ne peut pas être mesurée spécifiquement pour le produit évalué.

ii. le facteur multiplicatif ne devrait pas être appliqué.

Les sources d'incertitude sont déjà très importantes, l'estimation des utilités à partir de différentes sources portant sur des études réalisées dans différents pays, utilisant diverses méthodes et s'appuyant sur plusieurs algorithmes de transformation est susceptible d'accroître encore davantage l'incertitude. Les choix les plus conservateurs sont à privilégier en analyse de référence.

- iii. Les valeurs d'utilité présentées dans le tableau 19 p.59 ne sont pas celles qui sont retrouvées dans le tableau p.81. Pourriez-vous expliquer ce point ?

26) **A titre exploratoire, une analyse fondée sur une autre méthode est attendue telle que proposée p. 57 en utilisant de préférence une seule source telle que le catalogue des désutilités proposé par Sullivan et al. en 2006⁷.** Conformément au point précédemment évoqué, il n'est pas attendu d'ajustement sur l'anxiété.

27) Concernant l'utilité associée à l'état IRCT :

- a. **En lien avec la question 10), l'utilité de la greffe doit être prise en compte.**
- b. Pouvez-vous justifier le choix de retenir l'étude de Lee et al.⁸ pour documenter l'utilité associée à la dialyse ?
- c. Quelles étaient les autres sources possibles, les valeurs d'utilité identifiées ?

⁶ Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. The New England journal of medicine. 2007;356(23):2361-2371.

⁷ Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D index scores for chronic conditions in the United States. Med Decis Making. 2006;26(4):410-20.

⁸ Lee A MC, Conway P et Currie C. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. Current Medical Research and Opinion. 2005;21(11):1777-1783.

- d. Les valeurs semblent basses par rapport à la littérature sur le sujet, il est attendu que des analyses de sensibilité soient produites si d'autres sources sont disponibles.

Coûts :

- 28) Pouvez-vous confirmer que les 91,4% de patients FMF-rc recevant de la colchicine sont appliqués tout au long de l'horizon temporel ? Dans le modèle, le pourcentage est présenté comme associé aux 16 premières semaines.

29) Le choix d'intégrer le coût des aidants en analyse de référence est acceptable sous conditions d'explicitation et de justification de la méthode de valorisation et des hypothèses sous-jacentes :

- Le choix de la méthode doit être cohérents avec les pratiques dans la littérature médico-économique (des références sont attendus) ;
- Des précisions sur l'allocation retenue pour valoriser le coût sont attendus (tarifs modalité d'obtention, durée),
- Les modalités d'arrêt de travail modélisées et leur cohérence avec les pratiques doivent être discutées (ARTT, autorisation d'absence, congés annuel ou sans solde...) ;
- Le positionnement des aidants tels que définis dans l'analyse de référence par rapport à l'aide informelle et à la perspective adoptée.

Sauf erreur de notre part, il ne nous semble pas qu'un dispositif soit mis en place de façon globale pour l'aide aux familles d'enfants malades. La valorisation du coût des aidants est donc problématique. En l'absence de justifications solides de la méthode retenue et de validation de ce choix, le coût des aidants devra être documenté dans une analyse complémentaire (en scénario).

30) En lien avec la question précédente et la question 4), le coût des aidants doit s'appliquer seulement en population pédiatrique (2-12 ans).

- 31) Pouvez-vous préciser comment a été estimé le coût de décès lié à l'amylose AA et comment justifier que ce coût soit différent du coût de décès toutes autres causes ? Sauf argument contraire solide, le même coût de décès devrait être appliqué quelle que soit la cause.

- 32) Pouvez-vous décrire le suivi des patients modélisés pour chacune des trois pathologies (nombre de consultations, actes, etc.) et préciser la référence p. 64 du rapport technique lorsqu'il est mentionné « recommandations pour le diagnostic et le suivi des FRH » ?

- 33) Pouvez-vous ajuster la valorisation des consultations en fonction des dernières tarifications et confirmer la prise en compte des dépassements d'honoraire ?

- 34) Pouvez-vous clarifier la prise en compte du coût des abcès aucune valorisation n'est appliquée pour cet EI ?

35) Comment est appliqué le coût lié à la crise en cas de perte d'efficacité et augmentation de dose ? Il est attendu que ce coût soit intégré si ce n'est pas le cas.

- 36) Pouvez-vous préciser pour chacun des postes de coût l'année utilisée pour la valorisation ? Il est attendu que l'actualisation soit appliquée de façon explicite pour toutes les données ne provenant pas de 2016 (coûts de transports, de la greffe...).

