



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Givlaari (givosiran)

dans le traitement de la porphyrie hépatique aigüe
chez les adultes et les adolescents de 12+ans.

Alnylam

Date de validation par la CEESP : 15 septembre 2020

Cet avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	5
1.1.	Sur le contexte	5
1.1.1.	Indication	5
1.1.2.	Revendications de l'industriel	5
1.1.3.	Autres indications et extensions à venir	5
1.1.4.	Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers	5
1.2.	Sur l'analyse de l'efficience	6
1.2.1.	En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.2.2.	En ce qui concerne l'efficience	6
1.3.	Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.4.	Conclusion de la commission	7
1.5.	Données complémentaires	8
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	10
3.1.	Contexte administratif	10
3.2.	Contexte clinique	10
4.	Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique de l'étude d'efficience	13
5.	Annexe 3 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience.....	20
5.1.	Objectif de l'étude d'efficience.....	20
5.2.	Choix structurants.....	20
5.3.	Modélisation.....	22
5.3.1.	Population simulée	22
5.3.2.	Structure du modèle	24
5.3.3.	Prise en compte de la dimension temporelle.....	26
5.3.4.	Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle	27
5.3.5.	Estimation d'occurrence des événements intercurrents.....	33
5.4.	Mesure et valorisation des états de santé.....	37
5.4.1.	Approche méthodologique et sources de données	37
5.4.2.	Méthode d'estimation et intégration des scores d'utilité	38
5.5.	Mesure et valorisation des coûts.....	40
5.5.1.	Coûts pris en compte.....	40
5.5.2.	Mesure, valorisation et calcul des coûts.....	40
5.6.	Validation	46
5.7.	Résultats présentés par l'industriel	47
5.7.1.	Résultats de l'étude d'efficience	47
5.7.2.	Résultats de l'analyse de coût.....	48
5.7.3.	Résultats de santé	48
5.8.	Analyse de l'incertitude.....	50
5.8.1.	Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation	50
5.8.2.	Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle.....	51
5.8.3.	Incertitude liée aux données entrées dans le modèle	52
5.9.	Discussion et conclusion	56
5.9.1.	Discussion par l'industriel des résultats.....	56
5.9.2.	Analyse et conclusion de la HAS.....	57

6. Annexe 4 – Echange avec l'industriel	59
Bibliographie.....	72

1. Avis de la CEESP

1.1. Sur le contexte

1.1.1. Indication

L'évaluation, présentée par le laboratoire Alnylam, soutient une première demande d'inscription de GIVLAARI (givosiran) 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 et adolescents de 12 ans et plus atteints d'une porphyrie hépatique aigüe (PHA). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 02/03/2020.

L'industriel estime la population cible à 250 patients sur la base d'avis d'experts.

Le givosiran a obtenu le statut de médicament orphelin le 29/08/2016. Le givosiran est utilisé dans le cadre d'une ATU de cohorte depuis la mi-mars 2020. Le montant de l'indemnité maximale réclamée aux établissements de santé dans le cadre de l'ATU ne figurait pas dans le dernier tableau publié sur le site du CEPS au 27/08/2020.

1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II).

Sous une hypothèse de prix de [REDACTED] TTC par flacon de 1,0 ml de solution injectable, soit la quantité suffisante pour traiter un adulte de poids $\leq 75,6$ kg pendant 1 mois, l'industriel estime un RDCR de 870 537€/QALY versus la prise en charge usuelle (prévention et traitement symptomatique des crises).

Sous cette hypothèse de prix, le chiffre d'affaires prévisionnel du givosiran pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique également une incidence du givosiran sur :

- l'organisation des soins associée à une baisse importante des hospitalisations attendues en lien avec la réduction du nombre de crises, la réduction du taux annualisé de jours d'administration d'hémine avec un impact potentiel sur les conséquences pathologiques délétères des administrations répétées d'hémine, notamment à long terme et la réduction de la consommation d'opiacés ;
- les pratiques professionnelles en lien avec la mise à disposition d'un nouveau traitement de fond modifiant le standard de prise en charge ;
- les conditions de prise en charge des malades en lien avec la mise à disposition d'un 1^{er} traitement de fond de la PHA qui est attendu entièrement modifier la prise en charge, limiter les hospitalisations et l'utilisation des traitements prophylactiques avec un impact attendu sur la survenue de leurs effets indésirables

Les éléments du dossier ne permettent pas de documenter ces impacts.

1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que le givosiran ne fait pas l'objet d'étude et qu'aucune n'est prévue à ce jour. Des demandes d'extensions d'indication ne sont donc pas à prévoir dans les 3 années à venir.

1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier.

1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif est d'évaluer l'efficience de givosiran dans la stratégie thérapeutique en le comparant aux options thérapeutiques actuellement utilisées chez les patients atteints de porphyrie hépatique âgés de 12 ans et plus.

La prise en charge usuelle comprend la prévention des crises par l'éviction de facteurs déclencheurs et la prise en charge symptomatique des crises pouvant inclure une injection d'hémine.

1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 6 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- la non-représentativité de la population simulée limitant la portée de la conclusion à une partie seulement de la population d'analyse faisant l'objet de la demande de remboursement (une population adulte ayant une maladie active avec plus de 4 crises/an) ;
- l'hypothèse d'un impact mécanique, non corroborée, de la réduction du nombre de crises sur les symptômes chroniques et comorbidités ;
- l'estimation non robuste de la proportion de symptômes chroniques et de comorbidité par état de santé ;
- l'absence de données permettant une estimation robuste des utilités associées aux états de santé ;
- l'estimation des coûts associés aux symptômes et comorbidités à considérer comme exploratoires ;
- l'impact modélisé des arrêts de traitement sur la trajectoire des patients non suffisamment explicité dans le rapport technique.

La qualité du rapport technique est soulignée, notamment quant à l'interprétation de l'ensemble des résultats présentés.

1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Les résultats de l'évaluation ne sont pas applicables aux adolescents et aux patients ayant moins de 4 crises par an à l'initiation du traitement en l'absence de données sur ces populations.

Concernant l'évaluation de l'efficience du givosiran dans une population adulte ayant plus de 4 crises par an au moment de l'initiation du traitement, sous les choix retenus par l'industriel, le RDCR de givosiran versus prise en charge actuelle chez les patients atteints de porphyrie hépatique aigue est de 870 537 €/QALY sur un horizon temporel de 20 ans.

Globalement, l'incertitude associée à l'estimation de la valeur des paramètres dans le modèle est importante. Pour atteindre un degré de confiance de 80% sur la probabilité que givosiran soit efficace, le seuil de disposition à payer doit être d'environ 1 280 000 €/QALY (+47%). Cette analyse paramétrique ne prend pas en compte toutes les sources d'incertitude.

Outre l'incertitude paramétrique mesurable, l'estimation du RDCR est soumise à une incertitude majeure car il existe peu de données disponibles concernant l'évolution de la maladie, le fardeau épidémiologique et économique de cette pathologie. Dans cette évaluation, la principale source d'incertitude concerne la prise en compte des symptômes chroniques et comorbidités dans le modèle. Leur intégration repose sur l'hypothèse d'un impact mécanique entre la réduction des crises et celle des symptômes chroniques et comorbidités. Les données d'efficacité portent sur la réduction de la fréquence des crises et les données versées au dossier sont insuffisantes pour soutenir un impact du givosiran sur les symptômes chroniques et comorbidités. Si cette hypothèse semble plausible sur un plan clinique, elle ne peut être validée. En prenant en compte seulement l'effet de la réduction des crises, le RDCR atteindrait 14,7 millions d'euros/QALY. Si cette analyse est extrême, elle montre

l'impact de cette hypothèse sur le RDCR. Un effet moindre de la réduction des crises sur les symptômes et comorbidité que celui modélisé est néanmoins plausible et il aurait nécessairement pour conséquence une augmentation du RDCR.

Même en acceptant cette hypothèse, l'estimation de la survenue des comorbidités et des symptômes chroniques par état de santé ainsi que de leur impact sur les coûts et les résultats de santé reste une source d'incertitude importante. Les choix de l'industriel sont cohérents avec les données disponibles, ces données sont néanmoins insuffisantes pour assurer la robustesse des estimations.

L'estimation des scores d'utilité associée aux états de santé en fonction de la sévérité de la maladie est une autre source d'incertitude particulièrement prononcée car les attentes en termes de résultats de santé concernent quasiment exclusivement la qualité de vie. Or, les données de l'essai n'ont pas permis de documenter l'effet attendu du givosiran sur la qualité de vie. L'incertitude autour de la désutilité d'une crise s'ajoute à celle des symptômes et comorbidité. En tenant compte de la variabilité de l'estimation de la désutilité dans l'état de santé récurrent, le RDCR pourrait augmenter jusqu'à 220% (2 789 148 €).

Si les données disponibles sont insuffisantes pour limiter l'incertitude générée par la prise en compte des symptômes chroniques et comorbidités et pallier l'absence d'un recueil des utilités dans l'essai clinique, les choix de l'industriel sont argumentés. Plusieurs d'entre eux sont attendus conservateurs comme le fait de retenir un modèle à 3 états de santé définis sur la gravité de la maladie (associé à une baisse du RDCR de 23%) ou la non prise en compte de l'aggravation de la maladie sous la prise en charge usuelle (associée à une baisse du RDCR de 1%).

Enfin, tout paramètre susceptible d'allonger ou réduire la durée de traitement, toute chose égale par ailleurs dans le modèle, a un impact important sur le RDCR. A ce titre, la transposabilité des résultats en conditions réelles d'utilisation dépend de l'âge de l'initiation au traitement, de l'observance, des arrêts de traitements et de la poursuite du traitement à la survenue de la ménopause.

1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

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

1.4. Conclusion de la commission

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

- Les résultats de l'évaluation soumise ne sont pas applicables à une population adolescente et à une population ayant moins de 4 crises par an avant l'initiation du traitement en l'absence de données cliniques relatives à ces populations. L'efficience n'est pas démontrée pour ces populations.
- L'estimation du RDCR du givosiran versus la prise en charge actuelle chez les patients atteints de porphyrie hépatique aigue de 870 537 €/QALY sur un horizon temporel de 20 ans est très incertaine.
- La principale source d'incertitude est liée à l'hypothèse d'un effet mécanique de la réduction des crises aiguës sur l'ensemble des autres symptômes chroniques et comorbidités ainsi qu'à la quantification de cet effet compte tenu des données disponibles.
- Une autre source d'incertitude importante est liée à l'absence de données de qualité de vie exploitables dans l'essai clinique. Les données identifiées pour pallier cette absence sont fragiles et ne permettent pas d'estimer de façon robuste l'effet du traitement sur la qualité de vie, principal résultat attendu pour évaluer l'efficience.

- Si les choix de l'industriel sont argumentés et cohérents avec les données disponibles, ces dernières ne permettent pas de corroborer avec un degré de certitude acceptable l'estimation du RDCR.
- L'estimation du RDCR, quoique très élevé, est à interpréter comme exploratoire en l'état des connaissances.

1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats l'analyse de l'efficience ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- La corrélation entre la fréquence des crises et les symptômes/comorbidités ;
- L'évolution de la maladie dans le temps ;
- La durée de traitement par givosiran ;
- Les caractéristiques de la population traitée (sévérité de la maladie, nombre de crises, âge, sexe) ;
- L'impact des crises sur la qualité de vie.

2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Exclusion de l'hémine comme traitement en prophylaxie acceptable mais limite la portée des conclusions eu égard aux pratiques observées (40% des patients inclus dans l'essai recevaient un traitement par l'hémine en prévention des crises).	-		
Modélisation			
Analyse de la représentativité de la population simulée limitée par manque de données de comparaison sur les caractéristiques des patients en vie réelle en France.	-		
Non représentativité de la population simulée sur deux critères. Résultats non applicables à : - une population adolescente ; - une population « à risque » de crise mais dont la maladie n'est pas (ou peu) active (<4 crises/an).		+	
Estimation du surrisque de mortalité par état de santé fondée sur la prévalence de l'insuffisance rénale chronique est une hypothèse arbitraire ne pouvant être validée et dont l'estimation est fragile. L'exploration de l'incertitude montre toutefois que cette hypothèse a un impact faible par rapport à une approche plus conservatrice.	-		
Hypothèse d'un impact mécanique de la réduction du nombre de crises sur les symptômes et comorbidités : plausible mais non corroborée.		+	
Estimation de la proportion de symptômes et de comorbidité par état de santé reposant sur une seule source qui présente des limites pour permettre d'alimenter le modèle (indique une prévalence de symptômes et comorbidités non discriminants sans information sur leur répartition et leur évolution dans la population).		+	
Impact modélisé des arrêts de traitement sur la trajectoire des patients non suffisamment explicité dans le rapport technique.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Non prise en compte de la désutilité associée aux EI non conforme, mais attendu avoir peu d'impact.	-		
Données disponibles ne permettant pas d'estimer les utilités associées aux états de santé de manière robuste, les limites concernent notamment : - l'estimation de la désutilité associée à une crise (nombre limité de questionnaires, sans précision sur le nombre de patients concernés). - seule l'estimation de la désutilité de la crise est valorisée en population générale française (EQ5D5L), les autres données sont exprimées selon les préférences de la population UK (5Q5D3L).		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Coûts associés aux symptômes et comorbidités estimés par état de santé issus de la littérature (sources, périmètres, perspectives et méthodes non homogènes) : analyse à considérer comme exploratoires.		+	
Validation			
Augmentation du différentiel de crises entre la prise en charge usuelle et le givosiran via la simulation par rapport à l'essai non discutée.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	Givlaari (givosiran) solution injectable en sous-cutané 2,5 mg/kg tous les mois.
Laboratoire	Anylam
Domaine thérapeutique	Métabolisme
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 02/03/2020 Traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.
Indication demandée au remboursement	Traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Important (II)
Statut particulier	Médicament orphelin, 29/08/2016 Traitement prioritaire (PRIME) en 2017
ATU	ATU nominative depuis juillet 2019 (14 patients traités). ATU de cohorte depuis la mi-mars 2020 Indication : traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus après avis d'un centre de référence.
Prix revendiqué	Coût pour un flacon de 1,0 ml : [REDACTED] TTC ([REDACTED] € HT)
Estimations (industriel)	Population cible : 250 patients.
- Population cible	Dépense moyenne : [REDACTED] € TTC par an
- Dépense moyenne/patient	Montants remboursables : inconnu pour le laboratoire.
- Montants remboursables	CA : [REDACTED] € (à 2 ans de commercialisation pleine)
- CA annuel	
Prise en charge à l'étranger	Non

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

3.2. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le givosiran est un acide ribonucléique interférent double brin synthétique (siARN) dirigé contre l'ARNm de la 5'-aminolévulinate synthase 1 (ALAS1). En rendant silencieux et en inhibant à la fois la traduction et l'expression de la protéine ALAS1, le givosiran empêche la formation d'acide delta-aminolévulinique (ALA), diminue les niveaux de 5-ALA et empêche la production de porphyrines et de hèmes, tels que le porphobilinogène (PBG).

Objet	Description (source industrielle)
Pathologie Concernée	Les porphyries hépatiques (PH) sont des maladies génétiques autosomiques (dominant ou récessif selon les formes) et rares, liées à un déficit d'une des enzymes intervenant dans la biosynthèse de l'hème. Les PH aiguës (PHA) sont un sous-groupe de porphyries hépatiques concernant 1/75 000 personnes en Europe. Les PHA sont composés de 4 formes définies selon l'enzyme de la synthèse de l'hème qui présente un défaut d'activité. La porphyrie aiguë intermittente, la plus fréquente, est induite par un défaut d'activité de la PBG désaminase. Les 3 autres formes sont : la coproporphyrine héréditaire (prévalence de 2/1000 000), la porphyrie variegata (prévalence de 3/100 000) et la porphyrie de Doss ou déficit héréditaire en acide delta aminolévulinique-déhydrase (extrêmement rare). Si des personnes atteintes sont asymptomatiques, les porphyries hépatiques aiguës sont des pathologies à manifestations neurologiques variées à l'origine de situations d'urgence graves. Les symptômes apparaissent généralement après la puberté (entre 20 et 45 ans) et principalement chez les femmes (environ 80% des patients avec des crises sont des femmes). Le déclenchement et les manifestations cliniques peuvent être associés à des facteurs exogènes (certains médicaments, alcool, infection, inflammation, stress, jeûne ou régime hypocalorique) et/ou endogènes (hormonaux, liés au cycle menstruel). Les crises neuro-viscérales se manifestent par des douleurs abdominales intenses (85-95 % des cas) qui peuvent durer une à deux semaines, des troubles neurologiques (faiblesse musculaire, perte sensorielle ou convulsions) et des troubles psychiques (irritabilité, anxiété, hallucinations auditives ou visuelles, confusion mentale). Ces crises, imprévisibles, nécessitent généralement une prise en charge médicale en urgence dans un établissement de soins. Certaines d'entre elles peuvent aboutir à une tétraplégie flasque ou engager le pronostic vital. Les crises sévères nécessitent une prise en charge en réanimation du fait d'un risque d'arythmie cardiaque ou d'une paralysie respiratoire. Chaque crise peut avoir pour conséquence une invalidité permanente. En dehors des crises aiguës, les patients souffrent de manifestations chroniques, tels que douleurs, troubles de l'humeur ou du sommeil, symptômes gastro-intestinaux, nécessitant l'administration régulière d'opioïdes chez de nombreux patients. L'activité de la porphyrie a un impact sur la qualité de vie des patients, notamment en raison de l'imprévisibilité et de la gravité des crises. Les complications à long terme et les comorbidités des porphyries hépatiques aiguës incluent les maladies rénales chroniques, l'hypertension, un risque de cancer primitif du foie, et une neuropathie sensitivomotrice.
Prise en charge Thérapeutique	Il n'existe actuellement aucun traitement de fond de la porphyrie aiguë. La prise en charge repose sur : - la prévention des crises : évitement ou élimination des facteurs déclenchants (médicaments inducteurs, stress, infection...) et mesures hygiéno-diététiques. Des traitements hormonaux sont proposés dans certains pays, mais peu en France. - un traitement symptomatique des crises : fortes doses d'analgésiques opioïdes en IV et d'antiémétiques ; - un traitement étiopathogénique : perfusion de glucose par voie intraveineuse et l'hème (NORMOSANG, hémine dérivée du sang, seul traitement approuvé pour les crises neuroviscérales). L'hème n'est pas adapté à une utilisation en prophylaxie (effets indésirables aigus et chroniques et risque d'augmentation des crises récurrentes en lien à l'induction d'une inflammation hépatique par l'hème exogène). - et, en dernier recours : la greffe hépatique, traitement expérimental.

Objet	Description (source industrielle)
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Givosiran est le seul traitement de 1 ^{re} intention dans le traitement de fond des porphyries hépatiques aiguës chez les patients à risque de crises avec des symptômes chroniques.
Essais cliniques en cours	Aucun déclaré

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

Contexte : demande d'inscription d'indication de Givlaari (givosiran) chez les patients âgés de 12 ans et plus atteints la porphyrie hépatique aigüe (PHA). L'industriel revendique un SMR important et une ASMR II.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Evaluer l'efficience de givosiran dans la stratégie thérapeutique en le comparant aux options thérapeutiques actuellement utilisées chez les patients atteints de porphyrie hépatique âgés de 12 ans et plus.	Conforme
Choix structurants	
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme
Perspective : financeurs des soins (Assurance maladie et patients)	Acceptable
Horizon temporel : à durée déterminée.	Acceptable : arbitrage tenant compte des effets de la pathologie, des effets anticipés du produit et de l'incertitude générée par l'extrapolation des données cliniques de court terme.
Actualisation : 2,5%	Conforme.
Analyse de sensibilité : 0% (RDCR -12%) et 4% (RDCR +7%)	
Population d'analyse : Patients âgés de 12 ans ou plus atteints de porphyrie hépatique aigüe active.	Population d'analyse cohérente avec l'AMM et la demande de remboursement.
Sous-populations d'analyse : non	Choix de ne pas conduire des analyses en sous-population justifié.
Options comparées	
Intervention : givosiran + prise en charge usuelle (prévention des crises et traitement symptomatique des crises).	Choix acceptable considérant les données disponibles et les recommandations en vigueur.
Comparateur : prise en charge usuelle (prévention des crises et traitement symptomatique des crises).	La non prise en compte de l'hémine en traitement prophylactique limite la portée des conclusions considérant les pratiques. En effet, 40% des patients de l'essai recevaient de l'hémine en prévention des crises, si ce pourcentage est sans doute surestimé par la définition large retenue d'un traitement prophylactique par l'hémine dans l'essai, il n'en reste pas moins que ce traitement semble, en pratique, utilisé hors AMM.
Analyse de sensibilité : non	

Modélisation

Population simulée :

Cohorte ayant les caractéristiques moyennes des patients de l'essai ENVISION (n=94) incluant 7 patients français.

Analyse de la représentativité par rapport à une étude Européenne rétrospective (Elder G 2013) et l'avis des experts de manière non détaillée sur les caractéristiques démographiques des patients. Analyse complétée par une comparaison par rapport aux données des études disponibles (EXPLORE et Neeleman) et des données ATU.

Analyse de sensibilité : caractéristiques de la cohorte inclus dans les analyses de sensibilité paramétriques.

Analyse de la représentativité limitée eu égard aux données disponibles.

Considérant les critères d'inclusion, l'évaluation n'est pas transposable à des patients adolescents et aux patients « à risque » de crise mais dont la maladie est peu ou pas active. Les patients inclus dans l'essai ont tous plus de 18 ans et eu au moins 2 crises de PHA au cours des 6 derniers mois.

Modèle : Markov**Etats du modèle :** 4 états de santé

Décès + 3 états définis en fonction de la gravité de la maladie : asymptomatique, symptomatique (entre 1 et 4 crises par an), récurrent (plus de 4 crises par an).

Acceptable : choix du modèle et des états de santé justifiés par les connaissances sur la pathologie et les données disponibles pour documenter le modèle.

Analyse de sensibilité : ajout d'un état « sévère » défini par un taux de crise supérieur à 24 par an (état récurrent = 1 à 24 crises par an) (RDCR : -23%)

Evénements intercurrents

Crises aiguës : taux de crises moyens par état de santé.

Symptômes et comorbidités : prise en compte d'une prévalence de symptômes et de comorbidités par état de santé.

Effets indésirables : grade 3+ liés au traitement observé dans l'essai clinique ENVISION pour givosiran.

Arrêt de traitement : Extrapolation des données observées.

