



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Soliris (eculizumab)


Validé par la CEESP le 13 octobre 2020

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	19
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	20
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	22
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	23
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	23
4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience	23
4.1.2. Choix structurants	23
4.1.3. Modélisation	26
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	46
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	51
4.1.6. Validation	58
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	59
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	59
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	60
4.2.3. Analyse exploratoire	67
4.3. Discussion et conclusion	67
4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel	67
4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS	67
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	69
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	69
5.1.1. Objectif de l'analyse proposée	69
5.1.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	69
5.1.3. Méthode et hypothèses	71

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	74
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	74
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	83
5.2.3. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	85
5.3. Discussion et conclusion	86
Table des annexes	87
Table des illustrations et des tableaux	95
Références bibliographiques	98
Abréviations et acronymes	99

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

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

Haute Autorité de santé – Service communication information

5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – octobre 2020 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Alexion, soutient une demande d'inscription de Soliris (eculizumab) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans le cadre d'une extension d'indication.

La demande de remboursement concerne la population atteinte de la maladie du spectre de la neuro-myélite optique (NMOSD) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie. La demande de remboursement correspond à l'indication de l'AMM obtenue le 26 août 2019 selon une procédure centralisée.

Cependant, la Commission de la transparence a émis un avis favorable au remboursement dans une partie de l'indication seulement, « dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyérite optique chez les patients adultes ayant des anticorps anti-aquaporine 4 atteints de la forme récurrente de la maladie (2 crises au cours de la dernière année ou 3 crises au cours des deux dernières années dont une au cours de l'année précédente), étant en échec des traitements de fond immunosuppresseurs (rituximab, azathioprine, mycophénolate mofétile) » et a émis un avis défavorable au remboursement dans les autres situations cliniques (selon l'avis de la Commission de la transparence le 16 septembre 2020).

L'évaluation économique déposée par l'industriel, et l'analyse critique présentée dans l'avis, portent sur la revendication de l'industriel et donc le périmètre de l'AMM.

L'industriel estime la population cible prévalente à 550 patients et la population cible incidente à 50 nouveaux patients par an.

Au moment du dépôt de la demande, le tarif de responsabilité et le prix limite de vente en vigueur étaient de 4 026,08 € TTC, pour 300 mg (J.O. n°0296 du 19 décembre 2017).

L'eculizumab est également indiqué et remboursable chez l'adulte et l'enfant pour le traitement :

- de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) ;
- du syndrome hémolytique et urémique (SHU) atypique.

L'eculizumab est indiqué et non remboursable chez l'adulte pour le traitement :

- de la myasthénie acquise généralisée (MAg) réfractaire chez les patients présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach).

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical attendu importante (ASMR II) dans la population de patients atteints de la forme récurrente de la NMOSD AQP4+;
- un RDCR de 1 464 907 €/QALY par rapport au traitement standard au prix de [REDACTED] € retenu dans la modélisation invalidée par la CEESP ;

- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur 3 ans au prix de [REDACTED] € retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Soliris (eculizumab) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] € TTC pour la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

1.1.1.3. Autre(s) indication(s) et extension(s) à venir

L'industriel ne mentionne pas d'études en cours susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française Neuro Immunité NMO a été transmise à la HAS. A travers le témoignage de deux patients atteints de la NMO, cette contribution met en avant l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients et de leurs proches. Les patients soulignent particulièrement le fardeau de cette pathologie en insistant sur les complications neurologiques et les séquelles. Les deux patients avaient été traités par rituximab et semblaient avoir bien répondu à ce traitement.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication soulève deux réserves majeures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- Les comparateurs :

Le bras traitement standard (SOC) de l'essai PREVENT ne correspond pas à la pratique française. En effet, le rituximab représente de 48% à 80% de la prise en charge des patients dans cette indication. L'absence de données comparatives robustes ne permet pas d'inclure ce comparateur dans l'analyse de l'efficience. L'analyse exploratoire fournie par l'industriel pointe l'importance de la prise en compte de ce comparateur dans l'analyse. Fondée sur une comparaison naïve, elle n'est toutefois pas recevable.

- La structure du modèle :

La construction des états de santé telle que présentée par l'industriel n'est pas suffisamment justifiée au regard de la progression naturelle de la maladie et de l'effet des traitements. En effet, le modèle est construit sur le passage d'un état de santé sans handicap permanent à un état de santé avec handicap permanent alors que les résultats de santé sont principalement modifiés lors des poussées avant passage dans l'état de santé handicap. L'analyse critique a porté sur le rapport technique. La structure du modèle telle que décrite dans le rapport technique ne correspond pas à la construction électronique du modèle utilisé, empêchant une analyse critique exhaustive de l'évaluation réalisée.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

La simulation présentée repose sur des données de très court terme et censurées après la première poussée, et sur des hypothèses très fortes de maintien de l'effet du traitement au cours du temps. A l'horizon de 20 ans, le traitement eculizumab apparaît comme quasiment curatif avec un nombre moyen de poussées de 0,33 vs. 7,31 dans le groupe comparateur. Ce résultat se traduit par un différentiel de QALY très important entre les deux groupes, principalement expliqué par l'application de

décréments d'utilité au cours des poussées, et, marginalement, par le temps passé dans l'état de santé avec handicap.

Les données de court terme collectées dans l'essai clinique, en termes de qualité de vie et de handicap, ne permettent pas de soutenir une telle quantité d'effet. Le recul est insuffisant pour valider le maintien d'un effet du traitement au cours du temps. L'incertitude associée à l'estimation proposée est très forte.

Compte tenu de l'accumulation des réserves méthodologiques que présente ce dossier, de l'absence de comparaison indirecte robuste avec le traitement prescrit majoritairement en France dans cette indication (le rituximab), du manque de validation externe pour conforter des données d'efficacité prometteuses, **la CEESP conclut que l'efficacité de ce produit n'est pas démontrée chez les patients atteints de la forme récurrente de la NMOSD AQP4+.**

1.1.3. 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, une analyse d'impact budgétaire a été fournie par l'industriel.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de l'eculizumab est acceptable, bien qu'elle soulève quatre réserves importantes et trois réserves mineures.

Les réserves importantes portent sur l'utilisation de données issues d'une comparaison naïve pour renseigner l'efficacité du scénario AVEC eculizumab versus le scénario SANS eculizumab, de l'hypothèse de probabilité de survenue d'une poussée constante au cours du temps, de la discordance entre les comparateurs retenus en analyse d'efficacité et celle de l'impact budgétaire et de la détermination de la répartition des traitements du scénario SANS eculizumab.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'impact budgétaire de l'introduction de l'eculizumab chez les patients atteints de NMOSD AQP4+, sur les trois années de l'horizon temporel, est estimé à [REDACTED] d'euros par le laboratoire. L'introduction d'eculizumab dans la stratégie thérapeutique **multiplierait par 9,88 les dépenses de l'assurance maladie** dans cette pathologie par rapport au scénario sans eculizumab.

Il est important de souligner que l'impact budgétaire présenté par l'industriel simule de faibles parts de marché pour l'eculizumab au sein de la population de patients atteints de la forme récurrente de la NMOSD AQP4+ alors que l'industriel affiche une efficacité remarquable. L'industriel estime que l'eculizumab représentera, à 3 ans, [REDACTED]% des parts de marché de la population prévalente et [REDACTED]% de la population incidente dans la NMOSD.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- le manque de données comparatives avec le rituximab ne permet pas de définir les conditions de l'efficacité du produit versus les comparateurs cliniquement pertinents ;
- la construction du modèle et les hypothèses de modélisation associées ne sont pas recevables. Il est d'autant plus important de proposer une démonstration de qualité lorsque l'on observe un

tel écart entre le gain d'année de vie et le gain d'année de vie en bonne santé. En effet, l'industriel revendique pour le produit évalué un RDCR de 1 464 907 € par QALY gagné (15 400 330 €/AVG) versus traitement standard sur 20 ans.

Considérant les réserves méthodologiques majeures énoncées, la CEESP conclut que l'efficacité du produit eculizumab dans la stratégie thérapeutique n'est pas démontrée chez les patients atteints de la forme récurrente de la NMOSD AQP4+.

L'introduction de l'eculizumab dans la stratégie thérapeutique dans son extension d'indication chez les patients atteints de la forme récurrente de NMOSD AQP4+ aurait un impact budgétaire considérable sur les dépenses de l'assurance maladie dans un contexte où l'efficacité pour ce produit n'est pas démontrée et pour lequel de faibles parts de marché sont estimées.

1.1.5. Données complémentaires

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

- l'efficacité clinique à plus long terme ;
- l'efficacité comparative de l'eculizumab par rapport à la prise en charge actuelle en France.

1.2. 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 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Perspective :			
La perspective adoptée est qualifiée de collective mais non conforme à la définition de la HAS car ne prenant pas en compte l'impact du traitement sur les aidants ce qui représente une limite dans le cas d'une intervention visant à limiter ou retarder l'apparition d'un handicap.	-		
Horizon temporel :			
L'horizon temporel proposé en analyse de référence (20 ans) est trop long au regard de l'incertitude associée à l'estimation des effets du traitement.	-		
La HAS regrette l'absence d'analyse à 5 ans.	-		
Compareurs :			
Le bras traitement standard de l'essai PREVENT ne correspond pas à la pratique française. En effet, le rituximab représente de 48% à 80% de la prise en charge des patients dans cette indication.			
L'absence de données comparatives robustes ne permet pas d'inclure ce comparateur dans l'analyse de l'efficacité. L'analyse exploratoire fournie par l'industriel, fondée sur une comparaison			++

Libellé de la réserve	-	+	++
naïve n'est pas recevable, mais suggère l'importance de la prise en compte de ce comparateur dans l'analyse.			
Population d'analyse : Le scénario différenciant la sous-population de patients traités par eculizumab en monothérapie et en association au traitement standard proposé par l'industriel est incomplet. Dans un contexte où les modalités d'administration ne sont pas clairement établies, il aurait été nécessaire de construire des analyses en sous-population telles que : eculizumab seul vs traitement standard (placebo +/- traitement de fond) et eculizumab en association vs traitement standard (placebo +/- traitement de fond)		+	
Modélisation			
Population simulée : Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la représentativité de la population simulée par rapport à la population susceptible d'être traitée en France.	-		
Structure du modèle : La construction des états de santé telle que présentée par l'industriel n'est pas suffisamment justifiée au regard de la progression naturelle de la maladie et de l'effet des traitements. En effet, le modèle est construit sur le passage à un état de santé avec handicap permanent alors que les résultats de santé sont principalement modifiés lors des poussées avant passage dans l'état de santé handicap. La structure du modèle telle que décrite dans le rapport technique ne correspond pas à la construction électronique du modèle utilisé.			++
Extrapolation : L'hypothèse de maintien de la probabilité de survenue de poussées dans le temps est insuffisamment justifiée, en l'absence de donnée de moyen et long terme. Le test de vérification de l'hypothèse des risques proportionnels sur la survenue de poussées entre le bras eculizumab et le bras comparateur n'a pas été interprété ni discuté par l'industriel.		+	
Probabilité de transition : Dans la modélisation, le laboratoire utilise des probabilités de transition élaborées à partir de sources hétérogènes incluant des populations peu représentatives de la population susceptible d'être traitée.		+	
Validation externe : Les données de validation externe fournies ne permettent pas de conforter les hypothèses d'extrapolation utilisées dans le modèle.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Des désutilités permanentes liées à la survenue de la poussée ont été comptabilisées de manière cumulative tout au long de l'horizon temporel pour les patients qui ont présenté plusieurs poussées lors de différents cycles, sans justification du cumul des décréments.		+	