- 37) Pouvez-vous préciser la façon dont les coûts de l'état de l'IRCT ont été estimés à partir de l'évaluation de la HAS pour valoriser les coûts de la greffe et de la dialyse, et discuter dans quelle mesure cette évaluation s'applique ici, à l'évaluation proposée (population d'analyse, perspective...).

Validation

38) Pouvez-vous fournir et discuter de la validité du modèle à partir d'une présentation détaillée des sorties du modèle ? Il est attendu en particulier, de prendre en compte :

- Les résultats du modèle par rapport aux données connues sur la pathologie (taux d'amylose AA, IRCT, etc. cohérence au regard de la proportion de patients atteints, données de survie, âge de la population) ;

- La prise en charge des patients dans le bras traitement de support par rapport aux données des registres.
- 39) **Comment expliquer la différence de résultat en termes d'années de vie gagnées alors même qu'il est précisé dans le rapport qu'il n'est pas attendu de différence sur ce critère (près de 10 sur les résultats non actualisés)?** Est-ce que cela n'indique pas une surestimation des effets de long terme de la maladie en termes d'amylose AAA et d'IRCT ?
- 40) Pouvez expliquer qu'un pourcentage de patients soit toujours en vie à l'issue de la modélisation « vie entière » alors qu'il est mentionné que l'horizon porte jusqu'à épuisement de la cohorte ? Une discussion sur l'âge moyen de décès est attendue.
- 41) Pourriez-vous présenter le lien entre le prix revendiqué de canakinumab et le RDCR de l'analyse de référence :
 - a. Sous la forme d'un graphique (prix en abscisse et RDCR en ordonnée)
 - b. Sous la forme d'une équation, $y = ax+b$, (y étant le RDCR, x le prix revendiqué, a et b les constantes issues des choix méthodologiques de l'analyse de référence)

Analyses de sensibilité

- 42) Pouvez-vous préciser le pourcentage de simulation où le produit est dominé dans l'analyse probabiliste ?
- 43) Pouvez-vous systématiser la production des graphiques de tornado en les reprenant sur la forme de façon à inclure la valeur des différents items et la valeur du RDCR sur l'axe ?

Les demandes d'analyses de sensibilité supplémentaires sont reportées dans le tableau ci-dessous. Lorsque ces analyses se réfèrent à une question précédemment posée, le numéro de la question est reporté dans la colonne de droite.

Analyses souhaitées par rapport à la nouvelle AR demandée	Questions correspondantes
Ajustement de la dose à la baisse chez les patients répondeurs à 16 semaines	11)
Perte de réponse spontanée aux traitements de support variation du paramètre par rapport au choix retenu en AR	13)
Une analyse complémentaire avec un horizon temporel à 5 ans incluant les principales analyses de sensibilité (déterministe, scénario sur les prix et probabiliste).	16)
Sur l'horizon temporel vie entière, des scénarios avec des probabilités de perte d'efficacité (et donc d'arrêt de traitement pour ce motif) croissant dans le temps	16)
Intégration des EI faible à modéré avec augmentation du nombre de consultations	21)
Hypothèses sur le % d'amylose AA à tester en scénario	22)
Scénario testant l'utilité associée à l'état IRCT	27)
Scénario +/- le coût des aidants selon AR	29)
Présentation de l'analyse complémentaire coût/crise évitée adaptée à la nouvelle AR – une interprétation de ce résultat est attendue.	
Les analyses déterministes et probabilistes doivent tester des variations plus importantes pour les coûts afin de traduire l'incertitude sur la mesure des ressources consommées (et pas uniquement la valorisation).	

Questions concernant l'analyse d'impact budgétaire

- 1) **Les demandes de modifications souhaitées concernant les analyses coût-utilité et coût-efficacité portant également sur l'AIB s'appliquent aux deux analyses (cf. tableau récapitulatif des demandes concernant l'analyse de référence avec par ex. non réduction des doses).** Pour rappel, les coûts n'ont pas à être actualisés dans l'analyse d'AIB et les dépassements d'honoraires ne sont pas intégrés.

- 2) Concernant la prise en compte du coût des aidants, en lien avec la question 29), leur intégration dans une perspective assurance maladie doit être dûment justifiée. Si cela n'est pas le cas, il est attendu que ces coûts ne soient pas intégrés.
- 3) L'hypothèse de patients prévalents non diagnostiqués et traités progressivement sur les 3 ans doit être d'avantage étayée.

Il est attendu des informations sur le nombre de patients diagnostiqués en pratique et une justification de l'absence de traitement de support en cas de crise pour les patients non diagnostiqués.