Par ailleurs, la survenue de la ménopause est associée à une transition vers l'état asymptomatique et un arrêt de traitement.

Analyses de sensibilité :

- absence d'impact de la ménopause sur la trajectoire (RDCR+35 %)

Evénements intercurrents modélisés cohérents avec les connaissances sur la pathologie. Concernant l'impact attendu du traitement évalué sur les symptômes et comorbidités, il s'agit toutefois d'une hypothèse non corroborée à ce jour par les données disponibles.

L'importance de ces événements pour décrire le fardeau de la maladie n'implique pas nécessairement que le traitement a un impact sur leur évolution.

Cette hypothèse étant argumentée, elle est acceptable. L'absence de donnée permettant de la valider génère une très forte incertitude.

Concernant les arrêts de traitements, leur effet sur la trajectoire des patients dans le modèle n'est pas clair. Les explications versées au dossier ne permettent pas de s'assurer que la façon dont l'arrêt est modélisé simule une perte d'effet traitement.

La prise en compte de la ménopause est acceptable tenu des connaissances sur la pathologie et explorées dans le cadre des analyses de sensibilité.

Gestion de la dimension temporelle :

Durée de simulation : 20 ans

Cycles : 6 mois (correction intra cycle)

Hypothèses d'extrapolation : maintien de l'effet atteint après 12 mois.

Analyses de sensibilité :

- Extrapolation d'une amélioration de l'effet traitement (application des probabilités de transition) jusqu'à 3 ans (RDCD +8%) ;
- Extrapolation d'une amélioration de l'effet traitement (application des probabilités de transition) sur tout l'HT (RDCR +97%) ;
- Aggravation de l'état de santé dans le bras placebo à partir du 2^e cycle jusqu'à 10 ans (RDCR -1%).

Durée de simulation : acceptable compte tenu les données disponibles et l'incertitude générée par l'augmentation de la durée de simulation.

Durée des cycles : adaptée aux données disponibles en début de modèle.

Hypothèses d'extrapolation : adaptées aux données disponibles.

En l'état des connaissances, les choix retenus sont cohérents avec les données.

L'analyse de sensibilité montrant un impact de + 97% est difficilement interprétable car dans cette analyse est extrapolé à la fois l'effet traitement lié au givosiran mais également l'effet placebo du bras prise en charge usuelle sur toute la durée de simulation. Pour la prise en charge usuelle, un plus grand nombre de patients atteint l'état asymptomatique dans le bras prise en charge usuelle (extrapolation de ce qui est observé sur 6 mois) et aucune dégradation possible de l'état de santé modélisé (100% des patients qui atteignent l'état asymptomatique y reste). Pour givosiran, l'extrapolation de ce qui est observé dans OLE entre le cycle 2 et la vie entière est un peu moins favorable que dans les données d'ENVISION à 6 mois, avec notamment une faible probabilité d'asymptomatique susceptible de passer en symptomatique.

Estimation des probabilités de transition

Sources de données :

Essai ENVISION : Essai de phase III, randomisé, multicentrique, international (36 sites sur 18 pays dont la France), en double aveugle, versus placebo. 109 patients sélectionnés, 94 randomisés en 1 :1 suivi de 6 mois.

Résultats : réduction statistiquement significative de 74% du taux annualisé de crises RR de 0,26 ($p < 0,0001$). 50,0 % des patients du bras givosiran n'ont eu aucune crise de porphyrie contre 16,3 % des patients du bras placebo.

Etude d'extension OLE : suivi supplémentaire de 6 mois en ouvert avec 2 dosages proposés pour givosiran (maintien de 2,5 mg/kg/mois ou diminution à 1,25 mg/kg/mois). Aucun patient sous placebo. Résultats : baisse du taux de crise observée à 1 an.

Sources et leur utilisation clairement présentées.

Probabilités de transition :

Avec givosiran : 1^{re} cycle probabilités de transition observées dans ENVISION ; 2^e cycle application des probabilités de transition observées dans OLE. Au-delà, absence de transition en dehors de celles conduisant à l'état décès.

Cycle 1 :

De \ vers	Asymptomatique	Symptomatique	Récurrent	Total
Asymptomatique	1,00	0,00	0,00	1,00
Symptomatique	0,85	0,08	0,08	1,01
Récurrent	0,37	0,17	0,46	1,00

Estimation des probabilités de transition entre état de santé selon la gravité de la maladie : choix acceptables et cohérents avec les connaissances disponibles. Les analyses de sensibilité proposées permettent d'explorer l'incertitude associées aux extrapolations.

Il est noté que les données à 12 mois comprennent une partie des patients ayant reçu une dose réduite de traitement, ce qui est attendu conservateur.

Cycle 2 :

De \ vers	Asymptomatique	Symptomatique	Récurrent	Total
Asymptomatique	0,96	0,04	0,00	1,00
Symptomatique	0,71	0,29	0,00	1,00
Récurrent	0,12	0,35	0,53	1,00

Avec prise en charge usuelle seule : 1^{re} cycle probabilités de transition observées dans le bras placebo de l'essai ENVISION. Ces transitions sont appliquées jusqu'au 2^e cycle puis il est considéré une stabilité de l'effet (plus de transition sauf vers l'état décès).

De \ vers	Asymptomatique	Symptomatique	Récurrent	Total
Asymptomatique	1,00	0,00	0,00	1,00
Symptomatique	0,42	0,17	0,42	1,00
Récurrent	0,03	0,09	0,88	1,00

Probabilité de transition vers l'état décès : Application de la mortalité en population générale avec la prise en compte d'un surrisque lié à l'insuffisance rénale chronique (IRC) et estimé à partir de la littérature.

Estimation des probabilités de transitions vers l'état décès : l'hypothèse retenue est arbitraire, mais l'introduction de ce surrisque a toutefois un impact limité sur le RDCR par rapport à une hypothèse plus conservatrice (absence de surrisque).

Etat de santé	Prévalence de l'IRC	HR
Récurrent	13%	1,63
Symptomatique	46%	3,17
Asymptomatique	64%	4,02

Analyses de sensibilité :

- Prise en compte des données de 12 à 18 mois pour estimer les probabilités de transition au 3^e cycle sous givosiran (RDCR -8%).
- Pas de prise en compte de surrisque de mortalité (RDCR 1%) ;
- Application d'un surrisque de mortalité indépendamment de la sévérité (source Bavarelli) (RDCR 1%).

Estimations des proportions d'événements intercurrents

Crises aiguës : taux moyens observés dans l'essai ENVISION par état de santé.

Symptômes et comorbidités : fréquence observée pour les états asymptomatiques, symptomatiques et récurrent dans une étude (Neeleman RA 2018).

Fréquences d'EI : estimation d'un taux d'occurrence à partir du nombre d'événements observés dans l'essai ENVISION, intégrant la récurrence. Ce taux est appliqué uniquement aux patients sous givosiran.

Arrêts de traitement : données issues de l'essai ENVISION, extrapolées par une fonction log-logistique.

Survenue de la ménopause : estimée à 51 ans en France.

Analyses de sensibilité :

- Modèle exponentiel pour extrapoler les arrêts de traitement (RDCR +6%)
- Arrêt du traitement dans l'état symptomatique et asymptomatique (RDCR -3%) ;
- âge à partir de laquelle les patientes sont considérées ménopausées : 46 ou 56 ans (RDCR-34 % et RDCR +21%).

Valorisation de l'utilité

Source donnée : utilité en population générale selon l'âge (Ara R 2011) ; désutilité liée aux crises appliquée selon la durée de la crise (EXPLORE), désutilités liés aux symptômes et comorbidités (Ara R 2011) (Sullivan PW 2011) (Eriksson D 2016).

Crises aiguës : acceptable.

Symptômes et comorbidités : Estimation de la survenue des symptômes et comorbidités par état de santé reposant sur une seule étude non réalisée en France. Etude présentant des limites pour documenter l'évaluation économique car elle ne permet pas d'estimer :

- l'incidence des symptômes ou comorbidités et leur évolution dans le temps.
- la répartition des symptômes et comorbidités parmi les patients alors même qu'ils ne sont pas nécessairement discriminants.

Les données disponibles ne permettent pas d'établir une corrélation entre nombres de crises et comorbidités/symptômes chroniques indépendamment des antécédents de crises des patients.

Evénements indésirables : acceptable, les données de long terme auraient pu être présentées et discutées.

Arrêt de traitement : l'hypothèse selon laquelle les arrêts de traitements sont attendus diminuer avec le temps à confirmer. Sous une autre hypothèse, par exemple en extrapolant via une fonction exponentielle (risque d'événement constant), le RDCR varie de +6%.

Age de la ménopause : acceptable.

L'approche générale acceptable mais les données disponibles pour documenter le modèle sont insuffisantes et génèrent de l'incertitude. Les principales limites sont :

- Données non adaptées à la population d'analyse ;
- Estimation de la désutilité associée à une crise reposant sur un nombre très limité de questionnaires (16) sans précision sur le nombre de patients concernés ;

Méthode : A chaque état, des désutilités correspondant à la survenue de crises, comorbidités et symptômes chroniques estimées en tenant compte de leur taux survenue/prévalence et de la durée des crises sont appliquées aux utilités de la population générale selon l'âge.

Analyses de sensibilité :

- Désutilités liées à la PHA issues d'EXPLORE + absence de prise en compte des désutilités associées aux symptômes et comorbidités ;
- Désutilités liées à la PHA issues d'EXPLORE appliquée à la population générale.

- Manque de clarté concernant la population relative à l'étude sur l'insuffisance rénale, l'interprétation des scores issus de cette étude et leur utilisation.

L'absence de données exploitables dans l'essai clinique génère une forte incertitude quant à la valorisation des états de santé.

Les analyses de sensibilité réalisées permettent d'explorer partiellement l'impact d'une mésestimation de l'utilité. La non prise en compte des désutilités associées aux comorbidités et symptômes a un impact sur le RDCR de +671% et de +749% si la même source est utilisée pour estimer la désutilité et l'utilité en population générale. Ces analyses ont pour intérêt de mesurer les résultats sur les effets estimer par l'essai en utilisant des données comparables.

Choix de ne pas prendre en compte les EI est favorable au produit, mais attendu avoir peu d'impact.

Valorisation des coûts

Type de coûts pris en compte

- Coûts liés aux traitements : givosiran acquisition, administration. Observance et durée de traitements issus de l'essai ENVISION. Valorisation : hypothèse de prix, NGAP
- Coûts de transport : appliqués si prise en charge à l'hôpital des crises et en cas de décès en milieu hospitalier valorisation (IGAS).
- Coûts liés aux EI : hypothèse d'une prise en charge à l'hôpital pour tout EI, valorisation : pondération du coût des GHM valorisé par l'ENCC 2017.
- Coût des crises aiguës : répartition du mode de prise en charge observé dans ENVISION, valorisation ENC 2017 pour les hospitalisations, BdM pour l'hémine + RCP pour le dosage et poids moyen ENVISION) et rapport de la Cours des comptes pour les passages aux urgences. Hypothèse d'une absence de coût pour la prise en charge à domicile.
- Coûts des symptômes et comorbidités : diverses sources de la littérature (étude observationnelles ou enquêtes, médecins ou patients, etc) et coût estimé à partir des ALD. Si pas de données identifiées : coût non pris en compte.
- Coûts des soins palliatifs : pondération selon la répartition des modes de prise en charge des décès (MCO, SSR, HAD, EPHAD, autres) et valorisation ENC 2017 ou hypothèse d'une consultation.

Analyse de sensibilité :

- Prix de givosiran : ■■■ % (RDCR -22%), ■■■ % (RDCR -11%), ■■■ % (RDCR +13%). Relation RDCR ■■■■■■■■■■
- Prise en charge de crises à domicile assimilée à un coût hospitalier (RDCR -1%).

Estimation des coûts liés aux traitements : acceptable

Estimation des coûts associés aux traitements : La prise en compte des coûts d'acquisition, de transport et des EI repose sur une mesure des ressources consommées et une valorisation qui sont acceptables considérant les données disponibles.

Estimation des coûts associés aux crises aiguës : hypothèses acceptables, incertitude explorée et limitée.

Estimation des coûts des comorbidités et des symptômes chroniques : les coûts sont estimés à partir de la littérature, leurs estimations reposent sur différentes sources dont l'objectif n'est pas directement en lien avec l'information recherchée ou la perspective n'est pas nécessairement adaptée.

Considérant l'incertitude générée par l'estimation individuelle de plusieurs symptômes et comorbidités et l'absence de donnée sur la prise en charge globale de la pathologie, l'estimation du coût de prise en charge des symptômes et comorbidités par état de santé est très incertain.

Estimation des coûts de fin de vie : acceptable.

Validation

Validation interne : tests de cohérence et validation du nombre de crises simulées par rapport aux crises observées dans ENVISION (surestimation dans les 2 bras).

Validation externe : N/A

Validation croisée : N/A

La surestimation du nombre de crise mise en évidence par la validation interne pourrait être favorable au produit évalué (différentiel de crises entre le bras givosiran et le bras contrôle de 8,91 dans l'essai vs 10,79 dans le modèle). Ce point n'est pas discuté par l'industriel.

Aucune validation externe n'a été réalisée pour soutenir l'hypothèse forte sur laquelle repose toute la modélisation d'un impact du givosiran sur l'impact mécanique de la réduction des crises sur les symptômes et comorbidités.

La possibilité (ou non) de recourir à une validation croisée n'a pas été discutée.

Analyse de l'incertitude

Des analyses de sensibilité sur les principaux choix structurants, sources de données et hypothèses de modélisation ont été effectuées.

Analyses de sensibilité paramétriques : analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres (efficacité, coûts, utilité).

Il est noté que l'intérêt des analyses réalisées et leurs résultats ont fait l'objet d'une interprétation par l'industriel.

Considérant l'absence de mise en évidence d'un impact du traitement sur les comorbidités et symptômes chroniques, une analyse ne les prenant pas en compte aurait pu être proposée (seul leur impact sur l'utilité a été testée).

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

5.1. Objectif de l'étude d'efficience

L'évaluation a pour objectif d'analyser l'efficience du produit dans traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus en considérant toutes les options thérapeutiques.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la revendication de remboursement ainsi qu'avec l'AMM obtenue.

5.2. Choix structurants

Tableau 1. Choix structurants tels que présentées par l'industriel

Choix structurant	Analyse de référence	Justifications	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée	Importance de la qualité de vie. Guide HAS.	-
Perspective	Collective (Assurance maladie, complémentaires de santé et patients)	Guide HAS	-
Horizon temporel	Durée déterminée (20 ans)	Un horizon vie entière est cohérent avec : 1) l'effet maintenu au long cours vraisemblable (mécanisme d'action, avis experts, données à 3 ans) 2) l'âge relativement jeune des patients atteints de porphyrie avec un impact de la porphyrie sur la qualité de vie des patients au long cours. Un horizon à durée déterminée a été retenu pour limiter l'incertitude générée par une extrapolation à long terme. Ce choix est attendu conservateur.	10 ans et vie entière.
Actualisation	2,5%	Guide HAS	0% et 4%
Population d'analyse	Population des patients atteints de PHA âgés de 12 ans et plus indépendamment de l'étiologie de la porphyrie hépatique. Aucune analyse en sous-population	Demande de remboursement AMM Absence d'effets substantiels mis en évidence dans les sous-groupes testés	NA

		dans l'essai clinique et effectifs trop limités pour réaliser des analyses en sous-population robustes.	
Comparateurs	<u>Intervention évaluée</u> : givosiran + prise en charge usuelle (mesure de prévention et traitement des crises) <u>Comparateurs</u> : prise en charge usuelle	<u>Comparateurs potentiels non pris en compte</u> : - Hémine humaine : traitement symptomatique des crises. Hors AMM pour des patients graves peut être utilisé en prévention des crises mais non considéré comme susceptible de réduire les crises. Associé à des EI importants. - Transplantation hépatique : traitement de dernier recours dont les résultats sont très incertains.	NA

Analyse HAS

Type d'analyse

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

Perspective

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

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

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

Horizon temporel et actualisation

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est cohérent avec l'incertitude qui serait générée par une modélisation jusqu'au décès de la cohorte. Les analyses de sensibilité envisagées permettent d'explorer l'incertitude associée à ce choix.

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

Population d'analyse

La population d'analyse est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR II est revendiquée.

Le choix de ne pas réaliser d'analyse en sous-populations est pertinent considérant les données disponibles.

Comparateurs

L'exclusion de comparateurs potentiels est correctement justifiée. Il est noté que dans l'essai clinique 40% des patients recevaient de l'hémine en prophylaxie avant l'inclusion. L'industriel considère que ce pourcentage est surestimé en raison de

la définition large de la prophylaxie à l'hémine et du caractère international de l'étude (avec une moindre utilisation en France). Néanmoins, les données présentées sont insuffisantes pour documenter l'utilisation réelle de ce traitement en prophylaxie en général en France et, en particulier, dans la population française répondant aux critères d'inclusion de l'essai. Ainsi, si l'exclusion de ce traitement est acceptable, elle pourrait limiter la portée des conclusions.

L'exclusion de la greffe hépatique est cohérente avec sa place dans la prise en charge et les données disponibles quant à son efficacité.

5.3. Modélisation

5.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

Les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle correspondent à celles des patients des bras placebo et givosiran de l'étude ENVISION incluant au total 94 patients. Les patients français représentent 8% de la population de l'essai ENVISION.

Les patients dans cette étude étaient âgés de 12 ans et plus et présentaient :

- un diagnostic documenté de porphyrie aiguë : au moins 1 cas documenté de taux urinaire ou plasmatique de PBG ou d'ALA $\geq 4 \times \text{LSN}^*$ au cours de l'année précédente ou pendant le screening ET l'un des éléments suivants : une preuve génétique documentée d'une mutation dans un gène apparenté à la porphyrie OU à la fois des caractéristiques cliniques et des critères biochimiques diagnostiques compatibles avec les critères de la PHA,
- une maladie active, avec au moins 2 crises de porphyrie nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou un traitement par hémine IV à domicile au cours des 6 mois précédant le screening,
- un accès veineux adéquat pour le prélèvement des échantillons sanguins de l'étude, selon le jugement de l'investigateur.

Pour l'analyse, les caractéristiques démographiques de la population européenne de l'essai clinique ont été considérées dans le modèle afin d'assurer une meilleure transposabilité des résultats à la population cible.

Tableau 2. Caractéristiques démographiques de la population simulée dans le modèle

	Données d'entrée
Age (année)	41,64
Poids (kg)	65,30
Pourcentage de femme	85,7%

Analyse de la représentativité de la population simulée

L'analyse de la représentativité de la population simulée a été faite par rapport à une étude Européenne rétrospective effectuée par le réseau européen de porphyrie incluant la France (Elder G 2013). Cette étude permet de comparer certaines des caractéristiques des patients.

La population de l'essai a également été comparée aux populations des différentes études conduites dans la porphyrie hépatique soit les études de Neeleman, l'étude EXPLORE et l'étude de l'ATU.

Tableau 3. Comparaison des populations de l'essai aux données existantes

	ENVI- SION ¹ (PHA n=94)	ENVI- SION po- pulation EU	ENVI- SION (PAI n=89)	Etude euro- péenne + données du centre de ré- férence	Neele- man	EX- PLORE	ATU (n= 14)
Age, ans							
Moyenne (Ecart-type)	38,8 (11,4)	41,64	39,0 (11,4)	Crises : appa- rition entre 15 et 35 ans	31* (N/A)	39.3 (12.8)	43.3 ± 15.2
Min max	19 ;65		19 ;65		31* (range : 2, 72)	19, 70	18 ; 69
Sexe féminin %	89,4%	85,7%	89,9%	Femmes ma- joritairement atteinte	60 (68.2%)	100 (89.3%)	78.6%
Poids (kg) : moyenne (ET)	66,8 (16,2)	65,3%	67,1 (16,3)		N/A ; BMI mean (SD)= 25.1 (5.8)	67,1 (17,6)	61,4 ± 11,2
Caucasien	73 (77,7)		70 (78,7)		N/A	95 (84,8%)	
Afro-américain	1 (1,1)		0		N/A	3 (2,7%)	
Asiatique	15 (16,0)		14 (15,7)		N/A	3 (2,7%)	
PAI	95 %		100%				
Non PAI	5% (2 VP, 1 HCP, 2 AHP without identified mutation)		0%	PAI forme la + fréquente	0	7,1% (5 VP, 3 HCP)	

*Neeleman et al ne fournit pas l'âge moyen. En revanche, l'âge au moment du diagnostic est fourni.

Les experts ont mentionné que les patients suivis dans le centre de référence en France étaient majoritairement des femmes atteintes de porphyrie sévère ou récurrente. Les experts ont conclu que globalement, la population incluse dans l'essai clinique ENVISION était représentative de la population française. Un expert a précisé que la forme VP était certainement plus représentée en France que dans l'essai clinique.

Compte tenu des données actuellement disponibles et du retour des experts, l'industriel a considéré que la population de l'essai clinique ENVISION était transposable à la population Française atteintes de PHA.

¹ Source : CSR de l'étude ENVISION

Analyse de la HAS

Concernant les caractéristiques démographiques des patients, le choix de retenir celles des patients européens est acceptable.

Les caractéristiques démographiques d'âge, de poids et la proportion de femmes semblent globalement cohérentes avec celles de la population à traiter en France. Les données disponibles ne permettent cependant pas de conclure sur la représentativité de la population simulée. En effet, les études françaises disponibles ne permettent de comparer qu'un faible nombre de caractéristiques. Aucune information n'est disponible relative au taux de crises annuel à l'entrée dans l'étude ou à la présence de comorbidités/complications.

Par ailleurs, les caractéristiques de la population simulée diffèrent de la population d'analyse considérant, d'une part, l'absence de patient inclus de moins de 19 ans inclus dans l'essai ENVISION. Eu égard aux données européennes, il semble que peu de patients adolescents soient concernés. L'absence de patients de moins de 19 ans peut être expliquée par trois raisons : l'âge d'apparition des symptômes (plutôt après la puberté), le fait que seule une faible proportion des patients atteints de PHA présente une maladie active et la rareté de la maladie qui peut engendrer des retards de diagnostics. Cependant, en l'état des connaissances disponibles et des caractéristiques de la population simulée, la portée des conclusions de l'évaluation ne peut être étendue à une population adolescente.

D'autre part, les patients inclus dans l'essai ont été sélectionnés sur le nombre de crises antérieures ce qui n'est pas conforme à la population d'analyse.

Le RDCR estimé n'est pas transposable à des patients avec une activité plus faible de la maladie et à une population adolescente.