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Construction des scénarios : L'hypothèse selon laquelle l'eculizumab ne serait utilisé qu'en monothérapie ne correspond pas à la prise en charge de l'essai clinique et n'est pas justifiée.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
<p>Intégration des données cliniques :</p> <p>Les taux annualisés de poussée sont issus de sources différentes : de l'essai PREVENT pour l'eculizumab et de la cohorte NOMADMUS pour les autres comparateurs, les différences d'efficacité reposent sur une comparaison naïve.</p> <p>Le taux de patients ayant eu des événements indésirables de l'étude PREVENT n'a pas été mis à jour suite à l'échange technique, minimisant ainsi le coût moyen annuel des événements indésirables des patients traités par l'eculizumab.</p> <p>L'hypothèse de maintien de la probabilité de survenue de poussées dans le temps est insuffisamment justifiée, en l'absence de donnée de moyen et long terme.</p>	-	+	
<p>Comparateurs :</p> <p>La prise en compte des comparateurs n'est pas homogène entre l'analyse d'efficience et l'analyse d'impact budgétaire.</p>	-		
<p>Parts de marché :</p> <p>Les parts de marché du bras comparateur ne correspondent pas aux données de vie réelle de la cohorte NOMADMUS.</p> <p>Les justifications des faibles parts de marché prévisionnelles de l'eculizumab soulèvent des interrogations quant à l'objectif énoncé dans l'analyse de l'impact budgétaire et sur le positionnement de l'eculizumab dans la stratégie thérapeutique dans la forme récurrente de NMOSD AQP4+.</p>	-	+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	Soliris (eculizumab) 300 mg solution à diluer pour perfusion.
Laboratoire	ALEXION Pharma France SAS
Domaine thérapeutique	Neurologie
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisé en date du 26/08/2019 (extension d'indication) Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie
Indication demandée au remboursement	Maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	ASMR II
Statut particulier	Médicament orphelin, 24/04/2019
ATU ou RTU	NA (extension d'indication sans ATU)
Prix publié au J.O. dans une autre indication	Coût : 4 026,08 € TTC le flacon de 300 mg, (3 943,275 € HT)
Population cible	Population cible : 550 patients.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € par an
Montants remboursables	Montants remboursables : ████████ d'euros par an (à 3 ans)
CA annuel	CA : ████████ d'euros
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : 4 787,00 € par flacon (HT) Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé Autriche : 4 600,00 € par flacon (HT)

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du Soliris est l'eculizumab (anticorps humanisé monoclonal recombinant IgG2/4k). L'eculizumab est un anticorps monoclonal qui se lie de manière spécifique à la protéine C5 du complément et inhibe l'activation de la partie terminale du complément. L'eculizumab préserve les

Objet	Description (source industrielle)
	protéines de la voie proximale du complément qui sont essentielles à l'opsonisation des microorganismes et à la clairance des complexes immuns
Pathologie concernée	Maladie du spectre de neuromyéélite optique (NMOSD)
Prise en charge thérapeutique	A ce jour, eculizumab est le seul traitement de la NMOSD ayant une AMM. La prise en charge repose encore actuellement sur des données issues d'études en ouvert, sur l'avis d'experts et l'expérience du clinicien.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Eculizumab est le traitement de référence dans la prévention des poussées de la maladie du spectre de neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de forme récurrente de la maladie. Il s'agit d'un traitement de première intention.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Aucune étude susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication dans les prochaines années n'a été déclarée par l'industriel dans le dossier déposé auprès de la Commission de la transparence.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
Afin de documenter la demande d'extension d'indication dans la NMOSD de SOLIRIS (eculizumab) sur la liste agréée à l'usage des collectivités et sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières, l'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'eculizumab.	L'objectif correspond au périmètre du remboursement demandé.	
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	
Perspective : qualifiée de « collective tous payeurs » pour les coûts et de « perspective des patients et valorisés selon les préférences de la population générale » pour les effets des traitements.	Perspective restreinte au système de santé : choix acceptable, mais qui ne permet pas de prendre en compte l'impact sur les aidants.	Mineure
Horizon temporel : durée déterminée <i>Analyses de sensibilité : vie entière (RDCR -34,7%), 10 ans : (RDCR +80,6%)</i>	Compte tenu de l'incertitude liée à la méthode d'estimation des probabilités de transition qui sollicite des sources hétérogènes et des hypothèses du maintien de l'effet traitement dans le temps alors que les données cliniques ne sont disponibles que pour un temps de suivi court, un horizon temporel de 20 ans est considéré comme trop long. L'horizon à 10 ans est préféré. Une analyse à 5 ans aurait été utile.	Mineure Mineure
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -7,9%), 4% (RDCR +5,2%)</i>	Conforme	
Population d'analyse : patients adultes atteints de la forme récurrente de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) et présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4). Sous-population d'analyse : Analyses en sous-populations (patients traités par eculizumab en monothérapie et en association au SOC)	La population d'analyse est conforme à la population concernée par la demande de remboursement. Le scénario différenciant la sous-population de patients traités par eculizumab en monothérapie et en association au traitement standard proposé par l'industriel est incomplet. Dans un contexte où les modalités d'administration ne sont pas clairement établies, il aurait été nécessaire de construire des analyses en sous-population telles que : eculizumab seul vs traitement standard (placebo +/- traitement de fond) et eculizumab en association vs traitement standard (placebo +/- traitement de fond)	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Options comparées</p> <p>Intervention évaluée : eculizumab ± traitements de fond</p> <p>Comparateurs : placebo ± traitements de fond (bras PREVENT)</p> <p>Les traitements de fond autorisés sont : corticostéroïdes, azathioprine (AZA), mycophénolate mofetil (MMF), méthotrexate, tacrolimus, cyclosporine et cyclophosphamide. L'exclusion de rituximab et de la mitoxantrone s'explique par les incompatibilités pharmacologiques entre ces traitements et l'eculizumab.</p>	<p>Le comparateur n'est pas conforme à la pratique française.</p> <p>Le bras traitement standard n'est pas clairement défini :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les traitements non pris en compte sont le rituximab (prescrit chez 80% des patients selon expert et 50% selon cohorte NOMADMUS) et le mitoxantrone (prescription marginale). – Différents traitements de fond sont possibles, en monothérapie ou en association, sans analyse stratifiée selon la composition. <p>Une analyse exploratoire intégrant le rituximab au moyen d'une comparaison naïve a été fournie mais n'est méthodologiquement pas recevable.</p>	Majeure
Modélisation		
<p>Population simulée : population de l'essai PREVENT.</p> <p>Analyse de la représentativité par rapport aux patients français décrits par Colongues et al. (2010) et aux patients inclus dans la cohorte NOMADMUS.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : caractéristiques du traitement standard (parts des traitements, taux annualisé de poussées) de la cohorte NOMADMUS (RDCR +6,5%).</i></p>	<p>Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la représentativité de la population simulée par rapport à la population susceptible d'être traitée en France.</p>	Mineure
<p>Modèle : Markov à 3 états</p> <p>États du modèle : Sans invalidité à long terme (NLTD), Invalidité à long terme (LTD) caractérisée par l'incapacité de marcher sans assistance (EDSS≥6) ou une cécité visuelle fonctionnelle (acuité visuelle d'au moins un œil inférieur à 0,1), Décès (état absorbant).</p>	<p>Type de modèle : acceptable</p> <p>Etat du modèle : Simplification importante par rapport aux modèles qui fondent la progression sur le score EDSS.</p> <p>Manque de justification portant sur la construction des états de santé décrits au regard de la progression de la pathologie.</p> <p>La structure du modèle telle que décrite dans le rapport technique ne correspond pas à la construction électronique du modèle utilisé.</p>	Majeure
<p>Événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : événements indésirables sévères (EIS) imputés aux traitements étudiés ≥ 2% des patients de l'un des bras de l'étude PREVENT. Impact sur les coûts modélisé à chaque cycle sous traitement. L'impact des EIS sur la qualité de vie est supposé inclus dans les scores d'utilité par état.</p> <p>Survenue d'une poussée : impact sur l'utilité et les coûts à chaque cycle.</p> <p><i>Analyse de sensibilité : absence d'événements indésirables (RDCR +0,2%)</i></p>	<p>L'intégration des événements indésirables dans la modélisation n'est pas clairement décrite dans le rapport technique.</p> <p>L'hypothèse faite dans l'analyse de référence d'un maintien du traitement tout au long de l'horizon temporel ne correspond pas aux observations de l'essai clinique.</p> <p>Les poussées semblent être considérées comme des états de santé et non des événements intercurrents.</p>	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 20 ans</p> <p>Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle</p> <p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypothèse d'effet traitement constant dans le temps - Risque de survenue d'une poussée constant dans le temps et indépendant du nombre de poussées antérieures - Risque d'invalidité après une poussée constant dans le temps et indépendant des poussées antérieures - Risque de décès consécutif à une poussée constant dans le temps et indépendant du nombre de poussées antérieures - Risque d'expérimenter un EIS lié au traitement constant dans le temps <p>Analyses de sensibilité : durée de simulation à 10 ans (RDCR +80,6%), arrêt du traitement après poussée et de son effet à 15 ans (RDCR -9,0%), augmentation du risque de poussées dans le temps (RDCR -49,6%)</p>	<p>Durée de simulation : cf. horizon temporel</p> <p>Durée de cycle : courte au regard du moment où sont recueillis les questionnaires de qualité de vie administrés après une poussée.</p> <p>L'hypothèse de maintien de la quantité d'effet constant dans le temps et tout au long de l'horizon temporel n'est pas vérifiée et n'est pas soutenue par des données de validation externe.</p> <p>L'utilisation d'une fonction exponentielle pour l'ajustement et l'extrapolation des données n'est pas justifiée et aucune analyse reposant sur une autre fonction n'est proposée, ce qui n'est pas conforme au guide méthodologique de la HAS.</p> <p>L'effet relatif du traitement entre les deux traitements comparés est constant au cours du temps. L'hypothèse de proportionnalité des risques entre les deux bras a été étudiée (résidus de Schönfeld et courbe de risque cumulé) mais pas interprétée par l'industriel.</p>	<p>Importante</p> <p>Importante</p>
<p>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</p> <p>Sources de données</p> <p><i>Probabilité d'avoir une poussée</i> : Essai PREVENT (phase III randomisée eculizumab +/-traitement de fond vs placebo). Inclusion de 143 patients (2/1). Transition vers l'étude d'extension ECU302 à la 1re poussée. Critère principal : délai avant 1re poussée estimé en population en intention de traiter (FAS) par le comité d'adjudication [médiane de suivi (min, max) = 89,43 (2,57 ; 211,14) semaines sous eculizumab contre 36,00 (1,86 ; 208,57) semaines sous placebo. Pour des raisons éthiques, les patients sortaient de l'étude après la survenue d'une première poussée.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Selon comité d'adjudication : HR=0,058 (IC_{95%} 0,017 - 0,197), p<0,0001 - Selon investigateur : HR=0,180 (IC_{95%} 0,095 - 0,343), p<0,0001 <p><i>Probabilité d'invalidité après une poussée</i> : Etude Seok et al. (2016) rétrospective sur 57 patients (17,5% des poussées donnent lieu à un handicap)</p> <p><i>Probabilité de décès</i> : (1) pour la mortalité générale : données INSEE ajustées sur l'âge et le sexe de PREVENT (2) pour la mortalité spécifique à une poussée : Etude Kitley et al. (2012) rétrospective, multicentrique, UK et Japon sur 106 patients (0,92%/an).</p>	<p>Le protocole de l'essai n'est pas adapté à la réalisation d'une évaluation économique puisque la fin d'étude est définie dès la survenue d'une poussée. Les données disponibles ne permettent pas de simuler la progression de la maladie en fonction des poussées.</p> <p>De ce fait, le laboratoire utilise des probabilités de transitions élaborées à partir de sources hétérogènes avec des populations d'analyse peu représentatives de la population susceptibles d'être traitée en France.</p> <p>Compte tenu des limites que présente l'étude Seok et al. 2016 utilisée pour calculer cette probabilité de transition et du maintien de cette probabilité constante dans le temps, la méthode est jugée peu robuste.</p> <p>L'industriel considère que la probabilité de survenue de poussée est constante au cours du temps et attribue un effet traitement identique tout au long de l'horizon temporel. Ces hypothèses n'ont pas été vérifiées.</p> <p>L'estimation des poussées est fondée sur une étude qui ne mesurait que la première poussée après inclusion, les patients sortant de l'étude lors de cet événement. L'application d'une estimation fondée sur la première poussée à la récurrence des poussées constitue une limite forte de l'analyse.</p>	<p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p><i>Analyse de sensibilité : survenue d'une poussée évaluée par les investigateurs (RDCR -source U.S. alternative pour taux de mortalité spécifique de 0,68%/an (RDCR +18,7%)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Méthode d'estimation des probabilités de transition – Probabilité de survenue d'une poussée par cycle – Estimation via la fonction exponentielle ajustée aux résultats de PREVENT (0,0325 sous traitement standard ; 0,00144 sous eculizumab), correspondant à des taux annuels de poussées de 0,580 sous traitement standard et de 0,025 sous eculizumab (HR = 0,044). – Calibration : le nombre total de poussées par patient est limité à 10. – Probabilité de transition de NLTD vers LTD = prob d'une poussée x prob d'invalidité – Probabilité de décès : prob de mortalité générale (variable dans le temps) + prob de mortalité spécifique 	<p>La probabilité de transition est constante dans le temps, cette hypothèse n'a pas été vérifiée.</p>	
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <p>Effets indésirables : la probabilité de survenue des EIS à chaque cycle est déterminée en rapportant le nombre de patients présentant chacun des EIS aux durées moyennes de suivi (93,93 semaines sous eculizumab ; 59,00 semaines sous traitement standard).</p> <p>Survenue d'une poussée : cf. ci-dessus</p>	<p>Acceptable</p>	