- a. Si le choix est justifié (patients non diagnostiqués et non traités), l'hypothèse selon laquelle les patients prévalents non diagnostiqués en année 1 sont supposés être traités les années suivantes grâce à la sensibilisation des médecins du fait de l'arrivée de canakinumab serait valable. **Par cohérence, cette hypothèse ne doit néanmoins s'appliquer que pour le scénario avec canakinumab disponible** (c'est-à-dire que dans le scénario sans canakinumab, les patients prévalents non diagnostiqués en année 1 ne le sont pas non plus les années suivantes et ne sont donc pas traités).
 - b. Si le choix n'est pas justifié (patients non diagnostiqués mais traités), il est attendu que chaque année l'ensemble de la population prévalente soit prise en compte à minima sous soins de support. Le diagnostic et le transfert sous traitement actif doit être pris en compte dans l'estimation des parts de marché de canakinumab.
- 4) Concernant l'estimation des parts de marché, pouvez-vous davantage justifier :
 - a. par rapport aux parts de marché actuelles, les estimations proposées ?

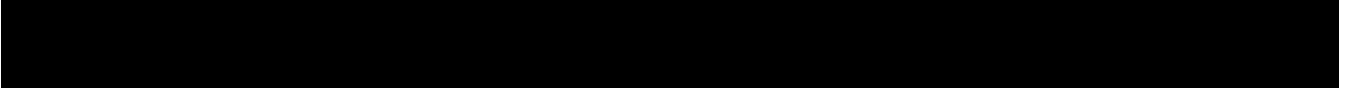
La définition du scénario « sans canakinumab disponible » devrait s'appuyer sur des données sur la pratique courante (études de marché, répartition des prescriptions...).

- b. Concernant l'arrivée de canakinumab :
 - i. le choix de ne pas modéliser de changement concernant les soins de support ? Il est attendu un impact sur la part d'utilisation des soins de support et pas uniquement sur anakinra.

L'hypothèse de transfert total des parts de marché de l'anakinra vers le canakinumab, avec un effet neutre ou marginal sur l'utilisation des soins de support mérite d'être discutée et testée. Si ce choix est de transfert est justifié, une explication est attendue sur le fait d'avoir 5% de patients sous anakinra pour TRAPS (tableau 12) par rapport à ce qui est annoncé (0% à 3 ans).

- 5) Pouvez-vous confirmer que l'ensemble des coûts pris en compte sont bien exprimés en euro 2016 (cela doit être également le cas dans l'analyse de l'efficience) ?
- 6) Une présentation, sous forme de tableau, du coût moyen par patient selon le traitement et les différents postes de coût pour chacune des indications faisant l'objet de la demande d'extension est attendue.
- 7) Afin de discuter les résultats sur les coûts liés à l'IRCT, le nombre annuel de patients concerné par ces coûts est attendu.
- 8) Analyses de sensibilité supplémentaires en scénario faisant varier :
 - a. la population simulée (notamment % de patients résistant à la colchicine) ;
 - b. le pourcentage de patients diagnostiqués par année ;
 - c. les parts de marché.
- 9) Des analyses de sensibilités testant les principales sources de variabilité des coûts identifiés dans les analyses coût-utilité et coût-efficacité.

- 10) Pour plus de lisibilité, il est attendu que les résultats des analyses de sensibilité déterministes soient présentées à l'aide d'un graphique de tornado (faisant apparaître les valeurs des résultats).
- 11) Il est mentionné dans le rapport des analyses de sensibilité déterministes dont les résultats ne sont pas présentés (p. 29 tableau 19 variation de prévalence et incidence à -20 et +20%), sauf erreur de notre part, ni dans le rapport, ni dans le modèle (onglet DSA non identifié). **Pouvez-vous présenter le résultat de ces analyses ?**
- 12) Il semble y avoir une coquille concernant l'impact budgétaire correspondant au scénario avec baisse de prix de 40% dans l'indication MKD (chiffre supérieur à celui présenté en analyse de référence) (p. 58). Le cas échéant, pouvez-vous reporter le bon résultat ?