5.3.2. Structure du modèle

► Type de modèle

Une revue de la littérature a été effectuée pour sélectionner le type de modèle, mais aucun modèle n'a été identifié pour cette pathologie.

Il a été choisi de développer un modèle de type Markovien car la population de patients est relativement homogène et les critères de résultats ne sont pas attendus être influencés par les caractéristiques individuelles des patients.

Ce modèle de Markov présente 4 états de santé : l'état décès et 3 états fondés sur la gravité de la maladie. La distinction entre ces états se fonde sur une étude rétrospective proposant une classification de la pathologie sur la base du nombre de crises de porphyrie : asymptomatique (porteur asymptomatique n'ayant pas fait de crises), symptomatique (patient ayant eu 1 - 4 crises) et récurrent (patient ayant eu plus de 4 crises) sur l'année (Neeleman RA 2018).

L'industriel précise que l'étude de Neeleman a montré qu'il existait une différence significative de prise en charge et de coûts associés à la gravité de la pathologie. La corrélation entre le nombre de crises et la prévalence de symptômes ainsi que les comorbidités chroniques a également été confirmée par l'avis d'experts français qu'il a interrogé.

Figure 1. Structure du modèle tel que présentée par l'industriel (source : rapport technique, juin 2020)

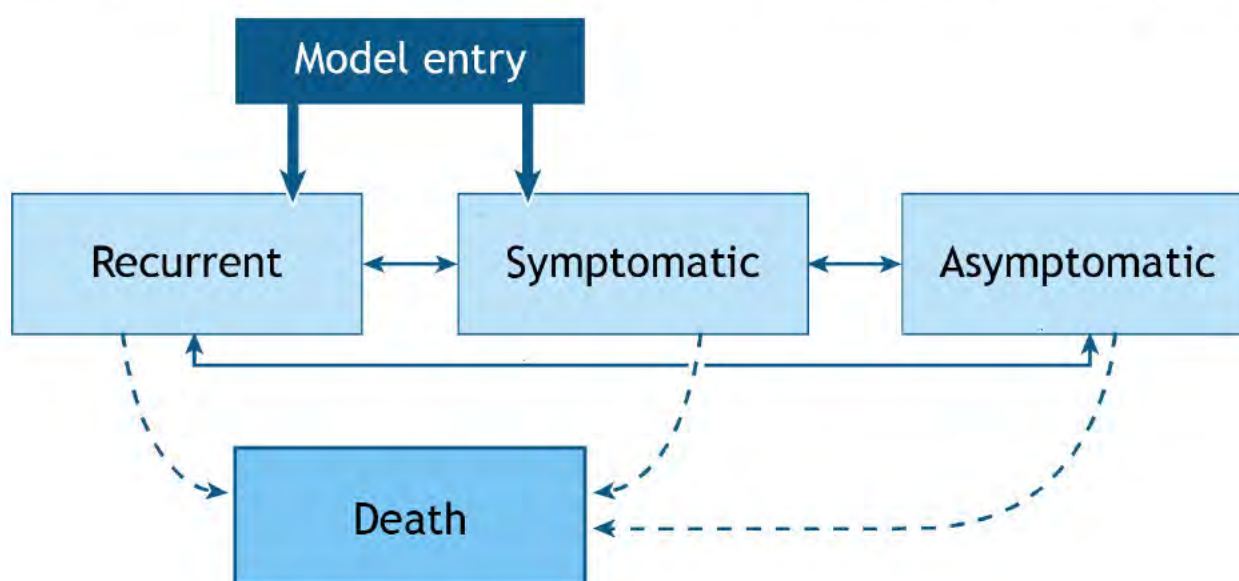


Tableau 4. Echelle de gravité utilisée dans le modèle

Etat de santé	Définition	Justification / preuves existantes
Asymptomatique	Taux de crises annuel (TCA)=0	Absence de crise aiguë et moins de symptômes et comorbidités
Symptomatique	$0 < \text{TCA} \leq 4$	1 à 4 crises par an correspondant à une gravité inférieure qu'un nombre plus élevé de crise par an (cf. critères d'inclusion dans ENVISION et (Neeleman RA 2018)
Récurrent	$4 < \text{TCA}$	Plus de 4 crises par an sont associés à une prévalence plus élevée des symptômes et comorbidités (Neeleman RA 2018) (Gouya L 2019) (Update review of the acute porphyrias. 2017).

AAR : taux de crises annualisé.

► Evénements intercurrents

Crises aiguës

Seules les crises nécessitant une hospitalisation, une visite médicale urgente ou une injection d'hémine à domicile sont prises en compte.

Ces crises sont associées à des coûts et des pertes d'utilités.

Symptômes chroniques et complications de la maladie

Dans chacun des états, des symptômes chroniques et des complications peuvent survenir. Ces symptômes et complications sont associés à des pertes d'utilité, des coûts et, pour l'une d'entre elles, à un surrisque de mortalité.

Evénements indésirables.

Les événements indésirables pris en compte dans le modèle sont les événements indésirables sévères (grade ≥ 3) en lien avec le traitement pour les patients sous givosiran.

Les événements indésirables impactent uniquement les coûts.

Arrêts de traitement

Pour les patients sous givosiran, les arrêts de traitements modélisés correspondent aux arrêts observés dans l'essai ENVISION qui ont été extrapolés au-delà de la période de suivi.

Survenue de la ménopause

Les données sur l'histoire naturelle de la PHA et les avis des experts s'accordent sur le fait qu'après la ménopause il est rare de voir des femmes faire des crises. L'arrêt des crises liée à la survenue de la ménopause chez les femmes et ses conséquences sur la poursuite du traitement est modélisé.

Analyse de la HAS

La structure du modèle est cohérente avec les données disponibles. Ce type de modèle présente cependant des limites pour prendre en compte la survenue d'événements chroniques et de comorbidités puisqu'il n'a pas de mémoire.

Etats de santé

Le choix des états de santé du modèle repose sur les données de la littérature. Une autre option a été envisagée eu égard aux avis d'experts et à l'analyse des données ENVISION afin d'améliorer la granularité du modèle. En analyse de sensibilité, un modèle avec un état supplémentaire, dit « sévère », est envisagé. Cet état se caractérise par une fréquence de crises très élevée, définie par un taux de crise annuel supérieur à 24 crises par an. Ainsi, dans cette alternative, l'état récurrent est défini par un taux annuel de crise compris entre 4 et 24 par an.

Compte tenu des données disponibles, il a été demandé au cours de l'échange technique de ne conserver que 3 états de santé en analyse de référence. Le choix d'introduire une distinction supplémentaire à l'échelle de sévérité avec une distinction de +/- 24 crises par an n'était pas suffisamment justifié et les différences introduites dans cet état pour le caractériser se fondaient sur des hypothèses fortes.

L'analyse de sensibilité réalisée avec un modèle avec un 4^e état de santé « sévère » permet d'estimer l'impact attendu d'une amélioration de la granularité de la charge financière que représente pour le système de santé la prise en charge des crises des patients "sévére" ayant plus de 24 crises par an. Dans cette analyse, seule une différence de fréquence de crises est considérée entre les états « récurrent » et « sévère » ce qui permet de limiter les hypothèses. Le RDCR diminue de -23%, le choix retenu en analyse de référence est conservateur.

Evénements intercurrents

Les événements intercurrents pris en compte dans le modèle sont cohérents avec la pathologie.

5.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

Une durée de simulation de 20 ans a été retenue dans l'analyse de référence.

Durée des cycles du modèle

La durée d'un cycle dans le modèle est de 6 mois en cohérence avec la durée de suivi de l'essai clinique ENVISION. Une correction de demi-cycle a été intégrée.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

L'hypothèse d'un maintien de l'effet du traitement au-delà du suivi.

Après arrêt du traitement, les probabilités de transition du bras « prise en charge usuelle seule » sont appliquées, mais il n'y a pas de perte de l'effet acquis par le traitement.

Analyse de la HASLa durée de simulation

La durée de simulation est acceptable.

La durée des cycles

Les durées de cycles sont adaptées à la pathologie.

Les hypothèses d'extrapolation

L'hypothèse d'un maintien d'effet est acceptable compte tenu des données, mais devra être corroborée.

5.3.4. Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états du modèle**► Source de données***Essai ENVISION*

L'essai de phase III, ENVISION (ALN-AS1 003) est une étude pivot multicentrique (36 centres dans 18 pays dont 1 centre en France : 1^{er} recruteur mondial avec 7 patients), randomisée (1 :1), comparative, en double aveugle versus placebo, dont l'objectif était de démontrer la supériorité de givosiran en termes de réduction du taux annualisé de crises de porphyrie composites (définies par la nécessité d'une hospitalisation, d'une visite médicale d'urgence ou d'une perfusion intraveineuse d'hémine à domicile) chez des patients atteints de PAI.

Cet essai a été réalisé entre le 07/12/2017 (date à laquelle le 1^{er} patient a été inclus) au 31/01/2019 (date de l'extraction des données pour l'analyse principale à 6 mois).

Au total, 109 patients ont été sélectionnés, 94 ont été randomisés et tous ont terminé la phase des 6 mois de traitement en double aveugle.

L'essai était stratifié selon les critères suivants :

- forme de PHA (PAI 94,7% des patients ou non PAI : 1,1% CH, 2,1% avaient PV ; 2,3% avaient une PHA sans mutation décelée dans un gène impliqué dans la PHA) ;
- antécédent de traitement prophylactique par hémine ;
- taux annualisé de crises au cours des 12 derniers mois avant la randomisation : <7 crises vs ≥ 7 crises.

Dans cette étude, l'hémine pouvait être administrée en dernier recours pour le traitement des crises aiguës si cela était cliniquement indiqué.

A la fin de la période de traitement (6 mois), les patients éligibles des groupes givosiran et placebo ont eu la possibilité de poursuivre le traitement par givosiran dans une phase d'extension en ouvert pour une période allant jusqu'à 29 mois.

Le critère principal de jugement est fondé sur les crises de porphyrie. Ce critère peut être hétérogène, avec des crises de sévérité variables. Dans l'essai, il est défini de façon à prendre en compte les crises nécessitant une intervention médicale spécifique majeure avec ou sans hospitalisation qui peuvent ainsi être mesurés objectivement. Le fait d'objectiver les crises par des événements concrets rend le critère de jugement principal pertinent au regard de la pratique clinique.

L'analyse finale a montré un taux annualisé de crises de 3,35 (IC95 [2,37 ; 4,74]) dans le bras givosiran versus 12,26 (IC95% : [9,22 ; 16,29]) dans le bras placebo. Le givosiran était associé à une réduction statistiquement significative de 73% du taux annualisé de crises aboutissant à un rapport du nombre de crises dans le groupe givosiran sur le nombre de crises dans le groupe placebo (RR) de 0,27 ($p < 0,0001$). Et, 50,0 % des patients du bras givosiran n'ont eu aucune crise de porphyrie selon la définition du critère de jugement principal par rapport à 17,4 % des patients du bras placebo.

Tableau 5. Etude ENVISION - Résultats du critère portant sur le taux annualisé de crises (TAC) de porphyrie pendant a période de 6 mois en double aveugle ; (Population FAS)

	Placebo (N=46)	Givosiran (N=48)
Nombre total de crises	297	90
Durée totale du suivi (années)	21,2	22,4
Nombre de patients ayant 0 crises, n (%)	8 (17,4)	24 (50,0)
TAC Médian (Q1, Q3)	10,65 (2,24 ; 25,93)	1,04 (0,00 ; 6,35)
TAC Moyen (IC95% CI)	12,26 (9,22 ; 16,29)	3,35 (2,37 ; 4,74)
Rate ratio (IC95%)		0,27 (0,17 ; 0,43)
p		1,356E-08

L'essai le givosiran a également montré une réduction statistiquement significative entre givosiran et le placebo :

- des taux moyens urinaires d'ALA par rapport au placebo chez les patients atteints de PAI avec une différence moyenne entre les bras de traitement de 19,1 mmol/mol Cr au 6^e mois ($p < 0,0001$) ;
- des taux urinaires moyens de PBG par rapport au placebo avec une différence de 36,2 mmol/mol Cr ($p < 0,0001$) ;
- du nombre annualisé de jours d'hémine par rapport au placebo avec une réduction de 77% avec un rapport des doses = 0,23, $p < 0,0001$ et avec 54,3 % des patients du groupe givosiran versus 23,3 % des patients du groupe placebo n'ayant reçu aucune administration d'hémine).

Une différence significative n'a pas pu être montrée sur les critères secondaires suivants hiérarchisés : le score quotidien de douleur la plus intense mesuré sur une échelle numérique ; le score quotidien de fatigue la plus intense mesuré par le BFISF, le score quotidien de nausées la plus intense mesuré sur une échelle numérique, la partie « Physical component summary » (PCS) de l'échelle SF-12.

L'industriel note que si la proportion de patients avec PAI est très importante, l'étude porte sur toutes les formes de PHA. L'induction de l'ALAS1 joue un rôle central dans la physiopathologie de toutes ces formes et tous les sous-types répondent de manière similaire au traitement des crises par un inhibiteur de la synthèse de la protéine ALAS1.

Etude d'extension OLE

A la date de cut off du 23 Juillet 2019, tous les patients avaient été suivis jusqu'au 12^e mois et 36 patients avaient été suivis jusqu'au 18^e mois. Sur les 94 patients randomisés, 93 ont été inclus dans la phase d'extension. 3 patients ont arrêté le traitement de l'étude pendant la phase extension.

Dans l'étude OLE, en ouvert, les patients traités par givosiran pendant les 6 mois en aveugle pouvaient soit continuer ce traitement au même dosage (2,5 mg/kg/mois) soit à un dosage moindre (1,25 mg/kg/mois). Chez les patients traités par givosiran 2,5 mg/kg sur toute durée du suivi, la

réduction du taux annualisé de crises a été maintenue, voire accentuée : avec un taux médian de 0 crises après 12 mois de traitement alors qu'il était de 1,04 à l'issue des 6 1^{er} mois. Chez les patients ayant eu une réduction de dose, le taux médian de crise est de 1,54.

Après l'initiation d'un traitement par givosiran lors de la phase d'extension, une réduction du taux annualisé de crises a été observée, avec un taux médian annualisé passant de :

- 12,74 crises sous placebo à 1,55 sous givosiran 2,5 mg/kg/mois ;
- 6,64 crises sous placebo à 1,58 sous givosiran 1,25 mg/kg/mois.

Les résultats de la phase d'extension en ouvert à 18 mois sont attendus fin 2020, l'analyse préliminaire montre que la poursuite du traitement par givosiran a permis de maintenir voire d'améliorer la diminution le critère composite du taux annuel de crises :

- Le taux moyen de crises annualisé dans le groupe givosiran sur la période de 18 mois était de 0,72. La différence entre le taux médian de crises annualisé historique et le taux médian annualisé pendant le traitement par le givosiran représente une réduction globale de 91 %.
- Le taux moyen de crises annualisé sur la période d'extension ouverte (OLE) jusqu'au 18^e mois était de 0,58, ce qui représente une diminution par rapport au taux médian annualisé (médiane = 1,04) observé pendant la période en double aveugle.

► Répartition des patients dans les états du modèle

A l'entrée du modèle

Les patients entrent dans le modèle dans les états de santé « Symptomatique », « Récurrent » et « Sévère » selon la distribution observée dans l'étude ENVISION. A l'entrée du modèle, 27% des patients entrent dans l'état symptomatique et 73% dans l'état récurrent.

Tableau 6. Répartition des patients à l'entrée du modèle (ENVISION, population PHA)

Etat de santé	Givosiran (n)	Placebo (n)	Ensemble (n)	Proportion
Asymptomatique	0	0	0	0%
Symptomatique	13	12	25	27%
Récurrent	35	32	67	73%
Total	48	44	92*	100%

* au total, sur les 94 patients inclus : deux patients du bras placebo ont été exclus des analyses. Un patient en raison d'une violation du protocole et l'autre car il ne répondait pas aux critères d'inclusion (avoir eu au moins deux crises au cours des 6 mois précédents le début de l'étude).

Estimation des probabilités de transition associées au givosiran

Lors du 1^{er} cycle de 6 mois, l'effet observé de givosiran dans ENVISION lors de la période de double aveugle a été appliquée.

Tableau 7. Probabilités de transition utilisées pour le 1^{er} cycle, bras givosiran (ENVISION double aveugle givosiran)

De vers	Asymptomatique	Symptomatique	Récurrent	Total
Asymptomatique	1,00	0,00	0,00	1,00
Symptomatique	0,85	0,08	0,08	1,01
Récurrent	0,37	0,17	0,46	1,00

Lors du 2nd cycle, l'effet observé de givosiran dans ENVISION lors de la période d'extension a été appliqué. Les probabilités ont été calculées en considérant uniquement les patients ayant reçu givosiran durant la période en double aveugle (soit ayant reçu 12 mois de traitement).

Tableau 8. Probabilités de transition utilisées pour le 2^e cycle, bras givosiran (OLE ouvert givosiran tout dosage après 6 mois de givosiran)

De \ vers	Asymptomatique	Symptomatique	Récurrent	Total
Asymptomatique	0,96	0,04	0,00	1,00
Symptomatique	0,71	0,29	0,00	1,00
Récurrent	0,12	0,35	0,53	1,00

A partir du 3^e cycle, il a été fait l'hypothèse d'un maintien de l'efficacité (absence de transition autres que celles vers l'état décès). Les données disponibles pour modéliser l'effet à long terme du givosiran sont limitées. La période OLE de l'étude de phase 1, partie C (« study 002 ») sur le givosiran a mis en évidence le maintien de la réduction des crises jusqu'à 3 ans (des données datées du 16 octobre 2019), indiquant ainsi les avantages continus du traitement par le givosiran.

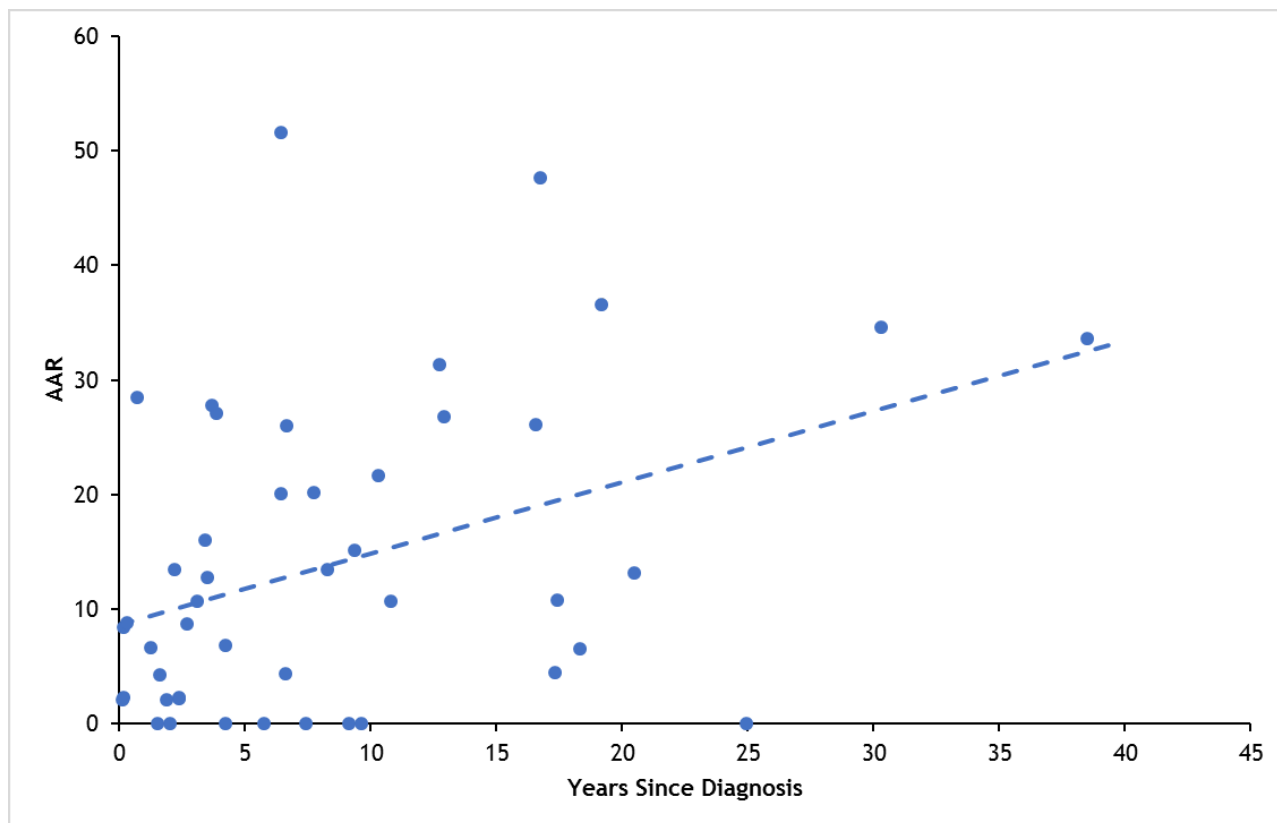
Estimation des probabilités de transition associées à la prise en charge usuelle seule

Les mêmes sources sont utilisées pour estimer les probabilités de transition associées à la prise en charge usuelle. Les données du bras placebo de l'essai ENVISION sont utilisées pour estimer les probabilités appliquées au 1^{er} et 2^e cycle. Au-delà, il est supposé que la cohorte reste constante.

Tableau 9. Probabilités de transition appliquées au 1^{er} et 2^e cycles, bras prise en charge usuelle seule (ENVISION double aveugle placebo)

De \ vers	Asymptomatique	Symptomatique	Récurrent	Total
Asymptomatique	1,00	0,00	0,00	1,00
Symptomatique	0,42	0,17	0,42	1,00
Récurrent	0,03	0,09	0,88	1,00

L'industriel considère qu'il s'agit d'une hypothèse d'extrapolation prudente. Une analyse sur les données ENVISION montre une relation croissante entre le temps depuis le diagnostic et le taux annuel de survenu des crises. Cela suggère un phénomène d'aggravation de la maladie au fil du temps en l'absence de traitement. Le caractère prudent et peu probable de l'hypothèse de stabilité de la maladie en l'absence de traitement est soutenu par les experts.

Figure 2. Association entre l'AAR et les années depuis le diagnostic de l'PHA dans ENVISION

► Estimation des probabilités de transitions vers l'état décès

La mortalité en population générale est appliquée.

Aucune surmortalité en lien avec les crises n'est appliquée dans le modèle.