Estimation de l'utilité

Sources de données : recueil de données au cours de l'essai PREVENT et de l'étude d'extension via le questionnaire EQ-5D-3L. Valorisation sur matrice française.

Scores d'utilité introduits dans le modèle

	Données	Score (ET)
Utilité initiale	Patients ayant un EDSS<6 durant l'étude PREVENT	0,609 (0,0274)
Désutilité* poussée (permanente)		- 0,081 (0,0144)
Désutilité* poussée (temporaire)		- 0,187 (0,0764)

A défaut de posséder des données d'utilité valorisées en EQ-5D-5L, la version 3L est acceptable.

La méthode d'estimation des utilités est acceptable, cependant la structure du modèle implique de regrouper les valeurs des utilités recueillies selon le score EDSS en deux états de santé.

L'industriel ne présente pas les scores d'utilité par état de santé, après prise en compte des poussées, ce qui limite l'interprétation des résultats simulés. De plus, l'impact peu important du produit sur l'évolution du score EDSS laisse penser que l'efficacité serait fortement influencée par le choix du modèle qui repose sur le critère du taux de poussée qui a lui montré un effet.

Le choix de retenir la mesure de qualité de vie 30 jours après la poussée pour estimer le décrétement d'utilité temporaire repose sur un nombre très faible d'observations.

Importante

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP	Réserve
Désutilité* dans l'état LTD	Patients ayant un EDSS<6 vs EDSS≥6 (PREVENT et son extension)	- 0,336	Le choix d'estimer le décrétement d'utilité permanent lié à la poussée à partir des données d'essai clinique dans lequel la qualité de vie n'est pas recueillie plus de 50 jours après la poussée est discutable, compte tenu des observations rapportées indiquant une amélioration de la qualité de vie après la première dégradation lors de la poussée, jusqu'à 120 jours après l'évènement. Des désutilités permanentes liées à la survenue de la poussée ont été comptabilisées de manière cumulative tout au long de l'horizon temporel pour les patients qui ont présenté plusieurs poussées lors de différents cycles, sans justification du cumul des décrétements.	

* Les désutilités sont additives, y compris les désutilités permanentes

Analyses de sensibilité : score d'utilité post-poussée mesuré à 50 jours (RDCR +10,2%).

Estimation des coûts (Euros 2019)

Acquisition et administration des traitements de fond : d'après les RCP (absence de partage de reliquat) et BdM_IT (PPTTC y.c. honoraires de conditionnement et de dispensation) ou prix publiés au J.O. (liste en sus)

Coûts d'administration à l'hôpital [479,13€] pour eculizumab fondé sur GHM28Z17Z et l'ENCC₂₀₁₇

	Eculizumab	traitement standard
Cycle 1	██████ €	██████ €
Cycle 2	██████ €	██████ €
Cycles suivants	██████ €	██████ €

Traitements concomitants [135,85€]. Vaccination anti-méningococcique sous eculizumab (acquisition + administration par infirmière de ville)

Prise en charge des poussées [3 603,22€/poussée]. Coût moyen selon traitements reçus dans PREVENT avec hospitalisation complète et transport

Suivi et handicap [2 199€/an dans NLTD ; 11 496€/an dans LTD] : étude de Lebrun-Frenay et al. 2017 sur la SEP

EDSS	Ambulatoires	Investissements	Hospitaliers
≥ 5	1 913,15 €/an	285,72 €/an	2 825,13 €/an
≤ 6	4 145,13 €/an	1 593,65 €/an	10 012,72 €/an

Événements indésirables : valorisés via ENC₂₀₁₇ + Transport sanitaire (Cours des comptes 2016)

Conforme

Le choix de valoriser les poussées selon les pratiques observées dans la cohorte NOMADMUS plutôt que dans l'essai PREVENT est une source d'incohérence dans l'évaluation. Cependant, dans la mesure où l'effet de la prise en charge des poussées sur le devenir de la maladie n'est pas pris en compte par ce biais dans la modélisation (puisque les patients quittaient l'étude PREVENT après la première poussée), cette estimation s'avère plus proche de la pratique attendue.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Soins de fin de vie [6 400,73 €] : valorisés via ENC₂₀₁₇ pondéré sur la structure (MCO, SSR, HAD)</p> <p><i>Analyses de sensibilité : absence des coûts de suivi hospitaliers (RDCR +0,05%), 15% administration d'eculizumab en HAD (RDCR -0,2%), variation du prix ■■■ % (RDCR -19,5%) et ■■■ % (RDCR -39%) soit ■■■■</i></p>		

Validation

<p>Vérification technique : vérification des valeurs entrées dans le modèle par un analyste indépendant, test de valeurs extrêmes.</p> <p>Validation interne :</p> <p>La validité interne du modèle a été testée en effectuant un contrôle de qualité approfondi de la structure du modèle et des entrées effectuées par un analyste indépendant.</p> <p>La structure du modèle a été testée en appliquant des valeurs extrêmes aux entrées du modèle (par exemple, la valeur de base multipliée par 0 et 1 000) et en vérifiant que le modèle se comporte comme prévu : les valeurs 0 entraînent des résultats nuls pour les événements et / ou les coûts associés.</p> <p>Validation externe :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Probabilité de survenue de poussées : comparaison du bras traitement standard aux données de la cohorte NOMADMUS – Score d'utilité / EDSS : Hawton et al. 2016 dans la sclérose en plaque. <p>Validation croisée : aucune évaluation économique identifiée</p>	<p>Validation insuffisante par manque de données.</p> <p>Validation externe : les probabilités de survenue d'une poussée ne sont pas comparables puisqu'elles sont évaluées dans la cohorte 0,65 ans après le diagnostic vs. 0,66 ans après la date d'inclusion dans l'essai (âge moyen d'inclusion 44,3 ans et âge moyen au diagnostic 40,8 ans).</p> <p>Aucune donnée issue de la cohorte NOMADMUS ne permet de conforter l'hypothèse d'une probabilité de survenue de poussée constante au cours du temps. Le résultat de la simulation fait apparaître un effet quasiment curatif d'eculizumab sur la maladie, ce qu'aucune donnée observée ne permet de conforter compte-tenu du protocole de l'essai clinique limitant l'observation à la première poussée et interrompant l'étude avant la survenue des premières poussées pour la quasi-totalité des patients du groupe eculizumab d'une part, et du recul limité de l'utilisation du traitement dans l'indication considérée d'autre part.</p> <p>La validation externe proposée par l'industriel ne permet pas de comparer les données extrapolées de la progression naturelle de la maladie en termes d'évolution du handicap.</p>	<p>Importante</p>
--	---	-------------------

Analyse de l'incertitude

<p>Choix structurants :</p> <p>Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : durée de simulation (10 ans), évaluation des poussées par l'investigateur, croissance du risque de poussée dans le temps, arrêt du traitement à la 1^{re} poussée et de son effet à 15 ans, caractéristiques du traitement standard, coûts de suivi, lieu d'administration d'eculizumab, source d'estimation de la mortalité spécifique, sources d'estimation des scores d'utilité, variation du prix, absence des événements indésirables (cf. ci-dessus pour le détail).</p>	<p>L'industriel propose un grand nombre d'analyses de sensibilité pertinentes sur les hypothèses et choix de modélisation.</p>	
---	--	--

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Analyse déterministe sur les paramètres : bornes des IC95% ou variation aléatoire ($\pm 20\%$) sur caractéristiques des patients, taux et probabilités, scores d'utilité, coûts.</p> <p>Analyse probabiliste : caractéristiques des patients (loi normale), paramètre fonction expo (loi normale), taux et probabilités (loi béta), scores d'utilité (loi béta), coûts (loi gamma).</p> <p>Analyse de cas extrêmes : nombre maximal de poussées simulées sur 20 ans compris entre 5 poussées et 15 poussées</p>		

3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats :						Eculizumab a une probabilité de 80% d'être coût-efficace pour une disposition à payer de 1 900 000 €/QALY.
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	
traitement standard	78 732 €	4,60	14,86	-	-	
Eculizumab	6 667 868 €	9,10	15,29	15 400 330€	1 464 907€	Courbe d'acceptabilité
L'industriel revendique en analyse de référence un ratio différentiel coûts-résultats de l'eculizumab de 15 400 330 €/AVG et de 1 464 907 €/QALY versus le traitement standard sur un horizon temporel de 20 ans.						