Bibliographie

- Ameli. Les tarifs conventionnels. 2012.
- Brazier J, Connell J, Papaioannou D, et al. A systematic review, psychometric analysis and qualitative assessment of generic preference-based measures of health in mental health populations and the estimation of mapping functions from widely used specific measures. 2014.
- Briggs AH, Claxton K, Sculpher MJ. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford University Press, USA; 2006.
- Buskila D, Zaks N, Neumann L, et al. Quality of life of patients with familial Mediterranean fever. Clinical and experimental rheumatology. 1997;15(4):355-360.
- Centre de référence des maladies auto-inflammatoires de l'enfant Fièvre méditerranéenne familiale. Février 2013
- Corsia et al. A survey of resistance to colchicine treatment for French patients with familial Mediterranean fever. Orphanet Journal of Rare diseases (2017) 12:54
- Dakin H. Review of studies mapping from quality of life or clinical measures to EQ-5D: an online database. Health and quality of life outcomes. 2013;11(1):151.
- Data on file - Rapport concernant les patients atteints d'une fièvre récurrente autoinflammatoire héréditaire dans la JIRcohort 2016. Deger SM, Ozturk MA, Demirag MD, et al. Health-related quality of life and its associations with mood condition in familial Mediterranean fever patients. Rheumatology international. 2011;31(5):623-628.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- HAS. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2016 : HAS. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique_choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has.pdf
- HAS. Protocol national de diagnostic et de soins. Fièvre méditerranéenne familiale. Février 2013.
- HAS. Protocol national de diagnostic et de soins. Déficit en mévalonate kinase (MKD). Juillet 2015.
- HAS. Commission de la Transparence, Ilaris Avis du 3 Juin 2015 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-14153_ILARIS_PIS_RI_Avis2_CT14153.pdf.
- HAS. Evaluation médico-économique des stratégies de prise en charge de l'insuffisance rénale chronique terminale en France. Octobre 2014.
- HAS. Contenu métier - Antibiothérapie de infections respiratoires hautes https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-02/dataset_contenu_metier_infections_respiratoires_hautes.pdf. 2015.
- HAS. Cystite aigue simple, à risque de complication ou récidivante, de la femme http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-11/v1-fm_cystite_aigue_cd-151116.pdf. 2016.
- INED. Table de mortalité. 2014; <http://www.ined.fr/fr/tout-savoir-population/chiffres/france/mortalite-cause-deces/table-mortalite/>.
- INSEE. Pyramide des âges au 1er janvier 2015. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=ccc
- IRDES. Les distances d'accès aux soins en France métropolitaine au 1er janvier 2007. 2007.
- Kasifoglu T, Bilge SY, Sari I, Solmaz D, Senel S et al. Amyloidosis and its related factors in Turkish patients with familial Mediterranean fever: a multicentre study. Rheumatology (Oxford) 2014. 53, 741-5.
- Lachmann HJ, Goodman HJ, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome in systemic AA amyloidosis. The New England journal of medicine. 2007;356(23):2361-2371.

- Lachmann HJ, Papa R, Gerhold K, Obici L, Touitou I, Cantarini L et al. the phenotype of TNF receptor-associated autoinflammatory syndrome (TRAPS) at presentation : a series of 158 cases from the Eurofever/EUOTRAPS international registry. *Ann Rheum Dis* 2014;73:2160–7.
- Lebègue. Révision du taux d'actualisation des investissements publics. 2005.
- Legifrance. JORF n°0050. 28 février 2015:3845.
- Lee A MC, Conway P et Currie C. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure. *Current Medical Research and Opinion*. 2005;21(11):1777-1783.
- Pladys A, Vigneau C, Hourmant M, Duneau G, Couchoud C, Bayat S. Association between daily hemodialysis, access to renal transplantation and patients' survival in France. *Nephrology*. 2016.
- Project E. <http://fmf.igh.cnrs.fr/ISSAID/EUOTRAPS/index.php> ; <http://printo.it/eurofever/index.asp>. (Accessed April2, 2012)
- Rossi-Semerano L, Fautrel B, Wendling D, et al. Tolerance and efficacy of off-label anti-interleukin-1 treatments in France: a nationwide survey. *Orphanet journal of rare diseases*. 2015;10(1):19.
- Shinkai K. Cryopyrin-associated periodic syndromes and autoinflammation *Clinical and Experimental Dermatology*, 33. 1-9
- Spilf - Afssaps-Splf - Antibiothérapie par voie générale dans les infections respiratoires basses de l'adulte http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b33b6936699f3fefdd075316c40a0734.pdf. 2010.
- Sullivan P, Ghushchyan V. Mapping the EQ-5D Index from the SF-12: US General Population Preferences in a Nationally Representative Sample. *Med Decis Making*. 2006;26(4):401-409.
- Tanguy J, Zeghnoun A, Dor F. Description du poids corporel en fonction du sexe et de l'âge dans la population française. *Environnement, Risques & Santé*. 2007;6(3):179-187.
- Ter Haar N, Lachmann H, Özen S, et al. Treatment of autoinflammatory diseases: results from the Eurofever Registry and a literature review. *Annals of the rheumatic diseases*. 2012:annrheumdis-2011-201268.
- van der Hilst JC, Bodar EJ, Barron KS, et al. Long-term follow-up, clinical features, and quality of life in a series of 103 patients with hyperimmunoglobulinemia D syndrome. *Medicine*. 2008;87(6):301-310.
- Zeft AS, Spalding SJ. Autoinflammatory syndromes: fever is not always a sign of infection. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2012;79(8):569-581.

~



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