Concernant la surmortalité associée aux symptômes et aux comorbidités, compte tenu de l'incertitude et du risque de double compte, à la suite de l'échange technique, seule la surmortalité en lien avec l'insuffisance rénale a été considérée. Cette approche permet en outre de pallier l'incertitude en limitant le nombre de sources. Le surrisque associé à l'insuffisance rénale se fonde sur l'étude Landray et al. 2010. (Landray MJ 2010).

L'étude de Landray est une étude prospective monocentrique anglaise dont l'objectif était de quantifier et de comparer les risques de décès et d'insuffisance rénale terminale dans une cohorte de patients atteints d'insuffisance rénale chronique aux stades 3 à 5 ne recevant pas de traitement de substitution rénale ainsi que de mettre au point des méthodes cliniquement utiles pour prédire les risques applicables à d'autres populations souffrant de maladies rénales connues. Cette étude a inclus 382 patients anglais dont 64,9% d'hommes, d'âge moyen 61,5 ans. Au total, 88 patients avec une insuffisance rénale de stade 3, 178 de stade 4 et 116 de stade 5. Cette étude a estimé le taux de mortalité à 3,9% par an pour les patients de stade 3, 6,3% par an pour les patients de stade de 4 et de 9,2% pour les patients de stade 5. L'industriel souligne que cette étude présente plusieurs limites dont la transposabilité aux patients français et, en particulier, à la population simulée (âge plus avancé, majorités d'hommes).

Afin de limiter l'incertitude quant à la prise en compte des données de cette étude et de ne pas surestimer la mortalité en lien avec l'insuffisance rénale, seules les données de mortalité en lien avec l'insuffisance rénale de stade 3 et 4 ont été utilisées. Ainsi, un taux de mortalité 5,1% par an a été calculé (moyenne des mortalités des stades 3 et 4).

Le surrisque de mortalité pour l'insuffisance rénale est estimé à 5,75 en se fondant sur le rapport entre la surmortalité liée à l'insuffisance rénale et celle de la population générale française selon le sexe et l'âge sur la base des de l'INSEE. Ce surrisque a été multiplié par la prévalence respective par état de santé telle que rapportée dans Neeleman et al. 2018 afin d'estimer le surrisque de mortalité par état de santé.

Tableau 10. Surrisque de mortalité par état de santé en comparaison à la population générale française dans le modèle

Etat de santé	Prévalence de l'insuffisance rénale chronique	HR
Asymptomatique	13%	1,63
Symptomatique	46%	3,17
Reccurent	64%	4,02

Analyse de la HAS

Les données disponibles sont clairement présentées et la façon dont elles sont utilisées en analyse de référence et de sensibilité est clairement présentée.

Estimation des probabilités de transition entre état de santé selon la gravité de la maladie : l'absence de données de long terme, de vie réelle ou dans l'essai, contraint à faire des hypothèses sur l'évolution des patients au-delà de l'essai clinique. Pour le bras givosiran, l'incertitude associée au fait de considérer un maintien de l'effet (absence de transition après 2 cycle) a été explorée en analyse de sensibilité :

- En utilisant les données de l'essai clinique et de la période en ouvert des patients ayant reçu du givosiran sur la période en double aveugle jusqu'au 3^e cycle. L'utilisation des données à 18 mois semble montrer que le choix retenu en analyse de référence est conservateur (RDCR -8%).
- En extrapolation des données de l'essai jusqu'à 3 ans. Cette analyse extrapole une amélioration de l'effet du traitement jusqu'à 3 ans. Dans cette analyse, le RDCR varie de +8%
- En extrapolant les résultats sur l'ensemble de l'horizon temporel et en considérant que l'efficacité observée à 12 mois continue d'être observée (probabilité de transition appliquées sur tout l'horizon temporel). Dans cette analyse, le RDCR varie de +97%.
- Pour le bras « prise en charge usuelle », une analyse prend en compte l'impact d'une progression de la maladie au cours du temps à partir du 2^e cycle et jusqu'à 10 ans. La probabilité que la maladie progresse a été calculée en fonction de la relation entre le taux annuel de crise et le temps écoulé depuis le diagnostic dans ENVISION. Dans cette analyse, le RDCR varie de -1%.

Les choix retenus en analyse de référence sont acceptables et cohérents avec les connaissances disponibles. L'analyse extrapolant les résultats sur 20 ans montre un impact important et défavorable au produit évalué. L'extrapolation des probabilités de transition permet à un plus grand nombre de patients atteint l'état asymptomatique dans le bras prise en charge usuelle (extrapolation de ce qui est observé sur 6 mois) et aucune dégradation possible de l'état de santé n'est envisagée par la suite (100% des patients qui atteignent l'état asymptomatique y reste). Pour givosiran, l'extrapolation de ce qui est observé dans OLE entre le cycle 2 et la vie entière est un peu moins favorable que dans les données d'ENVISION à 6 mois,

avec notamment une faible probabilité d'asymptotique susceptible de passer en symptomatique. Il est considéré que l'approche utilisée pour extrapoler les données cliniques est à prendre avec précaution car elle maintient l'effet placebo sur le long terme. Si l'on considère que l'extrapolation des résultats du givosiran tout en considérant l'absence d'un effet placebo sur tout l'horizon temporel (pas de transition dans le bras placebo), le RDCR est d'environ -36% (analyse HAS).

Estimation des probabilités de transitions vers l'état décès :

Les choix proposés avant échange technique introduisant un surrisque de mortalité spécifique à chaque symptôme et à chaque comorbidité ne peuvent être utilisés comme une estimation crédible en raison de la multitude de source utilisée, de l'importance du risque de double compte et des limites propres à l'estimation des survenues de symptômes et comorbidités pour documenter les états du modèle. Restreindre la prise en compte de la surmortalité à l'insuffisance rénale chronique est cohérent avec le risque de double compte entre les comorbidités et symptômes identifiés par Neeleman.

Cependant, le choix d'introduire un surrisque de mortalité liée à l'insuffisance rénale chronique est une hypothèse arbitraire. En outre, l'estimation de la survenue de l'insuffisance rénale chronique dans le modèle est fragile (cf. paragraphe sur l'estimation de la survenue des événements intercurrents) tout comme l'estimation du surrisque de mortalité qui y est associé.

En l'état des connaissances sur la pathologie, aucune donnée ne permet de savoir s'il y a un surrisque de mortalité associé aux états de santé et, le cas échéant, de l'estimer. Considérant ces éléments, il s'agit de savoir dans quelle mesure l'introduction de ce surrisque est susceptible de favoriser le produit évalué. Les analyses de sensibilité proposées montrent qu'en l'absence de surrisque le RDCR serait de -1%. L'hypothèse d'un effet mécanique de la réduction des crises sur les comorbidités a peu d'impact sur la mortalité considérant les choix retenus par l'industriel pour estimer l'impact du surrisque de mortalité.

5.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Crises aiguës

Le nombre moyen de crises associé à chaque état de santé a été obtenu à partir des données de l'étude ENVISION et son extension.

Le taux de crises moyennes annualisées (TCA) par état de santé a été estimé en regroupant les observations entre les bras de traitement en double aveugle (6 mois) et la période OLE (à la limite du 12^e mois) de l'essai ENVISION chez l'ensemble des patients atteints de PHA, puis en les stratifiant par état de santé (qui sont définis en fonction du nombre de crises).

Le TCA a été calculé à l'aide de la formule suivante :

- $TCA \text{ à } 6 \text{ mois (6M)} = ((\text{Crises}_{6M} - \text{Crises de base}) / (\text{FU}_{12M} - \text{FU}_{6M})) * 365.25 - TCA \text{ à } 12 \text{ mois (12M)} ;$
- $TCA_{12M} = ((\text{Crises}_{12M} - \text{Crises}_{6M}) / (\text{FU}_{12M} - \text{FU}_{6M})) * 365.25$ Où FU représente le temps de suivi (jours).

Toutes les observations ont été incluses dans l'analyse, indépendamment du groupe de traitement ou de la dose.

Tableau 11. Taux moyen de crises annuelles par état de santé

Etat de santé	Nombre moyen de crises annuelles
Asymptomatique	0,00
Symptomatique	2,36
Récurrent	14,26

Symptômes chroniques et complications de la maladie

L'étude en vie réelle de Neeleman (Neeleman RA 2018) est considérée comme la plus pertinente pour modéliser les symptômes chroniques de la PHA, les comorbidités et les complications à long terme.

L'étude en vie réelle a collecté les données des dossiers des patients et des questionnaires patients entre 1960 et 2016 pris en charge au Centre médical Erasmus de Rotterdam (Pays bas). Les symptômes et complications liés à la porphyrie, la fréquence des crises, la fréquence des hospitalisations, les jours d'hospitalisation liés aux crises aiguës, la fréquence des perfusions d'hème et les coûts des soins de santé basés sur les hospitalisations et la thérapie à l'hème ont été collectés et comparés à une population contrôle. L'analyse des patients a été faite en séparant les patients ayant fait au moins une crise (≤ 4 crises) de ceux ayant fait plus de 4 crises (> 4 crises). L'étude a porté sur 11 cas PAI récurrents, 24 cas PAI symptomatiques et 53 porteurs de PAI comme témoins ont été inclus.

La prévalence des symptômes chroniques et comorbidités relevée dans cette étude a été intégrée dans le modèle pour définir les coûts et utilité associés aux différents états de santé.

Tableau 12. Prévalence des symptômes chroniques issue de l'étude Neeleman, en fonction du stade de la PHA (Récurent = plus de 4 crises/an, Symptomatique = 1 à 4 crises par an, Asymptomatique = 0 crise).

Symptômes chroniques / comorbidités	Récurent	Symptomatique	Asymptomatique
Douleurs	100%	92%	30%
Céphalées	36.4%	29.2%	13.2%
Poitrine	9.1%	4.2%	1.9%
Dorsale	45.5%	33.3%	7.5%
Abdomen	90.9%	79.2%	28.3%
Extrémités supérieures	36.4%	25.0%	3.8%
Extrémités inférieures	45.5%	25.0%	5.7%
Génitales	0.0%	8.3%	0.0%
Neurologique	82%	46%	17%
Paraesthésie	36.4%	8.3%	7.5%
Faiblesse moteur	45.5%	20.8%	7.5%
Paralysie	9.1%	20.8%	1.9%
Incontinence urinaire	0.0%	4.2%	0.0%
Neuropathie avancée / Coma / Echec Resp	27.3%	20.8%	0.0%
Psychiatrique	82%	33%	19%
Anxiété	45.5%	20.8%	5.7%
Dépression	36.4%	12.5%	9.4%
Psychoses/Hallucinations	36.4%	4.2%	9.4%
Insomnie	27.3%	20.8%	11.3%
Suicidalité	18.2%	0.0%	1.9%
Comorbidités			
Hypertension	72.7%	70.8%	26.4%
Insuffisance rénale chronique	63.6%	45.8%	13.2%
Carcinome hépatocellulaire	9.1%	8.3%	1.9%
Hyponatremie	72.7%	37.5%	0.0%
Epilepsie	45.5%	12.5%	0.0%
Anémie	63.6%	16.7%	5.7%

Seule la prévalence des symptômes et comorbidités au cours du suivi est connue. Dans le modèle, pour chaque état de santé, les coûts, utilités et mortalité associés ont été calculés en pondérant chaque données (coûts, utilité, mortalité) par la prévalence des symptômes/comorbidités.

Evénements indésirables

Les taux d'EI par cycle sont estimés à partir de l'essai ENVISION. Ce taux est appliqué à chaque cycle de l'analyse pour la cohorte sous givosiran, indépendamment de l'état de santé dans lequel elle se trouve.

Tableau 13. Taux d'EI par cycle

El (% par cycle)	Givosiran
Asthénie	0,021%
Augmentation alanine aminotransferase	0,000%
Surcharge en fer	0,021%
Céphalée	0,021%

Arrêts de traitement

Les durées de traitement observées dans l'essai ENVISION ont été ajustées et extrapolées via une fonction log-logistique. Cette fonction, 2^e fonction sur les critères d'ajustement statistique, a été

retenue car elle permet une probabilité d'arrêt diminuant au fil du temps, hypothèse plus plausible selon l'industriel.

Après arrêt du traitement, la matrice associée au bras « prise en charge actuelle » s'applique en cas d'arrêt.

Par ailleurs, le modèle intègre le fait que certaines doses de traitement peuvent être oubliées. Le taux d'observance de l'essai clinique ENVISION de 98% est appliqué.

Ménopause

L'âge moyen de la ménopause est estimé à 51 ans. Il est considéré qu'après 51 ans les femmes n'ont plus de crises et arrêtent le traitement par givosiran. En l'absence de crise, seuls les symptômes et comorbidités associés aux états de santé restent pris en compte après la ménopause.

Analyse HAS

Crises aiguës

La modélisation des crises aiguës dans les différents états de santé est explicitée et cohérente avec les données disponibles.

Symptômes et comorbidités

L'inclusion des symptômes et comorbidité est cohérent avec la pathologie. Néanmoins, leur prise en compte repose sur une seule étude non réalisée en France et qui présente des limites pour intégrer les comorbidités et symptômes dans le modèle. Cette étude montre qu'au cours du suivi, les comorbidités et les symptômes chroniques étaient plus fréquents lorsque le nombre de crise était plus élevé. Cette étude ne permet pas d'estimer le taux d'occurrence ou de décrire l'évolution de ces symptômes et comorbidités en fonction de l'évolution des crises. Il est possible que des patients voient leur nombre de crises aiguës diminuer sans pour autant que les symptômes ou comorbidités n'évoluent à la baisse. Si ces symptômes ou comorbidités sont la conséquence d'une crise et qu'ils sont irréversibles, le givosiran ne sera pas attendu avoir d'impact sur les symptômes et comorbidités déjà présents.

Aucune donnée issue de l'essai démontrant un impact sur les comorbidités présentes à l'entrée n'est montrée. L'intégration des comorbidités et symptômes telle que proposée repose sur l'hypothèse selon laquelle il existe un lien direct entre le nombre de crises et les comorbidités/symptômes chroniques indépendamment des antécédents de crises des patients. Les données actuellement disponibles ne permettent pas de corroborer cette hypothèse.

Evènements indésirables

Les taux d'EI modélisés sont clairement présentés. Il aurait été intéressant d'analyser l'évolution des taux d'EI au cours de la période de suivi en ouvert afin de confirmer que les taux estimés sur 6 mois sont stables dans le temps et que les données introduites dans le modèle sont cohérentes avec l'ensemble des données disponibles.

Arrêt de traitement

Le choix de considérer que les arrêts de traitements sont attendus diminuer avec le temps se fonde sur des données de court terme. S'il est envisageable que les arrêts en lien avec la survenue d'EI ou l'absence d'efficacité observée survienne plus fréquemment au cours des 1^{er} mois qu'à 6 mois ou un an, il n'est pas évident d'en déduire une tendance à la baisse des arrêts sur 20 ans. Les raisons motivant un arrêt à court terme et à long terme ne sont sans doute pas les mêmes.

Le choix de la fonction d'extrapolation repose sur une hypothèse. Sous une autre hypothèse, par exemple de risque d'arrêt suivant une fonction exponentielle (risque d'événement constant), le RDCR varie de +6%.

Par ailleurs, la prise en compte de l'arrêt du traitement sur la trajectoire des patients dans le modèle n'est pas claire. Il est mentionné qu'après arrêt la matrice de transition du bras « prise en charge usuelle » est appliquée. S'il s'agit de la matrice de transition du 1^{er} cycle alors cela revient à réintroduire la possibilité de transiter avec une amélioration de la situation (effet placebo). Il n'est pas précisé sur combien de cycles est appliqué cette matrice et quelle hypothèse sous-jacente justifie ce choix. L'arrêt de traitement devrait être associé à une perte d'effet traitement, les éléments présentés ne permettent pas de s'assurer que la façon dont l'arrêt est modélisé revient bien à simuler une perte d'effet traitement.

Survenue de la ménopause

Le choix de prendre en compte l'effet de la ménopause de façon similaire dans les deux bras est cohérente avec l'impact attendu de l'âge sur la trajectoire des patientes. Le choix de considérer que l'ensemble des patientes arrêtent leur traitement en analyse de référence est acceptable au vu de l'hypothèse de l'absence de crise. Ce choix a fait l'objet d'analyse de sensibilité testant :

- l'absence d'impact de la ménopause sur la trajectoire des patients ;
- l'impact de la ménopause sur l'arrêt du traitement avec la possibilité de ne pas arrêter le traitement car un risque de crise persiste dans tous les états ou dans l'état récurrent ;
- l'âge à partir de laquelle les patientes sont considérées ménopausées (+/- 5 ans).

5.4. Mesure et valorisation des états de santé

5.4.1. Approche méthodologique et sources de données

Compte tenu de la durée de l'essai clinique, du faible nombre d'événements, les données de l'étude ENVISION n'étaient pas exploitables (résultats incohérents, impossibilité d'identifier l'impact de la crise sur l'utilité).

Une revue de la littérature a été faite et a mis en évidence qu'il existe aucune source d'utilité spécifique à la pathologie en fonction des états de santé considérés dans le modèle.

Compte tenu de la disponibilité des données, l'approche retenue consiste à considérer l'utilité de la population générale et d'appliquer des désutilités en fonction de la survenue de crises aiguës, des symptômes et comorbidités chroniques afin d'estimer l'utilité propre à chaque état de santé. Les désutilités sont appliquées à l'utilité de la population générale ajustée sur l'âge et le sexe à chaque cycle, ainsi le vieillissement de la cohorte est pris en compte.

Pour cela, plusieurs sources ont été mobilisées afin de déterminer :

- l'utilité de la population générale par tranche d'âge (Ara R 2011)
- la désutilité associée à une crise de PHA (Gouya L 2019);
- les désutilités associées aux symptômes chroniques et comorbidités (Sullivan PW 2011) ; (Eriksson D 2016) ; (Ara R 2011).

Gouya et al. ont rapporté les résultats d'une étude prospective, multinationale de l'histoire naturelle de la maladie et la prise en charge des patients atteints de porphyrie hépatique aiguë présentant des attaques récurrentes entre septembre 2014 et novembre 2016 dans 21 centres

(sept aux États-Unis et 14 en Europe). L'étude comprenait des visites (à l'inclusion, à 6 mois et à 12 mois en option) durant lesquelles les patients remplissaient des questionnaires détaillant les symptômes et leur traitement ainsi qu'un questionnaire EQ-5D-5L. En outre, à une et deux semaines après une crise, des entretiens téléphoniques étaient réalisés. Au total, 112 patients ont été inclus, dont 104 avec PAI, 3 avec HCP et 5 avec VP. Les patients étaient principalement des femmes (89%) principalement d'Europe (56%). Sur les 295 observations collectées, 159 ont pu être exploitées (135 exclues en lien avec la prise d'hémine comme traitement prophylactique) dont 16 obtenues durant une crise. Ainsi, cette étude permet d'estimer le décretement d'utilité en lien avec une crise aiguë.

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

► Désutilité liée à la crise

La désutilité est appliquée dans le modèle pour la durée moyenne de la crise observée dans l'étude EXPLORE. La désutilité est dérivée des données EQ-5D-5L converties en utilité Française selon la méthode suivante en utilisant l'algorithme développé par Andrade et al. (Andrade LF 2020).

Seules les données relatives aux questionnaires EQ-5D-5L complétés lors d'une crise ont été utilisées (16 questionnaires). La désutilité par crise a été estimée en prenant la différence entre l'indice d'utilité moyen lors de la crise et en l'absence de crise.

La désutilité est appliquée dans le modèle pour la durée moyenne de la crise observée dans l'étude EXPLORE.

Tableau 14. Désutilité associée aux crises aiguës utilisées en analyse de référence

	Moyenne	ET	95CI	Source
Désutilité crise	-0,190	0,139	-0,474 ; -0,094	EXPLORE Calculé à partir de l'utilité EQ-5D moyen (tarif français) pendant la crise
Durée moyenne (jours)	7,291	0,660	5,978 ; 8,604	EXPLORE Validé par des experts

► Désutilité liée aux symptômes et comorbidités chroniques

Les désutilités associées à chaque symptômes/comorbidités sont reportées ci-dessous.

Tableau 15. Désutilités associées aux symptômes et comorbidités chroniques

Symptôme	Décretement d'utilité	Source
Douleur	-0,217	(Ara R 2011)
Neurologie	-0,227	(Sullivan PW 2011)
Psychiatrique	-0,101	
Hypertension	-0,035	
IR	-0,04	(Eriksson D 2016)
HCC	-0,112	(Sullivan PW 2011)
Hyponatrémie	-0,05	(Ara R 2011)
Epilepsie	-0,067	(Sullivan PW 2011)
Anémie	-0,020	

Analyse de la HAS

L'approche choisie de définir une utilité de la population générale à laquelle des désutilités sont appliquées pour prendre en compte les conséquences de la maladie est acceptable. Néanmoins, les estimations de l'utilité en population générale ou des désutilités appliquées sont fragiles.

L'absence de données exploitables dans l'essai clinique génère une forte incertitude quant à la valorisation des états de santé. Les choix proposés par l'industriel pour pallier cette absence de données présentent des limites :

- La transposabilité à la population d'analyse n'est pas garantie. Le recours à une estimation de l'utilité en population générale fondée sur des données issues du Royaume-Uni plutôt que française est justifié par la volonté de limiter l'hétérogénéité des sources et des méthodes d'estimation de l'utilité. Cette source est également retenue pour estimer la désutilité de 2 symptômes/comorbidités.
- Les désutilités associées aux symptômes et comorbidités sont issues de 3 sources différentes fondées sur l'EQ5D et en population générale au Royaume-Uni pour 2 des études retenues. Concernant l'étude relative à l'insuffisance rénale, l'interprétation des scores issus de cette étude et leur utilisation manque de clarté (l'étude portait sur l'anémie et non directement sur l'insuffisance rénale).
- L'estimation de l'utilité propre aux états de santé repose sur le cumul de désutilités d'événements potentiellement imbriqués.
- L'estimation de la désutilité associée à une crise repose sur un nombre très limité de questionnaires (16) et il n'est pas précisé si cela concerne 16 patients différents ou si un même patient a complété un questionnaire durant une crise plusieurs fois.

Ces sources n'estiment pas des scores d'utilité se rapportant à des populations comparables. L'utilisation d'un questionnaire EQ5D 3L ou 5L est attendue avoir un impact sur la valorisation de l'utilité. Or, la désutilité de la crise est dérivée d'un questionnaire EQ5D5L contrairement aux autres mesures. Il est difficile de savoir si les différences méthode de valorisation affecte ou non l'estimation des différentiels.