Variation du RDCR en fonction du prix



Les analyses en scénarios 15.a et 15.b, basées sur un prix d'acquisition de l'eculizumab minoré respectivement de ■ % et ■ % génèrent des RDCR de -19,5% et de -39,0% par rapport à l'analyse de référence.

Ces résultats permettent de déterminer la fonction linéaire entre le prix de l'eculizumab et le RDCR versus le traitement standard sur un horizon temporel de 20 ans.

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 1 464 907 €/QALY	RDCR	
Effet traitement	5 120 232 €	+ 249%
Risque de rechute (distribution exponentielle)	4 207 960 €	+ 187%
Décrément d'utilité permanent associé à la survenue d'une poussée	2 229 567€	+ 52%
Coût annuel d'acquisition d'eculizumab	1 747 741 €	+ 19%

Les principales sources d'incertitude sont l'estimation de l'effet traitement, le risque de rechute, le décrétement d'utilité permanent associé à la survenue d'une poussée et le coût annuel d'acquisition.

3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Choix structurants		
Perspective : Assurance maladie obligatoire (prise en charge à 100% ALD n°25) Horizon temporel : 3 ans	Perspective : Conforme Horizon temporel : conforme	
Population cible : 550 patients sur la période 2018-2019 (cohorte NOMADMUS), avec une incidence de 50 nouveaux cas par an.	Cette estimation est une borne haute de la population attendue dans le périmètre du remboursement demandé.	

	Année 0	Année 1	Année 2	Année 3
Population prévalente en Année 0	550	545	540	535
Population incidente en année 1		50	50	49
Population incidente en année 2			50	50
Population incidente en année 3				50
Population cible	550	595	639	684

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Scénarios comparés et parts de marché :</p> <ul style="list-style-type: none"> – SANS eculizumab : rituximab (57,3%), azathioprine (18,0%), mycophenolate mofétil (23,3%), mitoxantrone (0,5%), cyclophosphamide (0,5%), Méthotrexate (0,5%) Source : données de la cohorte NOMADMUS pour la période la plus récente (2018-2019) – AVEC eculizumab : hypothèse de Parts de marché eculizumab : hypothèses de pénétration interne à l'industriel et utilisation en monothérapie (avis d'un expert) Patients prévalents : progression sur les années 1, 2 et 3, avec respectivement [REDACTED]%. Patients incidents : [REDACTED] % chaque année. Parts de marché traitement standard : application de la structure observée dans NOMADMUS 	<p>L'AIB repose sur une hypothèse différente de l'efficience sur l'usage d'eculizumab en monothérapie uniquement.</p> <p>La prise en compte des comparateurs n'est pas homogène entre l'analyse d'efficience et l'analyse d'impact budgétaire La place prépondérante du rituximab dans la prise en charge rend cette différence particulièrement problématique.</p> <p>Les parts de marché du bras comparateur ne correspondent pas aux données de vie réelle de la cohorte NOMADMUS.</p> <p>Les justifications des faibles parts de marché prévisionnelles de l'eculizumab soulèvent des interrogations quant à l'objectif énoncé dans l'analyse de l'impact budgétaire et sur le positionnement de l'eculizumab dans la stratégie thérapeutique dans la NMOSD récurrente AQP4+.</p>	<p>Mineure</p> <p>Importante</p> <p>Mineure</p>
<p>Méthode</p> <ul style="list-style-type: none"> – Modélisation de la cohorte prévalente en année 0 sur les années 1, 2 et 3, en tenant compte des décès liés à la pathologie (0,09%/an), et de la répartition des patients vivants en NLTD (93,7%) et en LTD (6,3%). Application des coûts moyens annuels pondérés par les parts de marché. – Introduction chaque année d'une cohorte incidente, modélisée selon les mêmes données. 		
<p>Intégration des données cliniques</p> <p>Les données cliniques intégrées dans le modèle d'impact budgétaire sont les taux annuels de poussée de la NMOSD, les proportions de patients dans les états NLTD et LTD, les données de mortalité, et l'occurrence des événements indésirables.</p> <p>En l'absence de données robustes démontrant une efficacité supérieure de rituximab vis-à-vis de mycophénolate mofétil ou azathioprine chez les patients atteints de NMOSD AQP4+, ainsi que de données sur le taux annuel de poussées sous rituximab dans le rapport de la cohorte NOMADMUS, le taux moyen annuel de poussées annuel a été appliqué à aux patients traités par rituximab.</p>	<p>L'hypothèse selon laquelle le rituximab aurait des performances cliniques proches du comparateur de l'étude d'efficience ne semble pas réaliste, et contradictoire avec le maintien d'une forte part de marché, au regard des résultats attendus d'eculizumab.</p> <p>Les taux annualisés de poussée sont issus de sources différentes : de l'essai PREVENT pour l'eculizumab et de la</p>	<p>Importante</p> <p>Importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	<p>cohorte NOMADMUS pour les autres comparateurs, les différences d'efficacité reposent sur une comparaison naïve.</p> <p>Le taux de patients ayant eu des événements indésirables de l'étude PREVENT n'a pas été mis à jour suite à l'échange technique, minimisant ainsi le coût moyen annuel des événements indésirables des patients traités par l'eculizumab.</p> <p>L'hypothèse de maintien de la probabilité de survenue de poussées dans le temps est insuffisamment justifiée, en l'absence de donnée de moyen et long terme.</p>	<p>Mineure</p> <p>Importante</p>
<p>Coûts pris en compte : coûts de traitements (acquisition et administration), coûts de prise en charge des poussées de la maladie et du handicap qui lui est associé, coûts de suivi et coûts de prise en charge des effets indésirables.</p> <p>L'estimation des coûts est identique à celle appliquée dans l'évaluation de l'efficacité.</p>		

3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	Analyse de l'incertitude
<p>Population rejointe : la population rejointe d'eculizumab est estimée à [] patients en année 1, [] en année 2 et [] en année 3.</p> <p>Impact budgétaire : [] d'euros sur 3 ans ([] en année 1 - [] en année 2 - [] en année 3).</p>	<p>Réduction du prix de 20% ([] 6%) et de 40% ([] %)</p> <p>Variation de la part de marché d'eculizumab (-56% à +161%)</p> <p>Sans événements indésirables (+0,15%)</p> <p>Population cible de 655 (+10,1%), 699 (+9,3%), et 743 (+8,6%) : population rejointe de [] (+25,4%) avec un impact budgétaire de [] € (+9,70%).</p>

4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience

Afin de documenter la demande d'extension d'indication dans la NMOSD d'eculizumab sur la liste agréée à l'usage des collectivités et sur la liste des médicaments facturables en sus des prestations hospitalières, l'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficience de l'utilisation d'eculizumab au sein de sa population d'indication, dans le contexte français.

Ecuzumab est indiqué dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie.

Une analyse coût-utilité (ACU) et une analyse coût-efficacité (ACE) ont été réalisées. Elles doivent permettre d'estimer les coûts et les résultats d'eculizumab et de ses comparateurs. Les différences entre leurs coûts et leurs résultats ont été calculées et présentées sous la forme d'un ratio présentant le coût par unité de résultat de santé. Les critères de résultats de santé retenus sont la survie des patients en années de vie gagnées (AVG) et la survie ajustée par la qualité de vie, exprimée en années de vie ajustées par leur qualité (QALY : Quality Adjusted Life Years).

Les résultats produits déterminent le Rapport Différentiel Coûts-Résultats (RDCR) des produits les uns par rapport aux autres, ainsi que l'incertitude autour de ces derniers, caractérisée au moyen d'analyses de sensibilité.

L'analyse de l'efficience a été réalisée pour la population définie par l'indication dans laquelle une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau II est revendiquée pour eculizumab.

Analyse HAS

L'objectif énoncé par l'industriel est cohérent avec l'AMM obtenue et le champ de remboursement de l'extension d'indication d'eculizumab revendiqué par l'industriel.

4.1.2. Choix structurants

Tableau 6. Choix structurants de l'analyse de référence

Choix structurant	Analyse principale	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie gagnée (AVG)	-
Perspective	Collective (Assurance maladie, assurances complémentaires de santé et patients)	-

Choix structurant	Analyse principale	Analyses de sensibilité
Horizon temporel	Durée déterminée (20 ans)	10 ans et vie entière
Actualisation	2,5%	0% et 4%
Population d'analyse	<p>Patients adultes atteints de la forme récurrente de la maladie du spectre de la neuromyélite optique (NMOSD) et présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4).</p> <p>Aucune analyse en sous-population n'a été présentée</p>	
Comparateurs	<p>Comparateurs définis dans l'essai PREVENT</p> <p>Intervention évaluée : eculizumab ± traitements de fond : corticostéroïdes, azathioprine (AZA), mycophénolate mofetil (MMF), méthotrexate, tacrolimus, cyclosporine et cyclophosphamide</p> <p>Option comparée : placebo ± traitements de fond : corticostéroïdes, azathioprine (AZA), mycophénolate mofetil (MMF), méthotrexate, tacrolimus, cyclosporine et cyclophosphamide.</p> <p>L'exclusion de rituximab et de la mitoxantrone comme traitements de fond dans l'un ou l'autre bras de l'étude est liée aux critères d'exclusion de l'essai clinique. En effet, le design en double aveugle de l'étude PREVENT (à deux bras : eculizumab +/- SOC versus placebo +/- SOC) ne permettait pas d'inclure le rituximab ou le mitoxantrone dans les traitements standards (SOC) compte tenu de leur incompatibilité de mécanisme d'action avec l'eculizumab et ne permettait pas aux patients de recevoir l'un de ces deux traitements dans les trois mois précédant l'inclusion..</p>	<p>Eculizumab en monothérapie vs. traitements de fond en monothérapie</p> <p>Eculizumab + traitement de fond vs. traitements de fond en association</p> <p>Analyse exploratoire : Intégration du rituximab dans les comparateurs</p>

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 mais non conforme avec la définition de la HAS car ne prenant pas en compte l'impact du traitement sur les aidants ce qui représente une limite dans le cas d'une intervention visant à limiter ou retarder l'apparition d'un handicap. Le choix retenu reste cependant acceptable dans la mesure où il n'est pas attendu qu'il favorise le produit évalué.

Horizon temporel et actualisation

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est cohérent avec l'incertitude associée aux effets à long terme du traitement. Compte tenu de l'incertitude liée à la méthode d'estimation des probabilités de transition qui sollicite des sources hétérogènes et des hypothèses du maintien de l'effet traitement dans le temps alors que les données cliniques ne sont disponibles que pour un temps de suivi court (les durées médianes de suivi étaient de 89 semaines dans le groupe eculizumab et de 36 semaines dans le groupe contrôle), la HAS retient un horizon temporel à durée déterminée de 10 ans en analyse de référence et regrette l'absence d'analyse à un horizon temporel plus court (5 ans).

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.

Aucune analyse en sous-groupe n'a été réalisée.

Comparateurs

Le bras comparateur traitement standard (SOC) de l'analyse d'efficience soulève deux difficultés.

Premièrement, il n'est pas clairement défini, dans la mesure où il inclut différents traitements de fond possibles, en monothérapie ou en association, sans analyse stratifiée selon la composition.

L'intitulé d'AMM d'eculizumab ne précise pas si ce traitement sera donné en association avec un autre traitement de fond ou en monothérapie, et l'usage attendu ne semble pas complètement établi. L'analyse en scénario proposée comparant l'eculizumab en monothérapie à un autre traitement de fond en monothérapie ne répond que partiellement à la difficulté, dans la mesure où le comparateur n'est pas clairement défini (plusieurs traitements de fond peuvent être utilisés en monothérapie) et où aucune comparaison monothérapie vs. bithérapie n'est proposée.

Deuxièmement, le bras comparateur exclut explicitement, du fait des critères d'exclusion de l'essai clinique, le rituximab. Or le rituximab, bien que ne disposant pas d'une AMM dans l'indication, est largement utilisé en France, puisqu'il correspond à plus de la moitié de la prise en charge actuelle de la NMSOD en France (estimé entre 48% et 80% de la pratique courante) et son usage augmente, du fait de la publication de données, avec le rituximab ou ses biosimilaires, suggérant une efficacité supérieure du rituximab par rapport aux comparateurs intégrés dans l'analyse (azathioprine et

mycophénolate mofetil). Ainsi, les comparateurs intégrés dans l'analyse ne correspondent pas à la pratique courante française.

L'industriel a proposé une analyse en scénario exploratoire intégrant le rituximab comme comparateur. L'absence d'études cliniques évaluant le profil d'efficacité et de tolérance de rituximab par rapport aux traitements de fond de la NMOSD AQP4+ ne permettait pas d'inclure de façon robuste ce comparateur dans l'analyse d'efficacité. La comparaison indirecte naïve proposée par l'industriel n'est pas valable méthodologiquement doit être considérée comme exploratoire. Elle suggère cependant que l'absence de rituximab dans la comparaison constitue une limite très forte de l'analyse.

4.1.3. Modélisation

4.1.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

La population simulée correspond à la population de patients de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301) sur laquelle repose l'octroi de l'AMM d'eculizumab.

Dans la population en intention de traiter (full-set analysis, FAS), 90,9% des patients étaient de sexe féminin et 49,0% d'origine caucasienne. L'âge moyen des patients était de 44,3 ans, et l'âge moyen au diagnostic était de 40,8 ans.

Un peu plus d'un tiers des patients ont été inclus en Europe hors de France (35,7%), en Amérique (30,8%) et en Asie (33,6%).

Les patients inclus devaient souffrir d'une forme récurrente de la NMOSD définie comme au moins deux poussées au cours des 12 derniers mois avant inclusion dans l'étude, ou trois poussées au cours des 24 derniers mois dont une poussée dans les 12 derniers mois.

Le tableau 7 présente l'ensemble des caractéristiques des patients de l'étude PREVENT et des patients de la cohorte NOMADMUS dans la même indication.

Tableau 7. Caractéristiques des patients de l'étude PREVENT et de la cohorte NOMADMUS

Caractéristique	Ecuzumab (N = 96 patients)	Contrôle (SOC) (N = 47 patients)	Total PREVENT (N = 143 patients)	Cohorte NOMADMUS (N=548)*	Etude N. Col- longues & al. (N=125)
Âge à l'inclusion (années)					
Moyenne (écart-type)	43,9 (13,32)	45,0 (13,29)	44,3 (13,27)		
Médiane (min ; max)	45,0 (19 ; 70)	44,0 (21 ; 75)	45,0 (19 ; 75)		
Catégories, n (%)					
18 à 44 ans	47 (49,0 %)	24 (51,1 %)	71 (49,7 %)	-	
45 à 64 ans	43 (44,8 %)	20 (42,5 %)	63 (44,0 %)	-	
≥ 65 ans	6 (6,2 %)	3 (6,4 %)	9 (6,3 %)	-	
Sexe féminin, n (%)	88 (91,7 %)	42 (89,4 %)	130 (90,9 %)	480 (87,6%)	94 (90,9%)
Origine ethnique, n (%)					

Asiatique	37 (38,5 %)	15 (31,9 %)	52 (36,4 %)	-	
Africaine ou africain américain	9 (9,4 %)	8 (17,0 %)	17 (11,9 %)	-	
Caucasien	46 (47,9 %)	24 (51,1 %)	70 (49,0 %)	-	74 (87,0%)
Autre ou inconnue	4 (4,2 %)	0 (0,0 %)	4 (2,8 %)	-	
Poids moyen (écart-type) (kg)	68,39 (20,25)	69,65 (16,44)	68,80 (19,03)	-	
IMC moyen (écart-type) (kg/m2)	25,79 (7,01)	25,65 (5,24)	25,74 (6,46)	-	
Région, n (%)					
Amérique	29 (30,2 %)	15 (31,9 %)	44 (30,8 %)		
Europe	32 (33,3 %)	19 (40,4 %)	51 (35,7 %)		
Asie-Pacifique	35 (36,5 %)	13 (27,7 %)	48 (33,6 %)		
Âge au diagnostic de la NMOSD (années)					
Moyenne (écart-type)	40,6 (14,00)	41,1 (14,36)	40,8 (14,07)	40,3 (17,35)	34,5 (13,2)
Médiane (min ; max)	40,0 (15 ; 67)	42,0 (14 ; 73)	41,0 (14 ; 73)	38,5 (27 ; 53)	34,7 (4;66)
Diagnostic NMOSD					
NMO (critères 2006), n (%)	69 (71,9 %)	38 (80,9 %)	107 (74,8 %)		
NMOSD (critères 2007), n (%)	27 (28,1 %)	9 (19,1 %)	36 (25,2 %)		
Première atteinte de la NMOSD, n (%)					
Névrite optique (NO)	41 (42,7 %)	17 (36,2 %)	58 (40,6 %)	868 (38,49%)	46 (36,8%)
Myélite transverse (MT)	36 (37,5 %)	21 (44,7 %)	57 (39,9 %)	513 (22,75%)	57 (45,6%)
NO et MT	12 (12,5 %)	2 (4,3 %)	14 (9,8 %)	52 (2,31%)	22 (17,6%)
Syndrome de l'area postrema	13 (13,5 %)	8 (17,0 %)	21 (14,7 %)	-	
Autre	5 (5,2 %)	1 (2,1 %)	6 (4,2 %)	26 (1,15%)	
Taux annualisé de poussées (sur les 24 derniers mois avant sélection)					
Moyenne (écart-type)	1,94 (0,90)	2,07 (1,037)	1,99 (0,94)	0,54	0,99
Médiane (min ; max)	1,85 (1,0 ; 5,7)	1,92 (1,0 ; 6,4)	1,92 (1,0 ; 6,4)		
Type de poussées (24 mois avant sélection), n (%)					
Névrite optique (NO)	58 (60,4 %)	22 (46,8 %)	80 (55,9 %)		
Myélite transverse (MT)	74 (77,1 %)	42 (89,4 %)	116 (81,1 %)		

Symptômes du tronc cérébral	18 (18,8 %)	15 (31,9 %)	33 (23,1 %)		
Symptômes cérébraux	10 (10,4 %)	5 (10,6 %)	15 (10,5 %)		
Autres symptômes	23 (24,0 %)	10 (21,3 %)	33 (23,1 %)		
Taux annualisé de poussées (sur la période de suivi)					
Evaluation par le comité d'adjudication (IC 95%)	0,016 (0,005 ; 0,050)	0,350 (0,199 ; 0,616)	-		
Evaluation par les investigateurs (IC 95%)	0,006 (0,036 ; 0,120)	0,446 (0,272 ; 0,732)	-		
Patients sous immunosuppresseurs ou immunomodulateur au moment d'au moins une poussée, n (%)					
Oui	78 (81,3 %)	32 (68,1 %)	110 (76,9 %)		
Non	18 (18,8 %)	15 (31,9 %)	33 (21,1 %)		
Traitement de crise (24 mois avant sélection), n (%)					
Corticostéroïdes	95 (99,0 %)	44 (93,6 %)	139 (97,2 %)		
Per os	50 (52,1 %)	25 (53,2 %)	75 (52,4 %)		
IV méthylprednisolone	91 (94,8 %)	40 (85,1 %)	131 (91,6 %)		
Plasmaphérèse	50 (52,1 %)	17 (36,2 %)	67 (46,9 %)		
Ig IV	6 (6,3 %)	3 (6,4 %)	9 (6,3 %)		
Autres	23 (24,0 %)	14 (29,8 %)	37 (25,9 %)		
Autre thérapie	27 (28,1 %)	19 (40,4 %)	46 (32,2 %)		
Score EDSS à l'inclusion					
Moyenne (écart-type)	4,15 (1,65)	4,26 (1,15)	4,18 (1,60)	4,15 (2,88)	
Médiane (min ; max)	4,00 (1,0 ; 7,0)	4,00 (1,0 ; 6,5)	4,00 (1,0 ; 7,0)	4,0 (2,0 ; 7,0)	
Score EDSS à l'inclusion – Répartition, n (%)					**
0	0, (0,0%)	0, (0,0%)	0 (0,0 %)	35 (15,1%)	
1,0	1 (1,0 %)	1 (2,1 %)	2 (1,4 %)	21 (9,1%)	
1,5	4 (4,2 %)	2 (4,3 %)	6 (4,2 %)	5 (2,2%)	
2,0	9 (9,4 %)	3 (6,4 %)	12 (8,4 %)	32 (1,38%)	
2,5	4 (4,2 %)	2 (4,3 %)	6 (4,2 %)	8 (3,5%)	
3,0	12 (12,5 %)	2 (4,3 %)	14 (9,8 %)	25 (10,8%)	
3,5	17 (17,7 %)	7 (14,9 %)	24 (16,8 %)	13 (5,6%)	