Par ailleurs, pour l'industriel, l'approche macroscopique limite le risque de double compte. Ce risque n'est que partiellement limité puisque la désutilité estimée s'applique à la prévalence totale des différentes catégories.

Les analyses de sensibilité réalisées permettent d'explorer partiellement l'impact d'une mésestimation de l'utilité. La non prise en compte des désutilités associées aux comorbidités et symptômes augmenterait le RDCR d'environ 750%. Cette analyse, extrême, a pour intérêt de permettre une mesure des résultats sur les seuls effets estimés par l'essai clinique et en utilisant des données comparables.

L'absence de prise en compte de la désutilité associée aux EI n'est pas conforme. Le risque de double compte n'est pas suffisamment explicité dans la mesure où seuls les EI liés aux traitements ont été retenus. Considérant les données disponibles, l'impact attendu sur le RDCR est cependant faible.

5.5. Mesure et valorisation des coûts

5.5.1. Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont :

- les coûts d'acquisition du traitement,
- les coûts d'administration du traitement ;
- les coûts de transports ;
- les coûts de prise en charge des événements indésirables ;
- les coûts de prise en charge de la phase aiguë des crises selon le mode de prise en charge (hospitalière ou non) ;
- les coûts de prise en charge des symptômes chroniques.

5.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euro₂₀₁₉. L'actualisation a été faite à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) disponible en 2019 pour le secteur Santé.

Tableau 16 : volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Givosiran acquisition	Taux d'observance : 98% Perte de reliquat : 100%	██████ €	Hypothèses de modélisation Observance ENVISION
Givosiran administration	Infirmier à chaque injection	7,00€	NGAP
Prise en charge des EI givosiran	Fréquence variable selon EI	76,55€/cycle	ENVISION CIM 10 et GMH ENC 2017
Transports	Crise prise en charge à l'hôpital et décès en milieu hospitalier	117,94€	IGAS 2016
Prise en charge des crises aiguës	Nombre de crises variable selon l'état de santé	1 710 €/crise	ENVISION GHM/ENC Cours des comptes Hypothèses
Prise en charge des symptômes chroniques et comorbidités			
Etat asymptomatique	Symptômes et comorbidités proportion selon l'état de santé	3 784€/cycle	Dépense ALD et Littérature
Etat symptomatique		10 718€/cycle	
Etat récurrent		16 516€/cycle	
Coût de fin de vie	Au moment du décès	5 301€	ENC 2017, code GHM, GME, MPP

Descriptif

Coûts liés au traitement

La prise en charge usuelle ne génère aucun coût de traitement. Pour le givosiran, les coûts liés aux traitements comprennent l'acquisition, l'administration et de prise en charge des EI.

- Coût d'acquisition des traitements

Le coût du givosiran correspond à une hypothèse de modélisation et a été testé en analyse de sensibilité.

Aucune réutilisation des reliquats n'est modélisée et l'observance est prise en compte.

- Coût d'administration des traitements

Dans le modèle, 100% des injections en sous-cutanée sont réalisées par un infirmier. L'intervention d'une IDE est nécessaire pour la reconstitution du produit.

- Coût de prise en charge des EI

Les événements indésirables sévères liés au traitement par givosiran sont considérés comme pris en charge à l'hôpital. Ils ont été identifiés via les diagnostics principaux associés à ces événements et valorisés à partir de l'ENC 2017.

Tableau 17. Code CIM 10 et GHM associés aux événements indésirables

Type EI	Code CIM 10	GHM	Coût moyen de l'hospitalisation (pondéré public/privé)
Asthénie	Fatigue [asthénie] (R53+2)	23M20Z ; 23K02Z ; 23M20T	1 218,06 €
Augmentation fer	Anomalies du métabolisme du fer (E831)	10M11T ; 10M111 ; 10M112 ; 10M113	1 428,67 €
Céphalée	Céphalée (R51)	01M221 ; 01M022T ; 01M222 ; 01M223 ; 01K06J ; 01M224	1 068,91 €

Coûts liés à la maladie

- Coût de prise en charge des crises aiguës

Le mode de prise en charge des crises observés dans l'essai ENVISION a été utilisé pour estimer le coût moyen de prise en charge d'une crise.

En France, l'hémine est réservée à un usage hospitalier, en analyse de référence, aucun coût n'est appliqué aux crises ayant donné lieu à une injection d'hémine à domicile dans l'essai ENVISION.

Le coût moyen d'une hospitalisation a été déterminé à partir des codes CIM 10 (Autres porphyries (E802) et des GHM correspondant (10M111 ; 10M11T ; 10M112) et valorisé par l'ENC 2017. Le coût moyen d'une hospitalisation (hors transport) est de 2 208,97€ auquel s'ajoute le coût d'acquisition de l'hémine. Il est considéré que les patients hospitalisés reçoivent de l'hémine. Le coût d'acquisition d'une ampoule de 10ml de NORMOSANG (25 mg/ml), solution à diluer pour perfusion, est de 613,88 € TTC. Considérant la dose journalière recommandée de 3 mg/kg une fois pendant 4 jours et le poids moyen des patients (65 kg), le coût total d'acquisition de l'hémine lors d'une crise prise en charge à l'hôpital est de 2 455,52 €.

Par hypothèse, les visites urgentes correspondent à un passage aux urgences sans hospitalisation (donc sans hémine) dont le coût a été estimé à partir du rapport de la Cours des Comptes (Cours des comptes 2020).

Tableau 18. Coût moyen selon le mode de prise en charge des crises aiguës

Mode de prise en charge	% crises	Coût modélisé	Sources
Injection à domicile	7%	0€	Hypothèse
Hospitalisation	34%	4 664,42€	Base de données du médicament GHM/ENC 2017
Visite médicale en urgence*	59%	142€	Hypothèse : visite en urgence = passage aux urgences Rapport des cours des comptes

*définition ENVISION : crise nécessitant une visite en urgence au cabinet de consultation, un centre de perfusion ou un service d'urgence non programmé, qui ne répondaient pas aux critères d'hospitalisation.

- Coût des symptômes et comorbidités

Pour chaque symptômes chroniques ou comorbidité retenus, une revue de la littérature a été réalisée afin d'identifier des coûts français de prise en charge. Les études retenues et les coûts associés à chaque symptômes ou comorbidités sont reportés dans le tableau ci-dessous.

Type de symptômes/comorbidités	Coût	Sources et méthode	Hypothèses
Douleurs de poitrine	736 €/cycle	(Caruba T 2015) <u>Objectif</u> : Déterminer le coût annuel de prise en charge pour l'Assurance maladie en 2012, des 4 traitements utilisés pour prendre en charge l'angor stable : médicaments seuls, angioplastie avec stent nu, angioplastie avec stent actif et pontage aorto-coronaire. Valorisation économique de 6 situations cliniques <u>Perspective</u> : assurance maladie, valorisation coût 2012. <u>Population</u> : Age entre 50 et 70 ans Maladie cardiovasculaire stable Postes de coûts : Consultations généralistes et cardiologues ; Imagerie médicale ; Tests biologiques ; Hospitalisation ; Transport sanitaire ; Médicaments.	Identique à une maladie coronarienne stable comme proxy
Douleurs dorsale	661€/cycle	(Depont F 2010) <u>Objectif</u> : Déterminer le coût total direct médical et non médical de la lombalgie chronique en France et ses facteurs associés. Etude observationnelle rétrospective intégrant des patients représentatifs de ceux souffrant de lombalgie dans la population générale. <u>Perspective</u> : Collective, valorisation coût 2007 <u>Population</u> : 796 patients, âgés de 35 à 75 ans ; avoir des lombalgies au moins une fois par semaine pendant au moins 3 mois au moment de l'inclusion. Age (moyen) : 53ans Homme : 50,60% Durée des lombalgies : <6 mois : 8,3% 6-12 mois : 10,8% 1-2 ans : 12,7% 2-5 ans : 22,9% 5-10 ans : 20,0% >10 ans : 23,1% Comorbidités : Aucune : 36,3% Hypertension : 25,8% ; Osteo-arthrite : 24,9% Diabète : 6%. <u>Postes de coûts</u> : Consultations généralistes et spécialistes ; Physiothérapeute ; Imagerie médicale ; Hospitalisation ; Dispositifs médicaux ; Médicaments.	Identique à la lombalgie comme proxy.
Douleurs : abdomen	770€/cycle	(Tack J 2019) <u>Objectif</u> : Evaluer le fardeau économique du syndrome du côlon irritable modéré à sévère avec constipation dans six pays européens dont la France. <u>Type</u> : Etude observationnelle d'un an,	Hypothèse : symptômes avec un syndrome du côlon irritable avec constipation peut être utilisé comme proxy

		rétrospective (6mois) / prospective (6mois), multi-centrique (France, Allemagne, Italie, Espagne, UK et Suède). Les ressources médicales ayant été obtenues par le biais d'un questionnaire diffusé aux patients inclus sur la base des dossiers médicaux et d'entretiens. <u>Perspective</u> : Collective, valorisation coût 2014 <u>Population</u> : 59 patients, Age (moyen) : 47,7ans Femme : 83,1% <u>Postes de coûts</u> : Consultations généralistes et spécialistes ; Tests de diagnostic ; Hospitalisation Evénements indésirables ; Médicaments ; Thérapies complémentaires.	des douleurs abdominale.
Paralysie	7 008€/cycle	ALD 2009	
Incontinence urinaire	580€/cycle	Avis Botox 2014 (HAS s.d.) <u>Objectif</u> Evaluer le RDCR en France de la toxine botulinique de type A1 (BOTOX 100 U) par rapport à la « continuation des soins courants » dans le traitement de l'hyperactivité vésicale idiopathique avec incontinence urinaire chez des patients en échec du traitement par anticholinergiques. <u>Perspective</u> : collective, coût valorisation 2012. <u>Poste de coûts</u> : anticholinergiques ; protection pour incontinence, administration ; suivi, événements indésirables.	
Neuropathie avancée / Coma / Echec Resp	1 353€	(Liedgens H 2016) <u>Objectif</u> : Evaluer le fardeau de la douleur neuropathique sur 5 pays dont la France. <u>Type</u> : Questionnaires médecins et patients présentant des douleurs neuropathiques. <u>Perspective</u> : Collective, valorisation coût 2012. <u>Population</u> : 807 patients, Age (moyen) : 56,8 ans Femme : 50,1% IMC : 26% Comorbidité : Hypertension : 40,6% Diabète : 32,2% Hypercholestérolémie : 23,6% Dépression : 17,7% Anxiété : 26,6% Autres troubles cardiovasculaires : 11,4% Troubles respiratoires : 3,5% Migraine : 3,3% Cancer : 4,6% Nausée : 0,9% Démence : 0,6% <u>Postes de coûts</u> : Consultations médicales ; Procédures chirurgicales et non chirurgicales ; Médicaments Thérapies alternatives.	Hypothèse de similarité de neuropathie, coma, échec respiratoire avec des douleurs neuropathiques.
Céphalée	40€/cycle	(Gustavsson A 2011) <u>Objectif</u> : Estimer le nombre de personnes ayant un trouble psychique en Europe en 2010, le cout total par patient lié à chacun des troubles et le coût pour chaque pays.	
Anxiété	556€/cycle		
Dépression	1 589€/cycle	<u>Type</u> : Revue de littérature systématique considérant 12 troubles mentaux et neurologiques (troubles addictifs, troubles affectifs, troubles anxieux, tumeur cérébrale, troubles de l'enfance et	Hypothèse coût des troubles de l'humeur utilisé comme proxy

Psychose/hallucinations	10 149€/cycle	de l'adolescence, démence, troubles alimentaires, épilepsie, retard mental, migraine, sclérose en plaque, troubles neuromusculaires, maladie de Parkinson, troubles de la personnalité, troubles psychotiques, troubles du sommeil, troubles somatoformes, AVC et lésion cérébrale traumatique). Panels épidémiologiques et économiques. <u>Perspective</u> : Europe Sociétale, valorisation coût 2009/2010 <u>Postes de coûts</u> : Prévention Consultations médicales ; Services sociaux Diagnostic Hospitalisation ; Aménagement à domicile ; Médicaments ; Perte de productivité.	Hypothèse coût de la démence utilisé comme proxy
Insomnie	404€/cycle		Hypothèse coût des troubles du sommeil utilisé comme proxy
Epilepsie	1 721€/cycle		
Hypertension	2 786€/cycle	Dépense ALD 2009	
IRC	10 444€/cycle	Coût des ALD (ameli.fr s.d.)	
Carcinome hépatocellulaire	3 442€/cycle		
Anémie	20,31€	Estimation	Hypothèse : prise d'un comprimé de fer par jour (Tardyféron) Hypothèse coût de l'anémie utilisé comme proxy du coût de l'hyponatrémie

En l'absence de données et afin de limiter le recours aux hypothèses, les coûts associés aux symptômes et comorbidités suivants sont considérés comme nul : douleurs extrémités supérieures et inférieures, douleurs génitales, paresthésie, faiblesse moteur, pensées suicidaires et hyponatrémie.

Coût lié à la fin de vie

Le coût du décès a été calculé à partir des données de l'ENCC rapportant le coût des soins palliatifs en MCO (Médecine Chirurgie Obstétrique), SSR (Soins de Suites et de Réadaptation) et HAD (Hospitalisation A Domicile), incluant le coût de transport.

Par hypothèse, pour les autres décès intervenant dans un autre lieu, le coût d'une consultation d'un généraliste est appliqué. Le coût appliqué par décès et le coût moyen pondéré par la fréquence du lieu où intervient la prise en charge d'un décès.

Tableau 19. Estimation du coût de décès

Lieux de décès	Code	Fréquences	Coûts
MCO	GHM : 23Z02T ; 23Z02Z	63,6%	6 945€
SSR	GME : 2303A1 ; 2303C1	8,3%	8 184€
HAD	MPP 04	4,7%	4 207€
EHPAD	Hypothèse	7,0%	31€
Autre	Hypothèse	16,4%	31€

Analyse HAS

La méthode d'identification, de mesure et de valorisation des ressources consommées est clairement décrite.

Concernant les coûts liés au traitement par givosiran, la méthode d'identification et de valorisation des coûts est conforme aux recommandations. Les hypothèses sont acceptables. Le taux d'observance provient de l'essai clinique, la perte des reliquats est l'hypothèse la plus plausible compte tenu de la maladie considérée et le fait de considérer que les EI sévères soient pris en charge à l'hôpital est également attendu proche de ce qui est attendu en vie réelle.

Concernant l'estimation des coûts associés aux crises aiguës, les hypothèses sont acceptables. Certaines semblent plutôt conservatrices comme par exemple le fait de n'associer aucun coût aux crises qui ont donné lieu à un traitement par hémicine au domicile du patient pendant l'essai clinique. D'autres pourraient être favorable au produit évalué comme, par exemple, le fait d'associer « une visite en urgence » à « un passage aux urgences » ou le choix de considérer que 100% des patients pris en charge à l'hôpital reçoivent de l'hémicine. Ces hypothèses sont toutefois justifiées et semblent raisonnables pour décrire la prise en charge dans le contexte français compte tenu des connaissances disponibles.

Concernant l'estimation des coûts associés aux comorbidités et aux symptômes, les modifications apportées au cours de l'échange technique ont permis de réduire le nombre d'hypothèses fortes concernant l'utilisation proxy entre différentes pathologies. Le choix de considérer les symptômes et comorbidités pour lesquels aucune publication n'a été identifiée comme ayant un coût nul est attendu conservateur. Néanmoins, pour les coûts estimés à partir de la littérature, ces estimations reposent sur différentes sources dans la littérature dont l'objectif n'est pas directement en lien avec l'information recherchée ou la perspective n'est pas nécessairement adaptée. De nombreux coûts ont été estimés dans une perspective sociétale plus large que celle retenue dans l'évaluation et à partir de données de coûts non spécifiquement françaises (Gustavsson A 2011). L'avis HAS sur le Botox concerne une population en échec de traitement ce qui la aussi peut engendrer une surestimation de certains postes de coût. Considérant les informations disponibles sur les coûts retenus, il ne peut être exclu une surestimation des coûts évités par un traitement par givosiran. La pertinence d'utiliser l'étude de Gustavsson, portant sur les troubles psychiques, pour estimer le coût des céphalées n'est pas claire.

Aux incertitudes liées à l'estimation individuelle de ces symptômes, s'ajoute l'incertitude associée à la prise en charge globale de la pathologie et de ces conséquences. Les événements pris en compte, en lien avec la PHA, pourraient être pris en charge globalement et de façon différente que lorsqu'ils surviennent pour d'autres causes isolément. La méthode d'identification des ressources consommées par symptôme ou comorbidité indépendamment de la prise en charge globale de la maladie est susceptible de générer des doubles comptes. Ce risque est d'autant plus important dans le cadre de cette évaluation où les symptômes et comorbidités apparaissent fortement liés entre eux. Considérant l'incertitude générée par l'estimation individuelle de plusieurs symptômes et comorbidités et l'absence de donnée sur la prise en charge globale de la pathologie, l'estimation du coût de prise en charge des symptômes et comorbidités par état de santé est très incertain.

Concernant les coûts de fin de vie, les choix sont documentés et acceptables.

5.6. Validation

Vérification technique

Le modèle a été vérifié manuellement par un statisticien. Des tests de cohérences, que ce soit pour l'analyse principale, les analyses de sensibilité déterministes ou probabilistes ont été effectués. Pour chaque cohorte, à chaque cycle :

- Le nombre de patients dans chaque état ne peut être négatif ou supérieur à la taille de la cohorte simulée ;
- La somme du nombre de patients dans les différents états doit être égale à la taille de la cohorte simulée ;
- Les probabilités sont toujours entre 0 et 1 ;
- Les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe présentés ci-après ont tous été générés sans erreur.

L'analyse déterministe paramètre par paramètre a également permis de vérifier la cohérence des variations induites sur la base des effets attendus (coûts plus faibles de la prise en charge symptomatique = RCDR plus élevé, etc.).

Validation interne

Lors du 1^{er} cycle du modèle, au total 2,00 crises sont survenues dans le groupe givosiran et 7,40 dans le groupe contrôle.

Le tableau suivant compare les données de l'essai clinique correspondant au taux annuel de crises observé durant la période en double aveugle de 6 mois dans l'ensemble de la population atteintes de porphyrie.

Tableau 20. Comparaison des simulations aux données d'entrée

	Envision		Modèle	
Bras traitement	Contrôle	Givosiran	Contrôle	Givosiran
Taux de crises annuel	12,26 (9.22, 16.29)	3,35 (2.37, 4.74)	14,79	4,00

Le modèle semble légèrement surestimer le nombre de crises en comparaison à l'essai clinique. Cette surestimation est observée dans les deux groupes de traitement. Les sorties du modèle restent centrées sur l'intervalle de confiance de données de l'essai clinique démontrant une bonne estimation du nombre de crises simulées.

Validation externe

La validation externe du modèle est difficile à établir pour cette maladie rare pour laquelle aucune donnée tant sur la mortalité que sur l'évolution robuste n'existe.

Analyse de la HAS

La validation interne des données simulées par rapport aux données de l'essai montre une surestimation du nombre de crise qui pourrait être favorable au produit évalué. Le différentiel de crises entre le bras givosiran et le bras contrôle dans l'essai est de 8,91. Ce différentiel est de 10,79 dans le modèle.

L'absence de données externes limite les possibilités de validation, notamment pour la modélisation des comorbidités et des symptômes associés à la maladie. Les données présentées ne permettent pas de soutenir l'hypothèse forte sur laquelle repose toute la modélisation d'un impact du givosiran sur les symptômes et comorbidités.

La possibilité (ou non) de recourir à une validation croisée n'a pas été discutée par l'industriel.

5.7. Résultats présentés par l'industriel

5.7.1. Résultats de l'étude d'efficience

En analyse de référence, sur un horizon temporel de 20 ans, givosiran apporte un gain d'environ 4,13 QALYs et de 0,32 années de vie pour un surcoût de 3 593 964€, soit un RDCR de 870 537 €/QALY et de 11 176 743 €/année de vie gagnée par rapport à la prise en charge usuelle.

Tableau 21. Résultats en analyse de référence

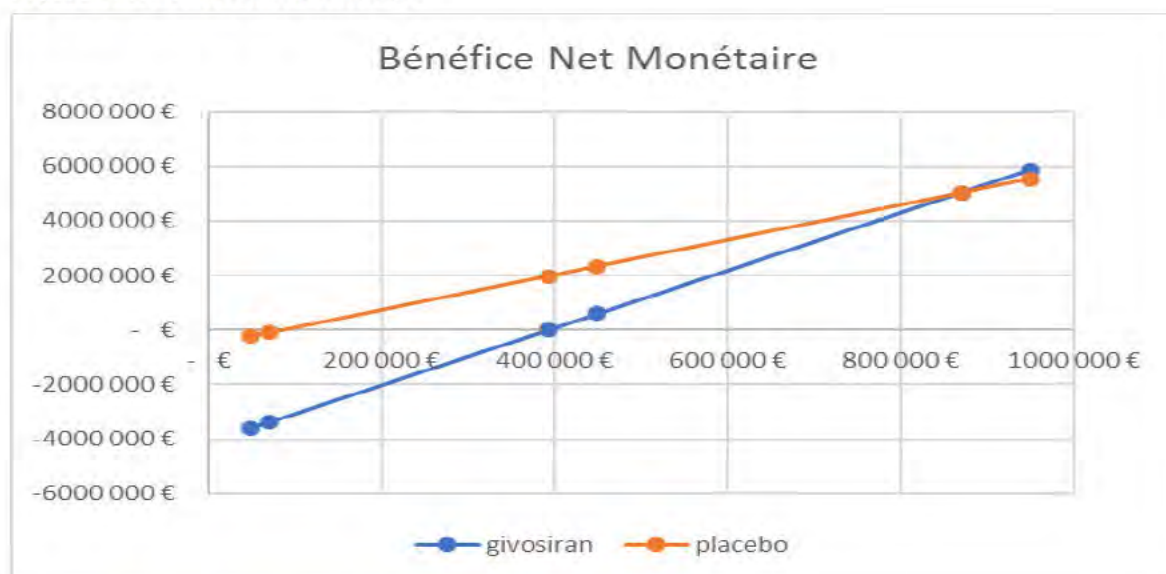
	Coûts totaux	Années de vie	RDCR en AVG	QALY	RDCR en QALY
Prise en charge usuelle	530 940 €	15,09	Référence	6,37	Référence
Givosiran	124 904€	15,41	11 176 743€	10,50	870 537€

L'industriel a également présenté les résultats de l'analyse en bénéfice monétaire net. Pour une disposition à payer de 392 832 €, givosiran à un coût neutre. Givosiran devient la stratégie permettant de générer du bénéfice au seuil de disposition à payer de 870 537 €.

Tableau 22. Bénéfice Net monétaire

Disposition à payer	Stratégie maximisant le BNM	Givosiran	Prise en charge usuelle
50 000 €	Placebo	- 3 599 884 €	- 212 342 €
70 000 €	Placebo	- 3 389 875 €	- 84 902 €
392 832 €	Placebo	- €	1 972 177 €
450 000 €	Placebo	600 283 €	2 336 447 €
870 537 €	Givosiran = Placebo	5 016 097 €	5 016 097€
950 000 €	Givosiran	5 850 492 €	5 522 433 €

Figure 3. Bénéfice Net monétaire



5.7.2. Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint de PHA et traité par givosiran sur l'horizon temporel de 20 ans est de 4 124 904 €, dont [] de coût d'acquisition de traitement [] %).

Tableau 23. Coûts moyens par poste

Postes de coût	Givosiran	Prise en charge usuelle	Différentiel
Acquisition	[]	[]	[]
Administration	[]	[]	[]
Événements indésirables	[]	[]	[]
Crises	[]	[]	[]
Symptômes/comorbidités	[]	[]	[]
Fin de vie	[]	[]	[]
Total	4 124 904	530 940	3 593 964

5.7.3. Résultats de santé

Pour un horizon temporel 20 ans vie entière, les années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALYs) actualisées gagnées par givosiran par rapport au placebo (prise en charge usuelle) sont de 4,13.

Tableau 24. Résultats de santé exprimés en années de vie et en QALY estimés sur 20 ans

Intervention	Années de vie	QALY
Givosiran	15,41	10,50
Prise en charge usuelle	15,09	6,37
Différence	5,17	4,13

Les traces de Markov, par état de santé et par stratégie, montrent une proportion de patients plus importante dans l'état « asymptomatique » et « symptomatique » sous givosiran que sous prise en charge usuelle seule. Dès la 1^{re} année, 62% des patients sous givosiran sont dans l'état « asymptomatique » contre seulement 20% sous prise en charge usuelle seule. A 5 ans, 77% des patients

sous givosiran sont dans l'état « asymptomatique » contre seulement 26% sous prise en charge usuelle seule.

A la fin de la simulation sur un horizon temporel de 20 ans, 84% des patients sont en vie sous prise en charge usuelle contre près de 90% sous givosiran.

Figure 4. Répartition des patients du bras givosiran dans les états de santé au cours du temps

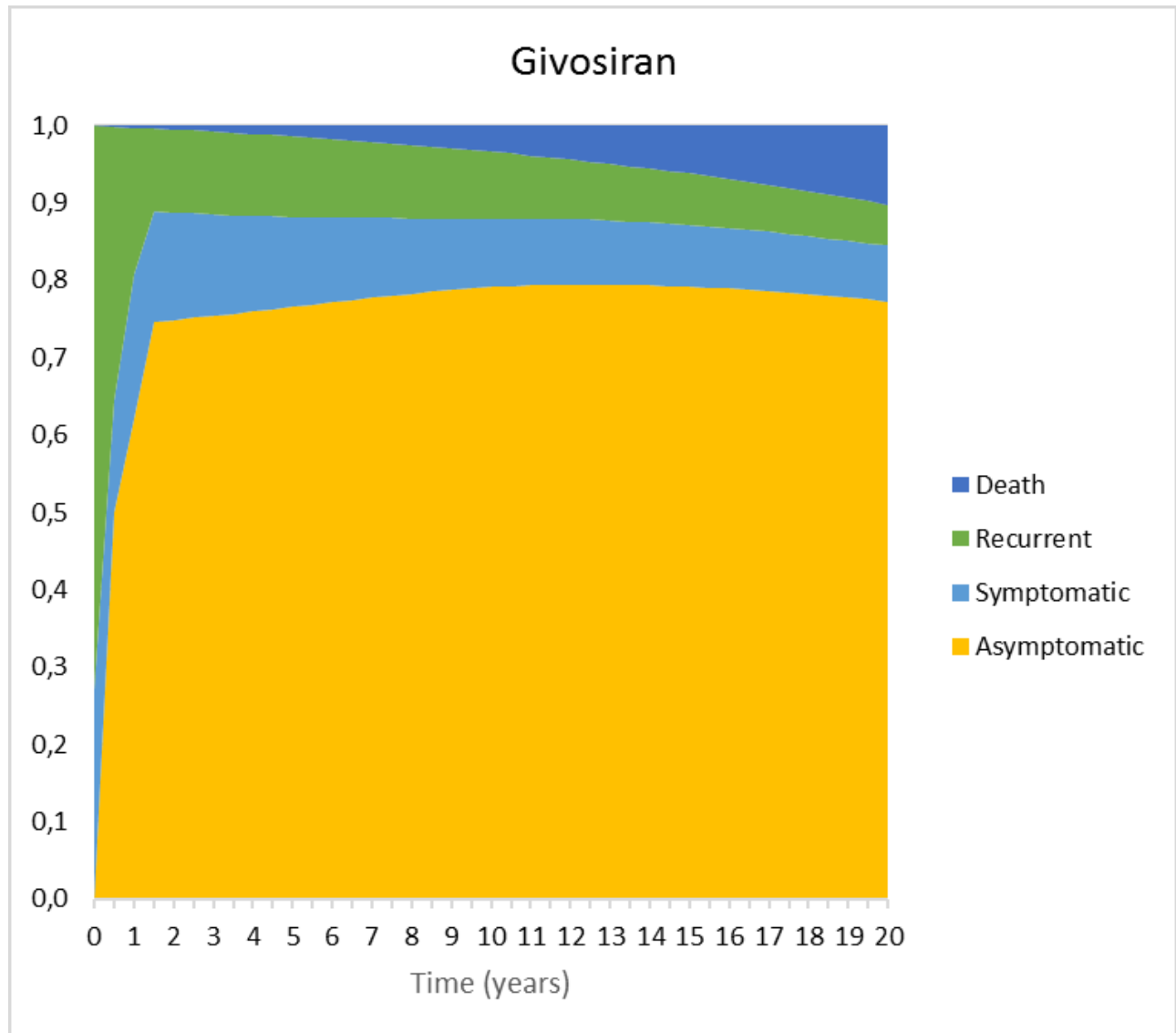
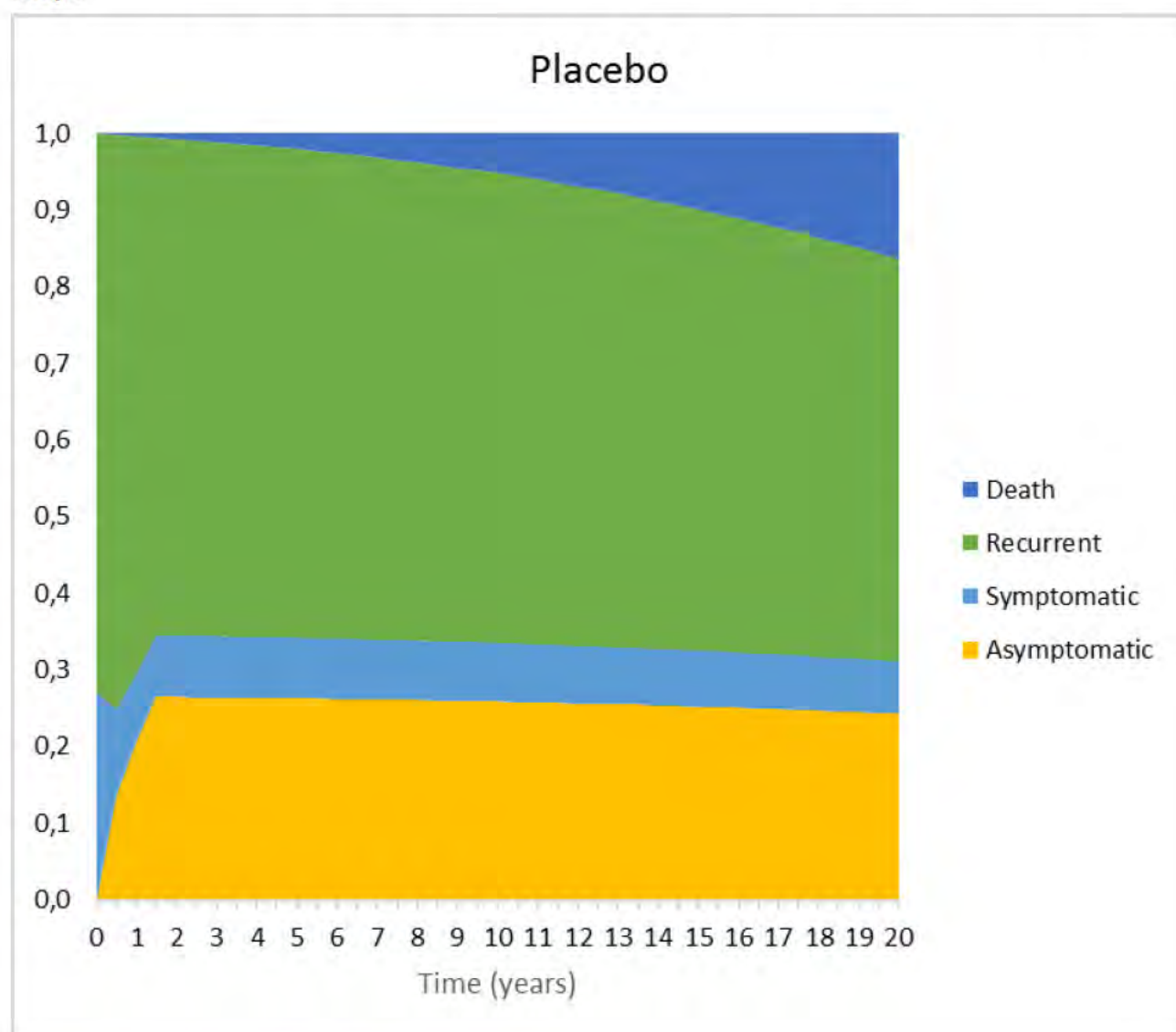


Figure 5. Répartition des patients du bras prise en charge usuelle dans les états de santé au cours du temps



5.8. Analyse de l'incertitude

5.8.1. Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Les analyses de sensibilité testant l'impact des choix structurants sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 25. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation

Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
			Résultats (AR = 870 537€/QALY)	
Horizon temporel	20 ans	5 ans	1 873 238 €	+115%
		10 ans (sans impact de la ménopause)	1 476 543 €	+70%
Actualisation	2,5%	0%	768 462 €	- 12 %
		4%	931 469 €	+7 %

5.8.2. Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

Tableau 26. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
			Résultats (AR = 870 537€/QALY)	
Structure du modèle	3 états de santé liés à la gravité	4 états de santé liés à la gravité (« sévère » ≥24 crises par an).	668 344 €	-23%
Prévalence symptômes et comorbidités	Symptômes chroniques observés dans Neeleman	Sans prise en compte de la prévalence de l'anémie, de l'épilepsie et l'hyponatrémie.	1 026 899 €	+18%
		Inclusion de macro-groupes d'affections chroniques : douleur, psychiatriques, neurologiques, hypertension, IR, HCC, hyponatrémie et anémie.	886 811 €	+2%
Efficacité	Givosiran : ENVISION 1 ^{re} cycle puis OLE 2 ^e cycle.	Givosiran : proba du 2 ^e cycle appliquées jusqu'à 3 ans.	942 142€	8%
		Prise en charge usuelle : proba du 1 ^{er} cycle appliquées jusqu'à 3 ans		
	Prise en charge usuelle : ENVISION 1 ^{re} et 2 ^e cycle	Extrapolation des résultats observés à tout l'horizon temporel	1 713 134€	97%
		OLE 18 mois appliqué au 3 ^e cycle pour givosiran	803 648€	-8%
	Après 1 ans, état de la maladie stable	Prise en charge usuelle : proba d'aggravation (fondée sur la relation entre le TAC et le temps depuis le diagnostic ENVISION) appliquée jusqu'à 10 ans.	857 538€	-1%
Mortalité	Surrisque de mortalité associée à l'insuffisance rénale.	Pas de prise en compte d'un surrisque de mortalité	881 655€	1%
		Utilisation du HR issu de l'étude Baravelli (non spécifique aux états de santé)	894 670 €	1%
Impact de l'histoire naturelle de la maladie sur la prise en charge	Arrêt du givosiran et des crises pour toutes les femmes après 51 ans (ménopause)	Arrêt du traitement par givosiran chez les femmes ménopausées dans les états « asymptomatique » et « symptomatique »	844 447€	- 3 %
		Aucun impact de la ménopause	1 178 693€	+35%
		Ménopause 46 ans	573 386 €	-34 %
		Ménopause 56 ans	1 052 154 €	+21%
Arrêt traitement	Extrapolation Log-logistique	Extrapolation exponentielle	924 909 €	+6 %
Utilité	Application de désutilités en lien avec les symptômes et	Désutilités liées à la PHA issues de l'étude EXPLORE appliquées à la population et non considération des désutilités liées aux symptômes chroniques et comorbidités	6 712 287 €	671%

Coût	comorbidité aux utilités de la population générale + désutilité liée aux crises Données issues de la littérature	Désutilités liées à la PHA issues de l'étude EXPLORE – désutilité lié à la PHA issue de EXPLORE appliquée à la population générale	7 393 675 €	749%
	Non prise en compte de la prise en charge des patients à domicile	Prise en charge hospitalière assimilée à une prise en charge à l'hôpital	865 123 €	-1%
	Prix de givosiran*	████ (████ TTC)	681 322 €	-22%
		████ (████ € TTC)	775 930 €	-11%
		████ (████ € TTC)	965 145 €	+13%

* Ces analyses ont l'objet d'une exploration de l'incertitude associée (analyses de sensibilité déterministes et probabilistes).

La relation entre le prix et le RDCR, toutes choses égales par ailleurs, peut être exprimée par la relation █████ avec x le prix par flacon.

Figure 6. Lien entre le prix de givosiran et le RDCR comparé à la prise en charge usuelle



5.8.3. Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

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

► Analyse de sensibilité déterministe

Pour tous les paramètres du modèle, des analyses de sensibilité déterministes ont été réalisées. Les bornes minimale et maximale de variation ont été déterminées par l'intervalle de confiance à

95% de chaque variable. Si l'intervalle de confiance n'était pas disponible, une variation de $\pm 30\%$ de la valeur de référence a été considérée.

Les tableaux ci-dessous reprennent les bornes hautes et basses des 10 variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR dans les deux sous-populations d'intérêt.

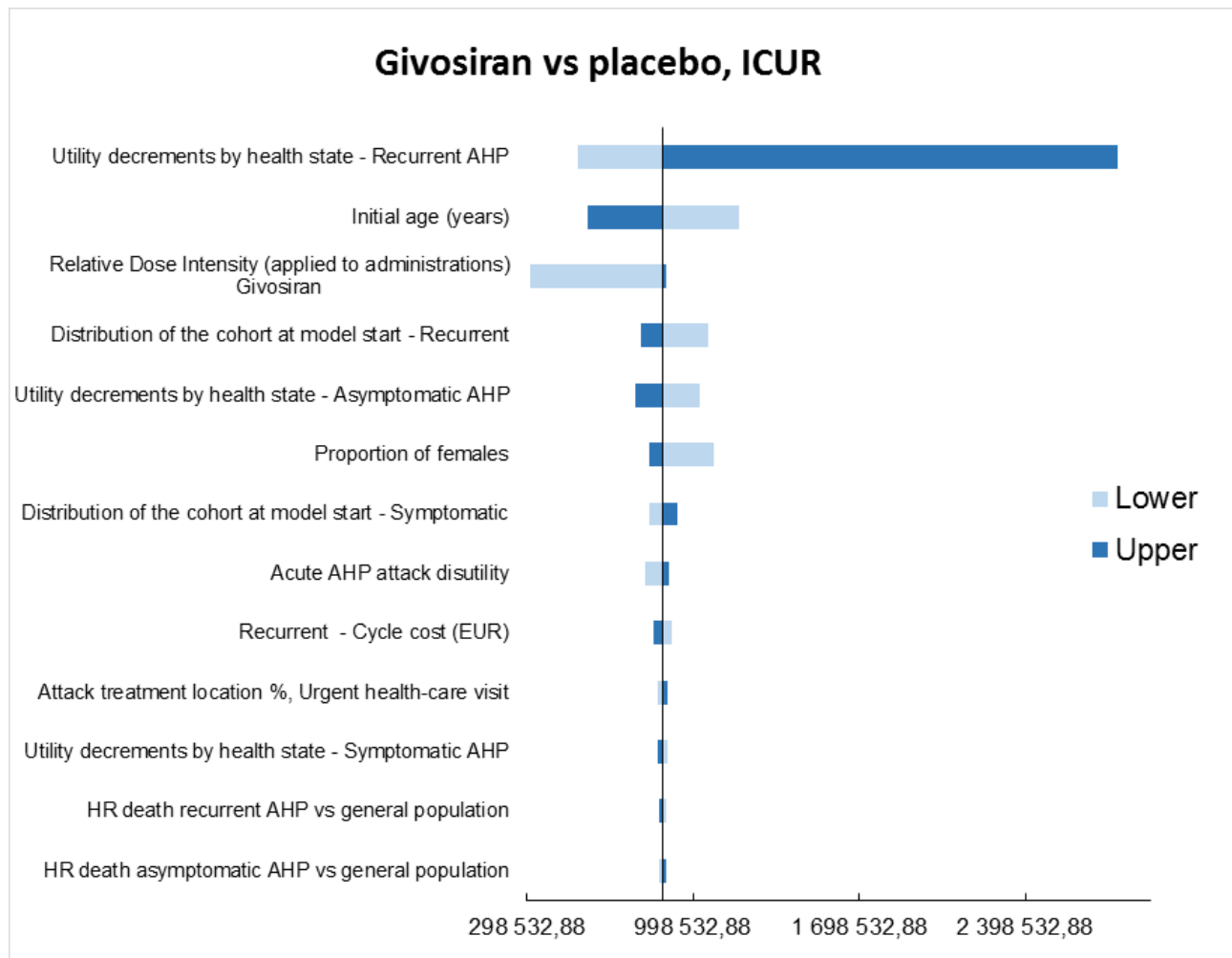
L'ensemble des analyses testées entraînent des RDCR entre 314 245 € (-64%) et 2 789 148 € (+220%). Les paramètres les plus influents sont les données d'utilités appliquées à l'état récurrent, l'âge initial de la cohorte, l'observance, la distribution de la cohorte à l'entrée du modèle et également la proportion de femme à l'entrée du modèle.

Les autres paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité univariée entraînent peu d'incertitude sur le résultat ($\leq 5\%$).

Tableau 27. Analyses de sensibilité déterministes

Analyse principale 870 537€/QALY			Valeur RDCR		Pourcentage de variation du RDCR	
	Réf.	Variation	basse (€)	haute (€)	Min	Max
Désutilité état récurrent	-0,60	[-0,96 ; -0,25]	515 756	2 789 148	-40,8%	220,4%
Age initial	41,6 4	[30, 47]	1 193 969	553 038	+ 37,2%	-36,5%
Observance	0,98	[0,41 ; 1]	314 245	886 272	-63,9%	1,8%
Cohorte initiale % récurrent	73%	[30% ; 100%]	1 063 910	778 361	22,2%	-10,6%
Proportion de femmes	86%	[25% ; 100%]	1 087 537	815 748	24,9%	-6,3%
Cohorte initiale % symptomatique	27%	[11% ; 43%]	814 091	934 558	-6,5%	7,4%
Désutilité crise aiguë	-0,19	[-0,474 ; -0,0942]	797 389	898 313	-8,4%	3,2%
% visite en urgence	59%	[24% ; 94%]	849 094	891 980	-2,5%	+2,5%
Désutilité état symptomatique	-0,40	[-0,64 ; -0,17]	890 331	851 604	2,3%	-2,2%
HR décès asymptomatique vs population gé.	4,02	[1,66 ; 6,38]	887 710	855 199	2,0%	-1,8%

Figure 7. Graphique de Tornado



► Analyses de sensibilité probabiliste

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

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

- Les caractéristiques des patients à l'entrée du modèle : âge à l'entrée du modèle et poids avec une loi gamma dont les paramètres sont documentés à partir des données de l'essai ENVISION et proportion de femmes avec une loi bêta dont les paramètres sont documentés sur la base d'une hypothèse d'un coefficient de variation de 10%.
- La distribution dans les différents états de santé du modèle à l'entrée selon une loi dirichlet en se fondant sur les effectifs observés dans l'essai ENVISION.
- Nombre de crises par état de santé : loi gamma en se fondant sur les écarts standards observés dans l'étude ENVISION.
- Le HR décès appliqué à la mortalité en population générale dans chaque état de santé : loi gamma dont les paramètres sont documentés sur la base de l'hypothèse d'un coefficient de variation de 10%.
- Les événements indésirables : loi gamma dont les paramètres sont documentés sur la base de l'hypothèse d'un coefficient de variation de 10%.

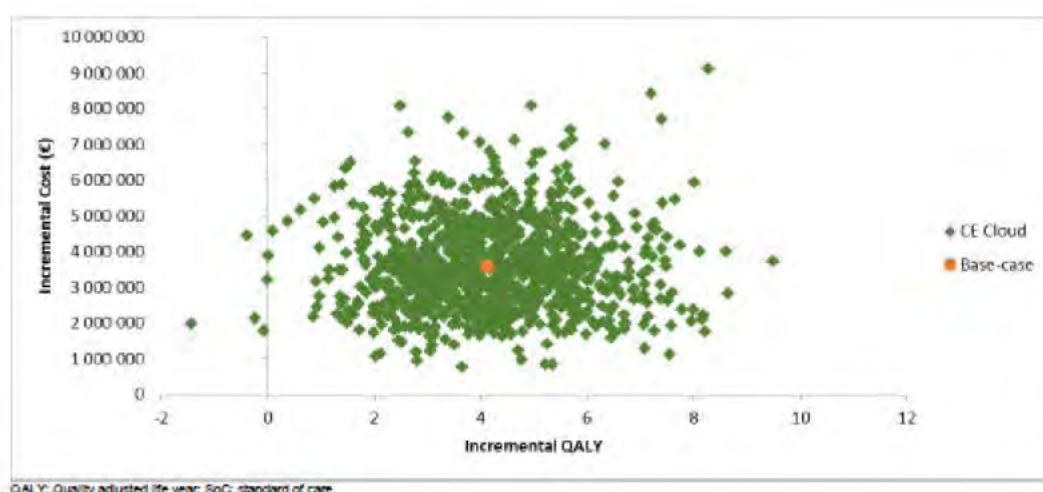
- Les utilités liées aux crises : désutilité et durée de la crise, respectivement par une loi normale et une loi gamma dont les paramètres sont documentés par les écarts standard observés dans l'étude EXPLORE.
- Les désutilités associées aux symptômes et comorbidités par état de santé : loi normale dont les paramètres sont documentés sur la base de l'hypothèse d'un coefficient de variation de 10%
- Les coûts : loi normale dont les paramètres sont documentés sur la base de l'hypothèse d'un coefficient de variation de 10%.