4,0	11 (11,5 %)	9 (19,1 %)	20 (14,0 %)	21 (9,1%)	
4,5	8 (8,3 %)	4 (8,5 %)	12 (8,4 %)	6 (2,6%)	
5,0	2 (2,1 %)	1 (2,1 %)	3 (2,1%)	9 (3,9%)	
5,5	3 (3,1 %)	5 (10,6 %)	8 (5,6 %)	6 (2,6%)	
6,0	11 (11,5 %)	7 (14,9 %)	18 (12,6 %)	21 (9,1%)	
6,5	6 (6,3 %)	4 (8,5 %)	10 (7,0 %)	11 (4,7%)	
7,0	8 (8,3 %)	0, (0,0%)	8 (5,6 %)	4 (1,7%)	
≥ 7,5	0, (0,0%)	0, (0,0%)	0, (0,0%)	15 (6,5%)	
Score EDSS à l'inclusion – Stratification, n (%)					
Score EDSS faible (≤2)	11 (11,5 %)	5 (10,6 %)	16 (11,2 %)	93	
Score EDSS élevé (≥2,5 à ≤7) et naïf de traitement à l'inclusion	12 (12,5 %)	6 (10,6 %)	17 (11,9 %)		
Score EDSS élevé (≥2,5 à ≤7) et maintien du traitement immunosuppresseur depuis la dernière poussée	44 (45,8 %)	22 (46,8 %)	66 (46,2 %)		
Score EDSS élevé (≥2,5 à ≤7) et changement du traitement immunosuppresseur depuis la dernière poussée	29 (30,2 %)	15 (31,9 %)	44 (30,8 %)		
OSIS – Acuité visuelle moyenne (écart-type) à l'inclusion	2,9 (2,67)	2,5 (2,50)	2,8 (2,62)		

* patients de la cohorte NOMADMUS atteints de NOMSD et présentant des anticorps anti-AQP4 atteints de la forme récurrente de la maladie (analyse conduite le 13 mars 2020 fournie par l'industriel)

** Distribution des scores EDSS des patients atteints de NMOSD AQP4+ dans la cohorte NOMADMUS – période 2018-2019 (n=232)

Analyse de la représentativité de la population simulée

Les caractéristiques des patients inclus dans l'étude PREVENT (ECU-NMO-301) ont été comparées par l'industriel à celles des patients français décrits par N. Collongues & al. 2010 (étude observationnelle rétrospective multicentrique de 125 patients atteints de NMO, suivis dans des centres hospitaliers français) et à celles des patients inclus dans le registre NOMADMUS (cohorte prospective française de neuro-optico-myélite aiguë de Devic et des syndromes neurologiques apparentés).

Tableau 8 Tableau : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients de la cohorte NOMADMUS comparées à celles des patients de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301)

Caractéristiques cliniques et démographiques	PREVENT (N = 143 patients)	NOMADMUS (N = 548 patients)
Sexe féminin, n (%)	130 (90,9 %)	480 (87,59 %)
Âge au diagnostic de la NMOSD (années)		

Moyenne (écart-type)	40,8 (14,07)	40,29 (17,35)
Médiane (min ; max)	41,0 (14 ; 73)	38,5 (27 ; 53)
Durée de suivi depuis la première poussée (années)		
Moyenne (écart-type)	-	8,01 (8,40)
Médiane (min ; max)	-	5,17 (1,58 ; 11,44)
Symptomatologie des poussées de la NMOSD, n (%)		
Névrite optique (NO)	58 (40,6 %)	868 (38,49 %) *
Myélite transverse (MT)	57 (39,9 %)	513 (22,75 %) *
NO et MT	14 (9,8 %)	52 (2,31 %) *
Syndrome de l'area postrema	21 (14,7 %)	-
Autre	6 (4,2 %)	26 (1,15%) *
Nombre de poussées (pour nombre de patients) recensées		
Au diagnostic	-	545 (545)
Entre le diagnostic et 2 ans de suivi post diagnostic	-	518 (282)
Entre 2 ans et 4 ans de suivi post diagnostic	-	298 (162)
Entre 4 ans et 6 ans de suivi post diagnostic	-	257 (141)
Après 6 ans de suivi post diagnostic	-	637 (162)
Taux annualisé de poussées	0,35 **	0,54 **
Score EDSS ***		
Moyenne (écart-type)	4,18 (1,60)	4,15 (2,88)
Médiane (min ; max)	4,00 (1,0 ; 7,0)	4,0 (2,0 ; 7,0)

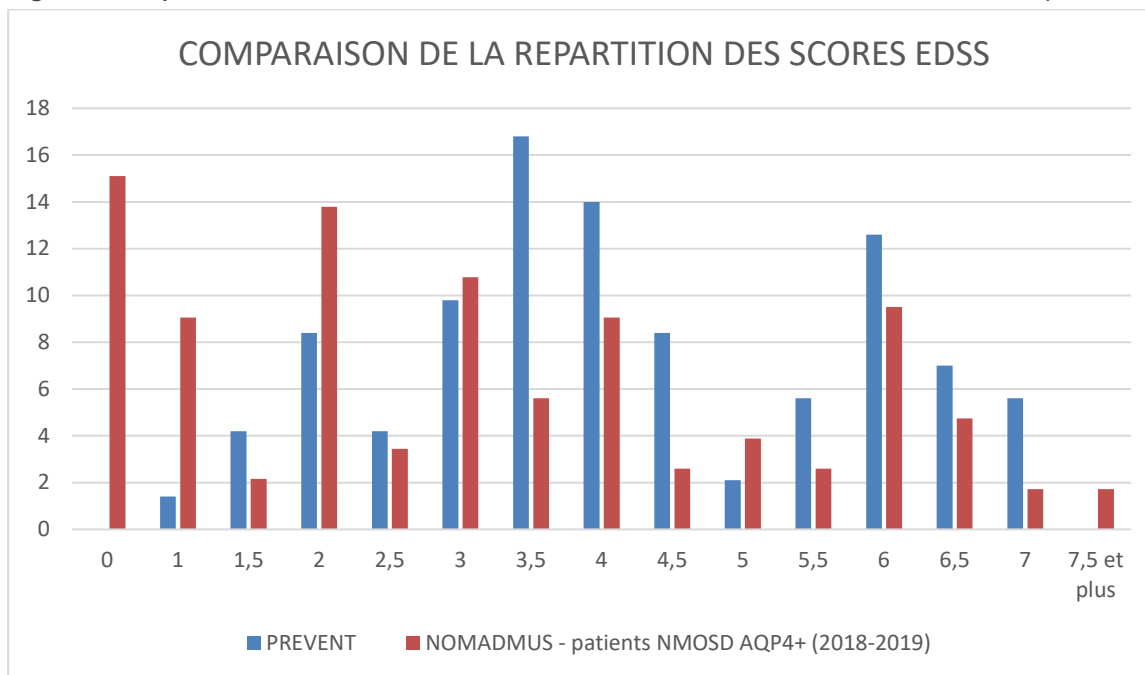
* Pour 2 255 poussées recensées sur la période de suivi (2010-2019) chez les patients NMOSD AQP4+ de la cohorte NOMADMUS

** Taux annualisé de poussées des patients du bras Contrôle de l'étude PREVENT (comité d'adjudication). Le taux annuel de poussées de 0,54 pour les patients NMOSD AQP4+ de la cohorte NOMADMUS est rapporté pour une durée moyenne de suivi des patients, sur la période 2018-2019, de 0,65 ans. Il était respectivement 0,52, 0,54 et de 0,44 pour des durées moyennes de suivi de 8,01 ans, 3,37 ans et 2,35 ans pour respectivement les poussées recensées sur les périodes : tout au long de la maladie, 2010-2014 et 2015-2019.

*** Le score EDSS est indiqué pour les patients atteints de NMOSD AQP4+ inclus dans l'étude PREVENT (ECU-NMO-301). Le score EDSS est indiqué au moment du diagnostic pour 188 patients atteints de NMOSD AQP4+ inclus dans la cohorte NOMADMUS.

La HAS propose une représentation graphique pour apprécier la différence de répartition de score EDSS entre la population de l'essai PREVENT et celle de la cohorte NOMADMUS entre 2018 et 2019 (n=232).

Figure 1 Comparaison des scores EDSS entre l'étude PREVENT et la cohorte NOMADMUS (source : HAS)



La comparaison de la répartition d'utilisation des traitements de fond dans la NMO SD est présentée dans le tableau 9.

Tableau 9. Traitement de crise et de fond des patients atteints de NMO SD AQP4+ de la cohorte NOMADMUS comparés à ceux des patients de l'étude PREVENT à l'inclusion (source : rapport technique de l'industriel)

Traitements	PREVENT (N = 143 patients)	NOMADMUS (N = 244 patients)
Traitement de crise *		
Corticothérapie orale	52,4 %	3,90 %
Perfusion de méthylprednisolone	91,6 %	88,30 %
Plasmaphérèse	46,9 %	2,08 %
Perfusion d'immunoglobulines	6,3 %	0,44 %
Traitement de fond **		
Aucun	23,8 %	18,44 %
Corticostéroïdes seuls	18,9 %	-
Azathioprine (AZA)	35,0 %	15,16 %
Mycophenolate mofetil (MMF)	17,5 %	19,67 %
Autres immunosuppresseurs	4,9 %	-
Rituximab	-	48,36 %
Cyclophosphamide	-	0,41 %
Mitoxantrone	-	0,41 %

Méthotrexate	-	0,41 %
Interféron bêta	-	0,41 %
Ofatumumab	-	0,41 %

* Les taux d'utilisation des traitements de crise de la NMOSD dans la cohorte NOMADMUS sont indiqués pour 2 255 poussées identifiées chez des patients NMOSD AQP4+ depuis l'existence de la cohorte.

** Les taux d'utilisation des traitements de fond de la NMOSD sont indiqués pour les patients atteints de NMOSD AQP4+ et recensés sur la période 2018-2019 dans la cohorte NOMADMUS.

L'industriel conclut que les caractéristiques des patients de l'étude de N. Collongues et al. 2010 ne semblent pas comparables aux caractéristiques des patients de l'étude PREVENT. Il explique que les différences observées en termes de comparateurs sont liées à l'évolution des recommandations depuis 2010 et au design de leur étude pivot. A l'inverse, l'industriel conclut que les patients de la cohorte NOMADMUS de 2019 semble comparables aux patients de l'étude PREVENT.