Tableau 28. Résultats de l'analyse probabiliste

	Coûts (EUR)			QALY			RDCR
	Givosiran	Pla- cebo	Incrément	Givosiran	Placebo	Incrément	
Référence	4 124 904	530 940	3 593 964	10,50	6,37	4,13	870 537
PSA moyenne	4 132 498	529 096	3 603 402	10,49	6,29	4,20	858 211
PSA 95% CI basse	2 231 571	342 910	1 699 712	9,32	2,71	1,38	1 235 191
PSA 95% CI haute	6 764 795	772 095	6 269 476	11,75	9,54	7,37	850 562

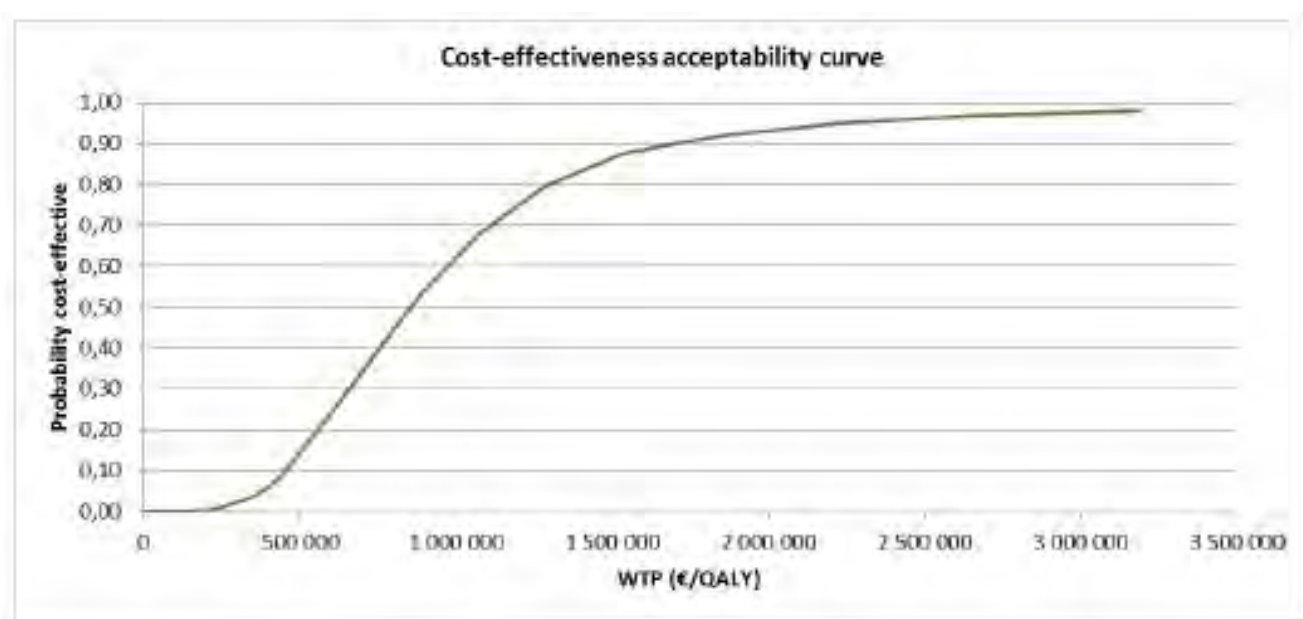
Le plan coût-utilité montre que givosiran est plus cher et plus efficace que les chimiothérapies standards pour la majorité des simulations : 99,5% des points.

Figure 8. Repère coût résultat de l'analyse de référence



L'analyse de sensibilité probabiliste montre que la probabilité que givosiran soit efficace atteint 80% pour un seuil de disposition à payer environ 1 280 000 €/QALY.

Figure 9. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence



5.9. Discussion et conclusion

5.9.1. Discussion par l'industriel des résultats

L'industriel conclut que l'analyse présentée montre une certaine robustesse et ce, malgré un nombre de patients restreints inclus dans l'essai ENVISION et l'absence de données à long terme.

Le RDCR de référence est corrélé à certaines sources d'incertitudes relatives au manque de recul sur l'utilisation du produit et au peu de données disponibles concernant l'évolution de la maladie, le fardeau épidémiologique et économique de cette pathologie.

Les choix et hypothèses d'extrapolation retenus pour l'analyse principale ont été effectués en bonne cohérence avec l'analyse des données actuellement disponibles. Les choix effectués pour l'analyse de référence sont, dans la majorité, conservateurs. Pour l'industriel, cela confère, en analyse de référence, une valeur de RDCR maximale pour givosiran.

Les choix et hypothèses engendrant une augmentation importante du RDCR sont l'horizon temporel, l'extrapolation des données cliniques, l'hypothèse concernant l'âge de la ménopause et l'impact des symptômes chroniques et comorbidités sur la qualité de vie. Cependant, les hypothèses retenues dans les analyses de sensibilité montrant une très forte augmentation du RDCR ne sont pas réalistes ou sont à interpréter avec précaution :

- Sur l'extrapolation des données d'efficacité, l'analyse extrapolant les résultats de l'essai clinique sur l'horizon temporel (+97%) fait l'hypothèse que les patients du bras comparateur atteignant l'état asymptomatique ne transitaient plus dans les autres états de santé ;
- La prise en compte du seul impact des crises sur la qualité de vie est une représentation irréaliste de la maladie.
- Il existe une incertitude sur l'évolution de la pathologie et sa prise en charge vis-à-vis de la ménopause. Les différentes analyses ont montré un impact modéré sur le RDCR en lien avec le prix d'acquisition du traitement (au maximum +35%).

5.9.2. Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

Le RDCR de référence de givosiran versus prise en charge actuelle chez les patients atteints PHA est de 870 537€/QALY avec un gain de QALY de 4,13 et un coût incrémental de 3 974 892€ sur un horizon temporel de 20 ans. La prise en charge usuelle comprend la prévention des crises par l'éviction de facteurs déclencheurs et leur prise en charge symptomatique pouvant inclure une injection d'hémine.

Compte tenu de la population simulée, ce résultat n'est pas applicable à une population adolescente ou ayant moins de 4 crises par an.

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

Globalement, l'incertitude associée à l'estimation de la valeur des paramètres dans le modèle est importante. Pour atteindre un degré de confiance de 80% que givosiran soit efficiente, le seuil de disposition à payer est environ 1 280 000 €/QALY soit +47% par rapport au RDCR de l'analyse principale. Par ailleurs, cette analyse paramétrique ne prend pas en compte toutes les sources d'incertitude.

L'estimation de l'effet relatif du traitement est fragile, principalement compte tenu des données disponibles sur l'histoire naturelle de la maladie et de l'impact à attendre du produit sur l'évolution de la pathologie en dehors des crises aiguës. L'estimation du RDCR produite par l'industriel est soumise à une incertitude majeure.

L'hypothèse d'un impact du traitement sur la survenue de symptômes chroniques et de comorbidités par le biais des réductions des crises observées dans l'essai n'est pas corroborée. L'industriel souligne que les données actuelles de la littérature et de l'essai clinique montrent que les symptômes chroniques et les comorbidités de la PHA ont un impact important sur les patients et les soignants. Cependant, le fait que les crises ne permettent pas de documenter le fardeau de la maladie ne signifie pas que le traitement aura un impact sur ce fardeau.

La principale source sur laquelle s'appuie l'industriel pour corrélérer l'augmentation de la fréquence des crises aux comorbidités et aux symptômes est l'étude de Neeleman. Cette étude permet d'estimer la prévalence des symptômes et comorbidités selon 3 niveaux de sévérité de la maladie défini sur le nombre de crises annuelle. Néanmoins, les données versées au dossier ne permettent pas de savoir si les symptômes et comorbidités sont le seul fait des crises, et le cas échéant s'ils surviennent avec leur accumulation ou si les 1^{re} crises engendrent des séquelles irréversibles ou si la corrélation entre le nombre de crises et les symptômes/comorbidités traduit également le fait que les patients ayant plus de crises sont des patients avec une maladie plus active associés à des symptômes chroniques et des comorbidités indépendants des crises.

En l'état, les données d'efficacité portent sur la réduction de la fréquence des crises et aucune donnée n'a été présentée pour soutenir un impact du givosiran sur les symptômes et comorbidités. Or s'il est en effet irréaliste de réduire la maladie aux crises, l'impact de la réduction des crises sur l'ensemble des symptômes et comorbidités est une hypothèse optimiste. Au vue des analyses réalisées, l'impact de cette hypothèse est majeur, en ne tenant pas compte des désutilités associées aux comorbidités et symptômes chronique le RDCR atteint environ 7 millions d'euros. L'analyse de la HAS indique qu'en l'absence complète de la prise en compte des symptômes et comorbidités, le RDCR atteindrait 14,5 millions d'euros par QALY.

Par ailleurs, même en admettant cette hypothèse, l'intégration dans la modélisation des comorbidités et des symptômes restent une source d'incertitude importante, considérant les données disponibles, l'estimation de l'impact des comorbidités sur l'utilité et les coûts en fonction des états de santé n'est pas robuste.

Plus largement, le manque de robustesse de la mesure de l'utilité est très préoccupant. Outre, l'incertitude associée à la fréquence des comorbidités/symptômes, l'estimation de la désutilité d'une crise est également fragile. Les analyses de sensibilité déterministes explorent, partiellement,

l'incertitude associée à l'estimation des désutilités. La prise en compte de l'incertitude entourant l'estimation des désutilités de l'état récurrent a un impact déterminant avec une hausse du RDCR jusqu'à 220% (2 789 148 €).

Il est noté que les coûts d'acquisition du traitement représentent l'essentiel des coûts de prise en charge, tout paramètre susceptible d'allonger ou de réduire la durée de traitement, toute chose égale par ailleurs, est attendu augmenter ou réduire le RDCR. La transposabilité des résultats en conditions réelles d'utilisation dépend, en partie, des prescriptions à la survenue de la ménopause.

En définitive, le principal résultat attendu pour les patients est une amélioration de leur qualité de vie via la réduction des crises et son impact sur le fardeau de la maladie en général. Cependant, en l'état des connaissances, la corrélation entre les crises et les symptômes chroniques/comorbidité contribuant fortement au fardeau de la maladie n'est pas validée et l'amélioration de la qualité de vie n'est pas mesuré de façon robuste.

► Conclusion

La portée de l'évaluation est restreinte par rapport à son objectif considérant la population simulée. Les résultats de l'évaluation ne sont pas applicables à une population adolescente ou ayant moins de 4 crises avant l'initiation du traitement.

Le RDCR de givosiran est soumis à une incertitude majeure associée à l'estimation de l'impact du traitement sur les comorbidités et les symptômes chroniques et à l'absence de données probantes de qualité de vie.

L'évaluation repose sur l'hypothèse selon laquelle la réduction des crises a un impact mécanique sur la réduction de l'ensemble des symptômes et comorbidités. A ce jour, cette hypothèse n'est pas corroborée par des données probantes et les méthodes supplétives proposées pour estimer un effet quantitatif de givosiran sur la qualité de vie et les coûts associés à l'ensemble du fardeau de la maladie ne sont pas robustes.

La modélisation de l'effet du traitement sur les crises et son extrapolation est cohérente avec les données disponibles au moment de l'évaluation, mais reste soumise à l'incertitude associée à l'estimation de la désutilité liée aux crises. En considérant uniquement cet effet du traitement, donc sous une hypothèse d'absence d'effet sur les comorbidités et les symptômes chroniques, le RDCR de givosiran versus la prise en charge actuelle atteint 14,7 millions d'euros par QALY (analyse HAS).

Ce dernier montant est une estimation extrême du RDCR. En effet, si les connaissances disponibles à ce jour ne permettent pas de corroborer avec un degré de certitude acceptable cette hypothèse, elle reste néanmoins plausible.

6. Annexe 4 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS.

ECHANGE TECHNIQUE

Givosiran dans le traitement de la porphyrie hépatique aigue

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et fautes d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Le(s) rapport(s) technique(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

SYNTHESE DES MODIFICATIONS ATTENDUES

Les demandes de modification de l'analyse de référence (AR) sont résumées dans le Tableau 1 ci-dessous. Le (ou les) numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

Tableau 29. Résumé des demandes de modifications de l'AR

AR actuelle	AR recommandée	Question
Horizon temporel vie entière avec une durée de simulation de 58 ans	Horizon temporel à durée déterminée : 20 ans	Q6
Distinction entre 4 états de santé liés à la sévérité de la maladie	Distinction entre 3 états de santé liés à la sévérité de la maladie (cf. littérature disponible)	Q10
Impact de la ménopause : arrêt de traitement par givosiran chez les femmes asymptomatiques	Impact de la ménopause : arrêt de traitement mais aussi amélioration de l'état de santé des femmes quelques soient leur prise en charge (à adapter selon l'horizon temporel retenu en AR et l'âge initial de la cohorte).	Q20
Effet traitement : - Cycle 2 à 10 : gain d'efficacité via application des probabilités de transition du cycle 2 ; - A partir du cycle 10 : maintien de l'efficacité avec maintien dans les états de santé ;	Effet traitement : - A partir du cycle 3 : maintien de l'effet avec absence de gain et donc de transitions entre les états de santé ; - Arrêt de traitement non liés à la ménopause : perte d'effet traitement.	Q24

- Arrêts de traitement non liés à la ménopause : maintien de l'effet traitement avec application des probabilités de transition du bras « prise en charge actuelle » sans perte de l'effet obtenu.		
	Transitions appliquées au cycle 2 pour givosiran : Données de l'étude OLE concernant les seuls patients ayant reçu une du givosiran sur 12 mois.	Q23
	Surrisques de mortalité associée aux seules complications/comorbidités ne générant aucun risque de double compte, et pour lesquels la publication identifiée est adaptée au modèle (population, temporalité, etc.) à discuter en proposant une description de la méthode d'estimation dans l'étude source suffisante pour en évaluer la pertinence.	Q25

DONNEES CLINIQUES

1. Pouvez-vous expliquer pourquoi les résultats de l'analyse finale de l'essai sont présentés seulement sur la population PAI (cf. tableau 9 p.41 du rapport technique) ?
2. Les analyses de sensibilités en sous-groupes présentés dans la figure 5 (p.42) montre une grande variabilité des résultats en fonction de la présence de symptômes chroniques. Pouvez-vous discuter ce résultat ?
3. Pouvez-vous expliquer le protocole de l'étude d'extension en précisant notamment les amendements et les différents dosages de givosiran ? La figure 8 p. 46 du rapport technique avec 4 bras selon l'amendement 2 ou 3 n'est pas claire.
4. Quels sont les éléments qui permettent de postuler une absence de différence d'efficacité et de coût du produit en fonction de la sévérité (nombres de crises à l'inclusion, présence de symptômes chroniques) ?
5. Pouvez-vous expliquer l'absence de patients de moins de 19 ans dans l'essai et discuter l'impact sur les résultats de l'analyse de l'efficience par rapport aux patients à traiter en vie réelle ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

6. **Le choix de l'horizon temporel doit être cohérent avec la durée des impacts attendus de l'intervention de santé tout limitant autant que possible l'incertitude générée par un allongement de la durée de simulation. Il est attendu une durée de simulation de 20 ans en analyse de référence.**

Explication : considérant les données disponibles, l'allongement de la durée de simulation introduit de l'incertitude à plusieurs niveaux : le maintien de l'effet de traitement, la durée maximale de traitement dans le temps (les arrêts de traitements pourraient augmenter avec le temps), la survenue des complications liée aux crises, à la maladie et aux traitements (de fond, symptomatiques et étiopathogénie) ainsi que son impact sur l'espérance de vie. L'impact de l'histoire naturelle de la maladie sur les symptômes est également à prendre en compte dans l'incertitude que génère le choix d'une durée de simulation trop longue. Il apparaît que l'âge peut avoir un impact sur fréquence des crises (ménopause chez les femmes, réduction du stress chez les hommes, etc.). Indépendamment de la prise d'un traitement de fond. Les arrêts de traitements dans un état de santé à l'âge de la ménopause sont une simplification insuffisante pour modéliser ces phénomènes.

Compte tenu de l'âge à l'entrée du modèle (>41 ans), il est raisonnable de limiter la durée de simulation. Comme mentionné dans le rapport technique, les connaissances, y compris sur l'histoire naturelle de la maladie, restent limitées. Les données permettant de valider les sorties du modèle à long terme, y compris pour le bras correspondant à la prise en charge actuelle semblent donc insuffisantes pour garantir la pertinence des choix sur une durée de simulation de 58 ans.

7. **Pouvez-vous discuter le fait que 40% de la population de inclus dans l'essai recevait un traitement prophylactique par hémine ?** Ce taux est-il lié à un usage très important hors AMM de ce traitement ou au fait que la population est très sévère par rapport à l'ensemble de la population d'analyse ?
8. Pouvez-vous confirmer que l'introduction du givosiran dans la prise en charge de la PHA n'est pas attendu avoir d'impact sur les mesures de préventions (limitations/évitons des facteurs déclencheur) ou de la prise de traitement symptomatique en cas de crises ?

Explication : Il est attendu que soit précisé si l'analyse proposée permet bien de comparer la prise en charge usuelle avec ou sans l'introduction d'un traitement prophylactique par givosiran ou si la prise de givosiran impacte la prise en charge actuelle en cas de crises et de prévention des crises.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

9. **Il est attendu que l'ensemble des données qui permettraient de discuter la représentativité des patients inclus dans l'essai ENVISION soient présentées clairement dans un tableau (cf. exemple de tableau ci-dessous).** Les différences observées doivent être discutées au regard de leurs impacts potentiels sur l'estimation de l'efficacité en condition réelle d'utilisation.

Explication : Dans la mesure du possible, la représentativité de la population simulée devrait être discuter sur l'ensemble des facteurs susceptibles d'impacter les résultats. Pour cela, toutes les références disponibles sont à mobiliser (ex : données d'ATU, étude EXPLORE, étude de vie réelle de Neeleman, réalisée dans un pays européen en l'absence de données françaises). Considérant les éléments versés dans le dossier, il semble que d'autres sources pourraient être mobilisées pour documenter la représentativité de la population simulée.

	ENVISION ² (PHA n=94)	ENVISION (PAI n=89)	Etude euro- péenne + don- nées du centre de référence (n=)	Neeleman (n=)	EXPLORE (n=)	ATU (n=)
Age, ans						
Moyenne (Ecart- type)	38,8 (11,4)	39,0 (11,4)	Crises : appari- tion entre 15 et 35 ans			
Min max	19 ;65	19 ;65				
Sexe féminin %	89,4%	89,9%	Femmes majo- ritairement at- teinte			
Poids (kg) : moyenne (ET)	66,84 (16,17)	67,06 (16,26)				
Caucasien	73 (77,7)	70 (78,7)				

² Source : CSR de l'étude ENVISION

Afro-américain	1 (1,1)	0				
Asiatique	15 (16,0)	14 (15,7)				
PAI	95 %	100%	PAI forme la + fréquente			
Non PAI	5% (dont VP 2,1% et HCP &,&%)	0%				
Années depuis le diagnostic Moyenne (ET)	9,70 (10,00)	10,00 (10,16)				
Min ; Max	0,1 ; 43,3	0,1 ; 43,3				
Age au diagnostic moyenne (ET)	30,13 (10,34)	30,09 (10,33)	Symptômes : entre 15 et 35 ans			
Min-Max	5,0 ; 58,1	5,0 ; 58,1				
Oui	38 (40,4)	37 (41,6)				
Non	56 (59,6)	52 (58,4)				
Médian	3,0					
Min-Max	0 ^a ; 25					
Oui	49 (52,1)	46 (51,7)				
Non	45 (47,9)	43 (48,3)				
Oui	27 (28,7)	26 (29,2)				
Non	34 (70,8)	63 (70,8)				
Elevé n (%)	45 (47,9)	43 (48,3)				
Faible n (%)	49 (52,1)	46 (51,7)				
Médiane	8,0					
Min-Max	0 ; 46					
Actes médicaux et chirurgicaux	82 (87,2)	ND				
Cathétérissations veineuse centrale	67 (71,3)	ND				
Affections du système nerveux	56 (59,6)	ND				
Neuropathie périphérique	36 (38,3)	ND				
Troubles du métabolisme et de la nutrition	52 (55,3)	ND				
Surcharge en fer	31 (33,0)	ND				
Investigations	47 (50,0)	ND				

Augmentation des transaminases	35 (37,2)	ND				
Affections gastro-intestinales	45 (47,9)	ND				
Constipation	20 (21,3)	ND				
Reflux gastro-oesophagien pathologique	17 (18,1)	ND				
Nausées, n	17 (18,1)	ND				
Affections psychiatriques	44 (46,8)	ND				
Dépression	25 (26,6)	ND				
Anxiété	22 (23,4)	ND				
Insomnie	17 (18,1)	ND				
Affections du rein et des voies urinaires	30 (31,9)	ND				
Maladie rénale chronique	17 (18,1)	ND				
Affections vasculaires	29 (30,9)	ND				
Hypertension	24 (25,5)	ND				
Affections hématologiques et du système lymphatique	29 (30,9)	ND				
Anémie	19 (20,2)	ND				

^a Un patient ne remplissait pas le critère d'inclusion de 2 crises pendant les 6 mois précédant le screening. Il a été inclus dans l'analyse primaire d'efficacité, et exclu de l'analyse de sensibilité basé sur la Population per protocole.

^{*} Taux annualisé de crises répondant au critère à la définition du critère principal de l'étude. Pour les patients sous hémine régime à titre prophylactique avant l'étude, élevé si ≥ 7 et faible si < 7 . Pour les patients qui n'étaient pas sous prophylaxie héminique antérieure, élevée si TAC historique ≥ 12 ou faible si TAC historique < 12 .