Une analyse en scénario basée sur les caractéristiques des patients de la cohorte NOMADMUS (parts des traitements du traitement standard (SOC), taux annualisé de poussées dans le bras Contrôle (SOC)) a été réalisée afin d'apprécier l'incertitude associée à la transposabilité des résultats de l'étude PREVENT à la population d'analyse.

Analyse HAS

Les données disponibles ne permettent pas de conclure sur la représentativité de la population simulée par rapport à la population susceptible d'être traitée en France.

Des différences sont observées entre la population simulée, celle de l'étude PREVENT, et la cohorte NOMADMUS 2019 qui, selon l'avis de l'expert sollicité par l'industriel peut être considéré comme une cohorte quasi-exhaustive :

- Le taux annuel de poussées moyen sur les 24 mois avant sélection de patients était de 1,94 poussées par an dans le groupe eculizumab et de 2,07 poussées par an dans le groupe SOC alors qu'il est en moyenne de 0,54 dans la cohorte NOMADMUS. Les patients sélectionnés dans l'essai clinique présentaient ainsi une NMOSD particulièrement active.
- Le manque de représentativité liée la faible proportion de caucasiens dans l'essai PREVENT (49%). L'industriel n'a pas renseigné le potentiel impact de cette faible représentativité de la population caucasienne sur les résultats de l'analyse.
- Dans l'étude PREVENT, 32% des patients inclus étaient précédemment traités par rituximab (au moins 3 mois avant l'inclusion) versus 47% (selon la cohorte NOMADMUS) à 80% (selon avis d'expert) dans la pratique française.
- La prise en charge des crises diffère des pratiques françaises : dans l'essai PREVENT on observe un fort recours à la plasmaphérese (46,9%, avec une différence importante selon les groupes, vs. 2,08% dans la cohorte NOMADMUS). L'impact sur le risque de survenue de poussées ultérieures de cette différence de prise en charge n'est pas discuté par l'industriel.

Le taux annualisé de poussées dans le bras comparateur comprenant le placebo (SOC) varie très fortement au cours de l'étude, passant de 2,07 avant inclusion à 0,35 au cours de l'étude, alors qu'un effet minime serait a priori attendu.

4.1.3.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Un modèle de Markov, à trois états de santé, a été développé afin de caractériser l'efficacité d'eculizumab dans l'indication de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente.

Les états de santé étaient définis comme les suivants :

- Un état sans invalidité à long terme (appelé état NLTD « No Long Term Disability ») ;
- Un état avec invalidité à long terme (appelé état LTD « Long Term Disability »), caractérisée par l'incapacité de marcher sans assistance (EDSS \geq 6) ou une cécité visuelle fonctionnelle (acuité visuelle d'au moins un œil inférieur à 0,1) ;
- Un état décès (état absorbant).

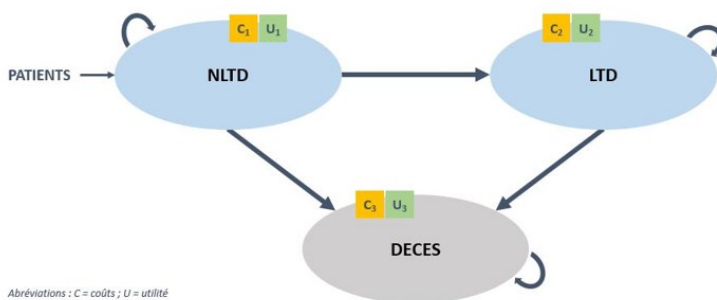


Figure 2. Structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel)

Une analyse en scénario simule le devenir des patients selon une structure du modèle fondée sur des états de santé par score EDSS (de 0 à 6, ce dernier stade correspondant à un handicap à long terme).

Événements intercurrents du modèle

- Événements indésirables

Les effets indésirables pris en compte sont les effets indésirables sévères recueillis dans l'essai clinique ayant entraîné l'une des situations suivantes : décès, mise en jeu du pronostic vital, hospitalisation ou prolongement d'hospitalisation, développement d'un handicap (altération significative, persistante ou permanente d'une fonction/structure de l'organisme, des capacités physiques ou de la qualité de vie) ou intervention requise pour prévenir un handicap ou un dommage permanent.

Le coût des effets indésirables est appliqué à chaque cycle alors que l'impact sur la qualité de vie est supposé quant à lui pris en compte dans les scores d'utilité par état de santé.

- Changement de traitement à l'issue d'une poussée

Aucune modification du traitement de fond n'est prise en compte dans l'analyse de référence. Le patient est supposé poursuivre son traitement, y compris après une poussée ou un changement d'état de santé.

Une analyse en scénario simule l'arrêt du traitement par eculizumab après une poussée.

- Survenue de poussées

Dans les deux états de santé avec ou sans handicap, les patients étaient susceptibles d'avoir une poussée de la NMSOD et compte-tenu du design de l'étude PREVENT, le modèle intègre, dans l'analyse de référence, l'hypothèse que la survenue d'une poussée est constante dans le temps et indépendante du nombre de poussées précédentes.

Une analyse en scénario intègre l'hypothèse d'une augmentation du risque de poussée après une poussée antérieure.

L'impact sur les coûts et la qualité de vie de la survenue de poussées sont appliqués à chaque cycle. Les probabilités de survenue d'une poussée de la NMSOD proviennent des données de l'analyse finale en population en intention de traiter (FAS) de l'essai clinique PREVENT.

4.1.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de la simulation est de 243 cycles (20 ans), en cohérence avec l'horizon temporel.

Une durée de simulation plus courte (10 ans) et une durée de simulation vie entière (65 ans) ont été testées en analyse en scénario.

Durée des cycles du modèle

La durée des cycles du modèle est d'un mois (30 jours). Cette durée est justifiée par l'industriel, sur la base des données de l'étude de PREVENT (ECU-NMO-301), par le temps nécessaire pour observer la perte de qualité de vie consécutive à la survenue d'une poussée de la NMOSD et la récupération partielle de celle-ci à la suite de la prise en charge par un traitement de la crise.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

L'extrapolation des données au-delà de la durée d'observation dans l'essai clinique repose sur deux hypothèses :

- Le rythme de survenue des poussées est constant au cours du temps
- L'effet relatif du traitement est constant au cours du temps

Un scénario est proposé prenant en compte une augmentation de la probabilité de survenue d'une poussée en fonction du nombre de poussées précédentes en appliquant un « effet amplificateur ».

Des scénarios prenant en compte une diminution de l'efficacité de l'effet de l'eculizumab associée à un arrêt du traitement au bout de 15 ans, 10 ans et 5 ans de simulation sont présentés par l'industriel.

Analyse HAS

Type de modèle

Le choix d'utiliser un modèle de Markov semble justifié au regard de l'évolution de la pathologie.

Les états de santé

L'industriel effectue un regroupement de scores EDSS ce qui par conséquent agrège les données d'utilité et de coûts par score EDSS dans des états de santé. La structure du modèle ne permet pas de capturer les coûts et les résultats de santé de manière précise (selon le score EDSS) et conduit à une représentation excessivement simplifiée de l'évolution de la maladie.

L'industriel justifie ce choix par le faible nombre de patients ayant pu être inclus dans l'étude PREVENT, de son design temps-à-événement, et des limites du score EDSS dans la caractérisation de la progression de la NMOSD (prise en compte limitée de la cécité visuelle notamment). Cette justification n'est pas recevable au regard de l'histoire naturelle de la maladie, davantage caractérisée par les poussées que par le niveau de handicap défini dans les états de santé retenus dans le modèle.

De plus, la HAS s'interroge sur la pertinence de l'état de santé LTD « Long Term Disability », caractérisé par l'incapacité de marcher sans assistance ($EDSS \geq 6$) ou une cécité visuelle fonctionnelle (acuité visuelle d'au moins un œil inférieur à 0,1). En effet, cet état de santé ne semble pas figurer comme une étape de progression spécifique de l'évolution naturelle de la maladie, et ne correspond pas à un critère de jugement de l'essai clinique.

L'analyse en scénario fondée sur des états de santé par score EDSS semble permettre une estimation plus proche de l'histoire naturelle de la maladie.

– Les évènements intercurrents

- Évènements indésirables

L'intégration des évènements indésirables dans la modélisation n'est pas clairement décrite dans le rapport technique.

- Changement de traitement / arrêt de traitement

L'hypothèse faite dans l'analyse de référence d'un maintien du traitement tout au long de l'horizon temporel ne correspond pas aux observations de la phase d'extension de l'essai clinique, au cours duquel une part importante des patients (40%) ont diminué ou interrompu leur traitement de fond concomitant. Dans la mesure où le changement de traitement n'était pas autorisé dans l'essai PREVENT, il n'était pas possible de documenter un arrêt de traitement.

- Survenue de poussées

Le choix de tenir compte des poussées comme évènements pouvant survenir dans les états de santé correspond à l'évolution de la maladie. Cependant la structure du modèle telle que décrite dans le rapport technique ne correspond pas à la construction électronique du modèle utilisé. Celui-ci comprend en effet 22 états de santé, dont un état de maladie sans poussée, un état décès, 10 états de santé de maladie sans handicap correspondant à la première poussée, deuxième poussée... jusqu'à la 10^{ème} poussée et 10 états de santé équivalents de maladie avec handicap. Si cette représentation ne pose pas de problème au regard de l'évolution de maladie, avec le traitement évalué ou avec le comparateur, l'absence de description correspondante ne permet pas une présentation et une analyse adéquate des paramètres dans le rapport technique.

La durée de simulation

Bien qu'un horizon temporel vie entière soit adapté pour les pathologies chroniques et handicapantes, la durée de 20 ans proposée en analyse de référence semble excessive, compte tenu de l'incertitude liée à la mesure limitée à la première poussée dans l'essai clinique, à l'hypothèse du maintien de l'effet traitement et à la méthode d'estimation des probabilités de transition qui ne proviennent pas directement des données de l'essai clinique. La HAS retient la durée de simulation de 10 ans, et regrette l'absence de simulation sur un horizon temporel plus court.

La durée des cycles

La durée des cycles d'un mois est justifiée par les auteurs et cohérente par rapport à la pathologie étudiée. Cependant, la mesure de qualité de vie semble être limitée dans l'analyse à un horizon de 30 jours, allongé à 50 jours dans une analyse en scénario, ce qui semble insuffisant pour observer la pleine récupération après poussée, d'après les données de qualité de vie recueillies et indiquant une remontée du score de qualité de vie jusqu'à 120 jours après la poussée (avec cependant une faible puissance statistique).