Etats de santé et événements intercurrents

Etats de santé

10. En analyse de référence, il est attendu de définir les états de santé en limitant le recours à des hypothèses donc fondée sur les 3 niveaux de sévérité de la maladie définie par Neeleman. L'analyse avec 4 états de santé liés à la gravité de la maladie peut être proposée en analyse de sensibilité. Le taux de crises moyen de l'état récurrent est donc à estimer en tenant compte de l'ensemble des patients ayant plus de 4 crises par an.

Explication : Le choix d'introduire une distinction supplémentaire à l'échelle de sévérité avec une distinction de +/- 24 crises par an n'est pas justifié à l'égard des données disponibles :

- la borne choisie de 24 crises n'est pas soutenue par la démonstration d'un changement significatif attendu pour les patients ;
- l'augmentation de 20% des symptômes et des comorbidités est une hypothèse arbitraire d'autant qu'il n'est pas exclu que l'étude de Neeleman estime le % de symptômes et de comorbidité des patients « récurrents » à partir d'une proportion de patients « sévères » compte tenu de

l'analyse de Neelman considérant les patients avec plus de 4 crises et ceux ayant moins de 4 crises ;

- de manière générale, les données disponibles de semblent pas suffisante pour arbitrer vers une granularité plus fine.

Crises aiguës

11. Pouvez-vous préciser les données utilisées et la méthode appliquée pour estimer le taux moyen de crises par état de santé ?

Explication : Il est mentionné que le nombre moyen de crises associé à chaque état de santé a été obtenu à partir des données de l'étude ENVISION et de son extension en effectuant une analyse stratifiée basée sur la définition de chaque état de santé et la mise en commun des groupes givosiran et placebo. Il est attendu plus de détails sur les données brutes utilisées (ex. PAI ou tous patients, en extension tous dosages ou non) et la façon dont elles ont été utilisées.

Symptômes et comorbidités

- 12. Il est attendu une justification argumentée de la sélection des symptômes et comorbidités en lien avec l'objectifs de l'étude source et ceux poursuivis par l'évaluation économique.**

Explication : Considérant la méthode et l'objectif poursuivi par Neelman pour recenser les symptômes et les comorbidités, la question se pose de savoir si cette étude permet d'extraire une liste de symptômes chroniques et de comorbidités susceptibles d'être valorisés en termes de coûts et d'utilité. Les symptômes et les comorbidités telles que présentés semblent insuffisamment définis et non discriminant. La prise en compte de l'ensemble des symptômes et comorbidités sans prise en compte de la prise en charge globale de la pathologie (PHA) ou de ses comorbidités génère un risque de double compte.

- 13. Pouvez-vous expliquer la méthode choisie pour intégrer les données de l'étude de Neelman qui décrivent le parcours de patients sur 24 ans dans le modèle (appliquant un taux de symptômes/complications par cycle) tout au long de l'horizon temporel ? Merci d'indiquer clairement le taux d'occurrence par cycle appliqué dans le modèle pour chaque symptômes et comorbidités prises en compte.**

Explication : Il est attendu que les explications fournies sur la méthode d'extraction des données de Neelman soit complétée pour montrer qu'elles sont correctement intégrées dans le modèle. Il s'agit de mettre en évidence que les taux appliqués par cycle dans les états de santé ne conduisent pas à surestimer la survenue des événements. Il est attendu que le taux d'occurrence des symptômes et des comorbidités par cycle soit clairement présenté.

- 14. Il est attendu une justification du choix de modélisation pour prendre en compte les événements chroniques et comorbidités.**

Explication : Le modèle choisi n'a pas de mémoire de la survenue des événements antérieur. Les comorbidités et symptômes chroniques sont modélisées comme des événements survenant dans une certaine proportion selon le nombre de crises des patients. Or, si le nombre de crises peut évoluer (amélioration liée au traitement, survenue de la ménopause, etc.), les comorbidités ne sont pas attendues être réduites. Il est attendu une discussion sur l'impact de cette simplification et ses conséquences sur les résultats du modèle.

Evènements indésirables

15. Concernant les événements indésirables, pouvez-vous préciser :

- les critères de sélection des EI ;
- la/les sources utilisées (ENVISION +/- OLE) ?

- la nature de l'information présentée et la façon dont elle est appliquée dans le modèle en justifiant les choix retenus (les données présentées sont-elles des fréquences d'EI appliquées à l'entrée du modèle ou des taux d'occurrence survenant à chaque cycle ?).

Explication : merci d'indiquer s'il s'agit de tous les événements de grade 3 ou plus observés dans l'essai ? Qu'est ce qui est entendu par « en lien avec le traitement » ? Merci d'indiquer clairement si des événements n'ont pas été retenus au motif qu'ils n'étaient pas liés au traitement.

16. **Pouvez-vous discuter le fait de prendre en compte les EI associés à la prise en charge usuelle tel qu'observé dans le bras placebo ?** Est-ce qu'il n'y a pas un risque de représenter un double compte par rapport aux symptômes chroniques pris en compte par ailleurs ?
17. En cas de déséquilibre important sur la proportion des EI simulés entre les comparateurs, pouvez-vous appliquer en analyse de sensibilité une pondération visant à ajuster les fréquences totales simulées sur les fréquences observées d'EI pour chaque comparateur ?

Arrêts de traitement

18. Concernant l'extrapolation des arrêts de traitement :
 - a. Merci d'indiquer clairement la source utilisée pour extrapoler en précisant si l'extrapolation est bien faite à partir de t0.
 - b. Merci de préciser si le modèle paramétrique est utilisé dans le modèle dès le premier cycle ou si les arrêts de traitements jusqu'à une certaine date sont ceux observés dans l'essai.
 - c. Il est attendu que le choix de la fonction d'extrapolation soit davantage justifié. Quels arguments permettent de soutenir cette absence d'augmentation des arrêts de traitements sur le très long terme avec le risque associé à la surcharge en fer ?
19. **Sauf argument contraire, les arrêts de traitements sont attendus se traduire par une perte d'effet traitement et non un maintien des patients dans l'état de santé acquis grâce au traitement.**

Explication : Le fait d'appliquer les probabilités de transition du bras placebo après arrêt simule un maintien de l'effet traitement acquis. L'arrêt de traitement devrait se traduire par une perte d'effet traitement. Il est attendu que le choix des sources pour modéliser cette perte d'effet soit clairement documenté et justifié.

20. **Concernant la prise en compte de la ménopause, sauf argument contraire, elle devrait se traduire, non pas seulement par un arrêt de traitement dans le bras givosiran, mais plus largement par un maintien ou un passage dans l'état de santé asymptomatique pour les femmes de 51 ans dans les 2 bras pour une proportion de femme à justifier ou, en l'absence de données, pour toutes les femmes.**

Explication : Les choix de modélisation concernant l'impact de la ménopause sur les probabilités de transition sont à justifier au regard de la durée de simulation et de l'impact des simplifications retenues sur les résultats du modèle. Une simplification visant à une simple prise en compte d'un arrêt de traitement dans certains états du bras givosiran est favorable au produit et non suffisamment justifié.

21. Merci d'indiquer dans l'analyse de référence et les analyses de sensibilité proposées sur les arrêts de traitement le % toujours sous traitement à 5 ans, 10 ans et à 20 ans.

Estimations des probabilités de transition

22. Pouvez-vous préciser et justifier le choix des données d'entrée dans le modèle concernant l'efficacité pour estimer les probabilités de transition à 6 mois (PAI vs toute la population de l'essai) et à 1 an (tous dosages, patients sous givosiran depuis déjà 6 mois ou tous patients) ?

23. Sauf argument contraire, les probabilités du cycle 2 devraient être estimées à partir des données de l'étude OLE concernant les seuls patients ayant reçu givosiran sur 12 mois ?

Explication : les patients traités pour la 1^{re} fois par givosiran ne permettent pas de capter ce qui se passe entre 6 et 12 mois de traitement. Ces données devraient seulement être utilisées pour corroborer les probabilités appliquées au cycle 1.

24. Sauf argument contraire et en cohérence avec les arguments présentés, il est attendu une hypothèse d'extrapolation simulant un maintien de l'efficacité et non une amélioration continue de l'effet traitement sur 5 ans.

Explication : le fait d'appliquer les probabilités de transitions observées sur la durée des essais au-delà de la période de suivi suppose une amélioration continue de l'efficacité puisque les patients continuent de voir leur état de santé s'améliorer. En effet, le fait d'appliquer ces probabilités sur plusieurs cycles supposent que des patients qui n'auraient pas vu leur état s'améliorer dans les premiers mois d'utilisation du traitement pourraient à terme en bénéficier. Les données présentées évoquent le maintien de l'amélioration observée lors des premiers mois, mais elles ne semblent pas soutenir le fait que des patients non répondeurs à 6 mois le deviennent à 12, ou à 24 mois. Or, aucun argument n'a été présenté pour soutenir l'amélioration continue de l'effet traitement dans le temps.

Probabilités de transition vers l'état décès

25. Il est attendu une argumentation solide de la surmortalité appliquée en lien aux symptômes et comorbidités retenues en analyse de référence. En état, les informations fournies ne permettent ni d'exclure les risques de double compte, ni de garantir la pertinence des HR appliqués.

Explication : Concernant le risque de surmortalité appliqués aux symptômes et aux comorbidités, il semble élevé par rapport aux connaissances disponibles sur la maladie et il ne peut être exclu que des doubles comptes soient fait entre les différents symptômes et les comorbidités retenues (définition pouvant varier selon les sources retenues). Pour les surrisques appliqués en analyse de référence après échange technique, leur estimation doit être clairement présentée (arguments justifiant le choix de la source, description de l'étude source et analyse critique) et la méthode proposée pour passer des informations disponibles à l'estimation du HR doit être explicitée. A titre d'exemple, il semble que le sur risque associé à l'anémie soit issue d'une étude ne portant pas sur une population comparable (âge), les explications fournies concernant l'estimation du surrisque de mortalité liée au cancer hépatique ne sont pas compréhensible (référence à une autre source intégrer la fréquence de survenue au HR), la publication de Ziegler est ancienne et non référencée en bibliographie, l'estimation du HR pour l'insuffisance rénale se base sur des patients en stade 3 et 4 uniquement etc.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

26. Pouvez-vous décrire les méthodes retenues dans les différentes études sélectionnées pour appliquer une désutilité aux symptômes et comorbidités et discuter la cohérence entre ces différentes sources (en précisant notamment quelles sont les préférences exprimées : population générale anglaise ou autre) ? Par exemple, si aucun changement n'a été proposé en analyse de référence sur la sélection des symptômes et comorbidités, pouvez-vous discuter l'absence de double compte entre l'IR et l'anémie compte tenue des sources utilisées ?

27. Pouvez-vous expliquer vos choix concernant l'impact des EI sur l'utilité ?

28. Dans analyses de sensibilité sont attendues :

- Avec un horizon temporel de 10 ans sans prise en compte de l'effet de la ménopause sur l'évolution de la pathologie ;
 - sans prise en compte des désutilités associées aux comorbidités et aux symptômes chroniques par état ;
 - fondée sur les seules données d'EXPLORE pour documenter l'utilité hors crise et pendant les crises (seul le nombre de crises aura un impact sur l'utilité des états de santé).
-

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

29. Quel est le conditionnement d'un flacon de givorisan et son prix associé dans le modèle ?

30. Pouvez-vous indiquer quel est le coût de transport retenu (117,94 € comme reporté dans le tableau 50 ou 103,51 comme indiqué p. 103) et préciser quand il est appliqué (tous les EI, hospitalisation pour crise, visite en urgence ?) ?

31. Concernant le coût d'une crise, pouvez vous préciser le coût moyen d'une crise aiguë pris en compte dans le modèle en analyse de référence ?

32. Pouvez-vous précisez en quoi une visite urgente peut être définit davantage par passage aux urgences plutôt qu'une consultation en urgence dans un cabinet médical ?

33. Quelle est la part de patients recevant de l'hémine aux cours d'une hospitalisation ?

34. Concernant l'estimation des coûts associés aux différents symptômes et comorbidités :

- a. **Il est attendu une description de toutes les études utilisées précisant : la méthode, l'objectif de l'étude, la perspective adoptée et les principaux résultats et ainsi que les coûts considérés de façon plus détaillée (notamment, Gustavsoon 2011, McCrone et al. 2011 ; Liedgens et al. 2016 sont seulement cités sans aucune description et l'avis BOTOX de la HAS, cité sans précision sur la source originelle et ce qui est estimé dans cet avis) ;**
- b. **Il est attendu une discussion sur les hypothèses de proxy qui sont faites (Par exemple, les douleurs abdominales engendrent des coûts proches de ceux du colon irritable et en quoi l'étude est également un proxy pour les autres douleurs ainsi que pour certains symptômes neurologiques ? L'IRC, telle que définie dans l'étude de Neelman (stade, prise en charge correspondante), est-elle assimilable en termes de coûts à la néphropathie chronique sévère et le syndrome néphrotique primaire ? L'hypertension artérielle est-elle assimilable à une maladie artérielle périphérique en termes de prise en charge ?)**
- c. **Pouvez-vous présenter le coût par cycle associé aux symptômes et comorbidités appliqué à chaque état de santé ?**

35. Pouvez-vous préciser la méthode d'intégration du coût des EI dans le modèle : un coût appliqué en une fois au 1^{er} cycle ou un coût par cycle ? Merci d'indiquer le coût par cycle ou au premier cycle appliqué selon la prise en charge reçue qui est intégré dans le modèle.

36. Pouvez-vous discuter l'impact attendu de la non prise en compte du suivi de la pathologie ? L'introduction du traitement par givosiran est-il attendu avoir un impact sur la fréquence des consultations ou le type de consultations ?

VALIDATION

37. Il est attendu que les outputs du modèle, soient validés par les données de l'essai.

38. Il est attendu une validation externe de la mortalité en se fondant sur les données disponibles. Plusieurs études sont citées (EXPLORE, Neelman, Bavarreli), la méthode choisie pour intégrer un risque de surmortalité devraient **a minima être discuté par rapport à ce qui a pu être observés en terme de mortalité dans ces études.**

RESULTATS ET ANALYSES DE SENSIBILITE

39. Dans les analyses de sensibilité probabilistes, pour certains paramètres, notamment les plus incertains comme ceux liés aux comorbidités et symptômes chroniques (désutilité, HR de mortalité), le coefficient de variation de 10% retenu pour explorer l'incertitude n'est pas suffisant. **Il est attendu une hypothèse de variation de 30% qui semble plus en accord avec la très forte incertitude qui entoure ces paramètres.**
40. Pouvez-vous vérifier et corriger le tableau 66 du rapport technique. Il y a des incohérences entre le tableau 58 et celui-ci. Sur certaines lignes, les noms des paramètres ne correspondent pas aux données reportées.

Liste des tableaux et figures

Tableau 1. Choix structurants tels que présentées par l'industriel.....	20
Tableau 2. Caractéristiques démographiques de la population simulée dans le modèle	22
Tableau 3. Comparaison des populations de l'essai aux données existantes.....	23
Tableau 4. Echelle de gravité utilisée dans le modèle	25
Tableau 5. Etude ENVISION - Résultats du critère portant sur le taux annualisé de crises (TAC) de porphyrie pendant a période de 6 mois en double aveugle ; (Population FAS).....	28
Tableau 6. Répartition des patients à l'entrée du modèle (ENVISION, population PHA)	29
Tableau 7. Probabilités de transition utilisées pour le 1 ^{re} cycle, bras givosiran (ENVISION double aveugle givosiran).....	29
Tableau 8. Probabilités de transition utilisées pour le 2 ^e cycle, bras givosiran (OLE ouvert givosiran tout dosage après 6 mois de givosiran).....	30
Tableau 9. Probabilités de transition appliquées au 1 ^{er} et 2 ^e cycles, bras prise en charge usuelle seule (ENVISION double aveugle placebo)	30
Tableau 10. Surrisque de mortalité par état de santé en comparaison à la population générale française dans le modèle.....	32
Tableau 11. Taux moyen de crises annuelles par état de santé.....	34
Tableau 12. Prévalence des symptômes chroniques issue de l'étude Neeleman, en fonction du stade de la PHA (Récurrent = plus de 4 crises/an, Symptomatique = 1 à 4 crises par an, Asymptomatique = 0 crise).	35
Tableau 13. Taux d'EI par cycle	35
Tableau 14. Désutilité associée aux crises aiguës utilisées en analyse de référence.....	38
Tableau 15. Désutilités associées aux symptômes et comorbidités chroniques	38
Tableau 16 : volumes consommés et coûts unitaires	40
Tableau 17. Code CIM 10 et GHM associés aux événements indésirables	41
Tableau 18. Coût moyen selon le mode de prise en charge des crises aiguës.....	41
Tableau 19. Estimation du coût de décès	44
Tableau 20. Comparaison des simulations aux données d'entrée	46
Tableau 21. Résultats en analyse de référence	47
Tableau 22. Bénéfice Net monétaire	47
Tableau 23. Coûts moyens par poste.....	48
Tableau 24. Résultats de santé exprimés en années de vie et en QALY estimés sur 20 ans	48
Tableau 25. Analyses de sensibilité sur les choix structurants de l'évaluation	50
Tableau 26. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation.....	51
Tableau 27. Analyses de sensibilité déterministes.....	53
Tableau 28. Résultats de l'analyse probabiliste	55
Tableau 29. Résumé des demandes de modifications de l'AR.....	59
Figure 1. Structure du modèle tel que présentée par l'industriel (source : rapport technique, juin 2020)	25
Figure 2. Association entre l'AAR et les années depuis le diagnostic de l'PHA dans ENVISION	31
Figure 3. Bénéfice Net monétaire	48
Figure 4. Répartition des patients du bras givosiran dans les états de santé au cours du temps.....	49
Figure 5. Répartition des patients du bras prise en charge usuelle dans les états de santé au cours du temps	50
Figure 6. Lien entre le prix de givosiran et le RDCR comparé à la prise en charge usuelle.....	52
Figure 7. Graphique de Tornado	54
Figure 8. Repère coût résultat de l'analyse de référence.....	55

Figure 9. Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence	56
--	----

Documents support de l'analyse critique

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard des guides méthodologiques de la HAS :

- Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf.
- Choix méthodologique pour l'analyse d'impact budgétaire à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2016 : HAS. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique_choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has.pdf.

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 31 mars 2020) ;
- Rapport technique « avis efficience Givlaari (Givosiran)» (version actualisée le 20 juin 2020);
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 20 juin 2020) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 20 Juin 2020.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

Bibliographie

- ameli.fr . «AMELI.» - Archives [Internet]. s.d. <https://www.ameli.fr/assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/affection-de-longueduree-ald/archives/couts-des-ald-en-2009.php> (accès le janv 21, 2020).
- Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. «A French Value Set for the EQ-5D-5L. » *PharmacoEconomics* . 8 janvier 2020. <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00876-4> (accès le mars 3, 2020).
- Ara R, Brazier JE. «Using health state utility values from the general population to approximate baselines in decision analytic models when condition-specific data are not available.» *Value in health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* , 2011: 14(4):539-45.
- Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, Nilsen RM, Tollånes MC. «Acute hepatic porphyria and cancer risk: a nationwide cohort study. » *J Intern Med.* , 2017: 282(3):229-40.
- Bura Riviere A, Bouée S, Laurendeau C, Torretton E, Gourmelen J, Thomas-Delecourt F. «Outcomes and management costs of peripheral arterial disease in France. » *J Vasc Surg.* , 2018: 67(6):1834-43.
- Caruba T, Chevreul K, Zarca K, Cadier B, Juillièrre Y, Dubourg O, et al. «Annual cost of stable coronary artery disease in France: A modeling study. » *Arch Cardiovasc Dis.* , 2015: 108(11):576-88.
- Cours des comptes. «Rapport public annuel 2019 : Les urgences hospitalières [Internet].» 2020. <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-02/08-urgenceshospitalieres-> (accès le mars 11, 2020).
- Depont F, Hunsche E, Abouelfath A, Diatta T, Addra I, Grelaud A, et al. «Medical and nonmedical direct costs of chronic low back pain in patients consulting primary care physicians in France.» *Fundam Clin Pharmacol.* , 2010: 24(1):101-8.
- Elder G, Harper P, Badminton M, Sandberg S, Deybach J-C. «The incidence of inherited porphyrias in Europe.» *J Inherit Metab Dis.* , 2013: 36(5):849-57.
- Eriksson D, Goldsmith D, Teitsson S, Jackson J, van Nooten F. «Cross-sectional survey in CKD patients across Europe describing the association between quality of life and anaemia.» *BMC Nephrol.* , 2016: 17(1):97.
- Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. «EXPLORE: a Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks.» *Hepatology Baltim Md.* , 2019.
- Gouya L, Ventura P, Balwani M, Bissell DM, Rees DC, Stölzel U, et al. «EXPLORE: A Prospective, Multinational, Natural History Study of Patients with Acute Hepatic Porphyria with Recurrent Attacks.» *Hepatology Baltim Md.* , 2019.
- Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, et al. «Cost of disorders of the brain in Europe 2010. » *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* , 2011: 21(10):718-79.
- HAS. «BOTOX avis efficience.» s.d. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2967154/fr/botox (accès le janvier 21, 2020).
- Landray MJ, Emberson JR, Blackwell L, Dasgupta T, Zakeri R, Morgan MD, et al. «Prediction of ESRD and death among people with CKD: the Chronic Renal Impairment in Birmingham CRIB) prospective cohort study.» *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* , 2010: 56(6): 1082-94.
- Liedgens H, Obradovic M, De Courcy J, Holbrook T, Jakubanis R. « A burden of illness study neuropathic pain in Europe.» *Clin Outcomes Res CEOR.* , 2016: 8:113-26.
- Neeleman RA, Wagenmakers MAEM, Koole-Lesuis RH, Mijnhout GS, Wilson JHP, Friesema ECH, et al. «Medical and financial burden of acute intermittent porphyria. » *J Inherit Metab Dis.* , 2018: 41(5) : 809-17.
- Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. «Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. » *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* , 2011: 31(6):800-4.

- Szende A, Janssen B, Cabases J. «Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D.» [Internet]. Dordrecht: Springer. 2014.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/> (accès le août 1, 2019).
- Tack J, Stanghellini V, Mearin F, Yiannakou Y, Layer P, Coffin B, et al. «Economic burden of moderate to severe irritable bowel syndrome with constipation in six European countries.» *BMC Gastroenterol* [Internet]. 7 mai 2019.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6505116/> (accès le janvier 21, 2020).

~



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

N° ISBN : 978-2-11-155664-5