Les hypothèses d'extrapolation

L'industriel fait deux hypothèses relatives à l'extrapolation :

- 1) La probabilité de survenue de poussée de la NMSOD est constante au cours du temps. Cette hypothèse de maintien de la quantité d'effet constant dans le temps et tout au long de l'horizon temporel n'est pas vérifiée et n'est pas soutenue par des données de validation externe. L'utilisation d'une fonction exponentielle pour l'ajustement et l'extrapolation des données n'est pas justifiée et aucune analyse reposant sur une autre fonction n'est proposée, ce qui n'est pas conforme au guide méthodologique de la HAS.
- 2) L'effet relatif du traitement entre les deux traitements comparés est constant au cours du temps. L'hypothèse de proportionnalité des risques entre les deux bras a été étudiée (résidus de Schoenfeld et courbe de risque cumulé) mais pas interprétée par l'industriel.

Les scénarios prenant en compte une diminution de l'efficacité de l'effet de l'eculizumab au bout de 5, 10 et 15 ans de simulation intègrent simultanément l'arrêt du traitement par eculizumab. Dès lors, cette analyse ne répond pas à l'hypothèse d'un traitement qui serait maintenu mais dont l'efficacité serait réduite.

Il est d'autant plus important de justifier les hypothèses de modélisation que les estimations d'efficacité du bras eculizumab aboutissent à un différentiel d'impact très marqué : à 10 ans seulement 18,8% des patients NMOSD traités par eculizumab ont présenté au moins une poussée contre 98,2% des patients du bras traitement standard. Selon les hypothèses sur lesquelles repose la modélisation, l'eculizumab apparaît comme une thérapie quasi-curative.

4.1.3.4. Estimation des probabilités de transition

Sources de données

La probabilité de transition entre les états de santé NLTD et LTD est estimée à partir des probabilités de poussée de la NMSOD à chaque cycle (issue de l'étude PREVENT) multiplié par la probabilité qu'une poussée soit responsable d'un handicap permanent (issue de l'étude Seok 2016).

- Essai PREVENT

L'étude pivot PREVENT (ECU-NMO-301) est un essai de phase III, randomisé, de supériorité, multicentrique, contrôlé, en double aveugle, en groupe parallèles, comparatif vs. placebo, +/- traitement de

fond (SOC) dont l'objectif principal d'efficacité est le délai avant la première poussée de NMOSD et la réduction du risque de poussées sous eculizumab.

Tableau 10. Synthèse de l'essai PREVENT

Etude	Phase III : PREVENT / ECU-NMO-301			
Schéma	Randomisé, double aveugle, contrôlé vs. placebo			
Population	Adultes atteints de NMO ou NMOSD, APQ4+ et score EDSS≤7 (N=143)			
Traitements	Eculizumab +/- SOC 900 mg/semaine en IV pendant 4 semaines puis 1200 mg en IV toutes les deux semaines Vs. Placebo +/- SOC			
Design	<p>Patients ✓ NMO (2006) ou NMOSD (2007) ✓ Score EDSS ≤ 7 ✓ ATCD : ≥ 2 poussées en < 1 an ou ≥ 3 poussées < 2 ans (ont 1 en < 1 an)</p> <p>Stratification • Score EDSS ≤ 2,0 vs. ≥ 2,5 à ≤ 7,0 • Traitement standard maintenu Oui vs. non • Statut d'immunosuppresseur Naïf vs. prétraité avec maintien du traitement vs. prétraité avec changement du traitement + Vaccination : N. meningitidis (J-14)</p> <p>Groupes Groupe Eculizumab Induction : 900 mg/semaine pendant 4 semaines puis 1 200 mg à la semaine 5 Maintenance : 1 200 mg toutes les 2 semaines +/- traitement de fond</p> <p>Groupe Contrôlé Placebo +/- traitement de fond</p> <p>Randomisation R 2:1</p> <p>Fin étude : 24 poussées chez 24 patients 1 poussée = sortie d'étude pour le patient</p> <p>Etude ECU-NMO-302 : Eculizumab en ouvert +/- traitement de fond</p> <p>Critère de jugement principal : délai avant 1^{re} poussée Critères de jugement secondaires : score EDSS, taux annualisé de poussées, QoL, score mRS, score HAI</p> <table border="1"> <tr> <td>Sélection des patients</td> <td>Double-aveugle</td> <td>Surveillance des patients en échec</td> </tr> </table> <p><small>ATCD : antécédents ; R : randomisation ; J : jour ; QoL : qualité de vie ; mRS : modified Rankin Scale ; HAI : Hauser Ambulatory Index</small></p>	Sélection des patients	Double-aveugle	Surveillance des patients en échec
Sélection des patients	Double-aveugle	Surveillance des patients en échec		
Critère de jugement principal	Délai avant la première poussée au cours de l'étape en double-aveugle chez les patients traités par eculizumab +/- traitement de fond vs. placebo +/- traitement de fond.			
Résultats du Comité d'adjudication, retenus dans l'analyse de référence – population FAS (en intention de traiter)	<ul style="list-style-type: none"> - Bras eculizumab : 3,1% (3/96) de patients ont fait au moins une poussée, médiane de suivi de 89,43 semaines - Bras placebo : 42,6% (20/47) des patients ont fait au moins une poussée, médiane de suivi 36 semaines 			
L'eculizumab était associé à une réduction de 94,2% du risque de première poussée par rapport au placebo (HR : 0,058 ; IC 95% : 0,017 ; 0,197 ; p<0,0001)				
Résultats de l'investigateur – retenus en analyse de sensibilité	<ul style="list-style-type: none"> - Bras eculizumab : 14,6% (14/96) de patients ont fait au moins une poussée, médiane de suivi de 89,43 semaines - Bras placebo : 61,7% (29/47) des patients ont fait au moins une poussée, médiane de suivi 36 semaines 			
L'eculizumab était associé à une réduction de 82,0% du risque de première poussée par rapport au placebo (HR : 0,180 ; IC 95% : 0,095 ; 0,343 ; p<0,0001).				

– **Probabilité qu'une poussée soit responsable d'un handicap permanent : étude Seok 2016**

La probabilité qu'une poussée soit responsable d'un handicap permanent est déduite d'une étude Seok and al., 2016. Selon l'industriel, il s'agit d'une étude rétrospective, multicentrique dans laquelle les caractéristiques des poussées de 57 patients atteints de NMOSD, et présentant des anticorps anti-AQP4 positifs, ont été analysées entre 2007 et 2014.

Dans cette étude, sur 57 patients ayant subi une poussée de la maladie, 10 (17,5%) ont présenté une poussée qui entraînait un handicap selon les mêmes critères que l'état de santé LTD présenté dans la structure du modèle. Ce pourcentage de patients ayant eu une poussée invalidante a été utilisé pour calculer les probabilités de transition du modèle de l'état NLTD à l'état LTD à l'issue d'une poussée.

– **Probabilité de décès**

La probabilité de décès prend en compte la mortalité spécifique des patients NMOSD et la mortalité générale.

La mortalité générale est déterminée sur la base des tables de mortalité de la population générale produites par l'INSEE, ajustée sur l'âge et le sexe des patients de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301) et mise à jour au cours du temps durant la simulation.

Deux études rétrospectives ont été identifiées chez des patients ayant eu des poussées de la NMOSD, pour estimer la mortalité spécifique de la maladie : l'étude de Kitley & al. 2012 et la publication de Mealy & al. 2018.

En analyse de référence, le taux de mortalité spécifique de l'étude de Kitley & al 2012 est appliqué comme une probabilité de décès spécifique pour les patients ayant eu une poussée de la NMOSD dans le modèle. Une analyse de sensibilité intègre la mortalité estimée à partir de l'étude de Mealy et al., 2018.

Le tableau ci-dessous synthétise ces deux études.

Tableau 11 : Comparaison des études de Kitley & al. 2012 et de Mealy & al. 2018

Etude	Kitley & al. 2012 (analyse de référence)	Mealy & al. 2018 (scénario)
Type d'étude	Rétrospective, multicentrique	Rétrospective, multicentrique
Pays où l'étude est réalisée	Royaume-Uni et Japon	Etats-Unis
Période de l'étude	2006-2010	N/A
Nombre de patients étudiés	106 patients NMOSD AQP4+ (59 au Royaume-Uni, 47 au Japon)	427 patients NMOSD
Caractéristiques des patients		
Taux de patients AQP4+	100 %	80 %
Pourcentage de femmes	87 %	86 %
Âge moyen à l'inclusion	40,5 ans	39,9 ans

Origine ethnique	Caucasienne à 76%, afro-caraïbienne à 20% (pour les patients du Royaume-Uni)	Caucasienne à 46%, afro-américaine à 41%, hispanique à 8%, asiatique à 5%
Taux annualisé de poussées	0,82	N/A
Taux annuel de mortalité observé	0,92 % *	0,68 %

* Le taux annuel de mortalité est déterminé à partir du taux de patients décédés (9 sur 106) rapporté à la proportion de patients ayant eu une poussée (86 %) et à la durée de suivi médiane des patients ayant et n'ayant pas eu de poussée (respectivement de 121,8 mois et 24 mois).

Analyse HAS

Essai PREVENT

Les résultats de l'étude PREVENT démontrent une efficacité significative sur le risque de survenue de la première poussée de la NMOSD de l'eculizumab versus placebo pendant la durée de l'étude. Cependant, le protocole de l'étude limite son utilisation dans la modélisation, principalement du fait de l'exclusion du traitement par rituximab, de la sélection d'une population ayant une maladie particulièrement active, de la censure des observations à la première poussée et de l'absence de résultats stratifiés ou contrôlés selon le traitement lors de la poussée précédente, le traitement de fond reçu avant inclusion, l'association au traitement de fond et le traitement de fond utilisé.

De plus, aucun bénéfice significatif n'a été démontré sur la progression du handicap mesuré par le score EDSS ni sur le score de qualité de vie mesuré par le questionnaire EQ-5D, ce qui limite la confiance dans les résultats de la modélisation, extrapolant sur une durée longue, et donc amplifiant, un bénéfice estimé indirectement d'eculizumab en termes de handicap et de qualité de vie. Le profil de tolérance est semblable au groupe placebo.

L'étude prévoyait un suivi jusqu'à l'observation de 24 événements (poussées). L'étude a pris fin après 23 événements. Sur ces 23 événements, 20 sont intervenus dans le groupe placebo vs. 3 dans le groupe eculizumab, empêchant toute mesure de médiane de survenue de poussées dans ce dernier groupe.

Etude Seok 2016

L'étude Seok and al. 2016 est une étude sud-coréenne rétrospective réalisée dans un seul centre, le Samsung Médical center à Séoul qui incluait 57 patients sud-coréens atteints de NMO ou NMOSD. L'étude ne précise pas l'incertitude associée à la probabilité qu'une poussée soit responsable d'un handicap permanent estimée à 17,5% sur un suivi médian de 69,6 mois. Dans cet article les auteurs précisent que l'ethnicité pourrait être un facteur pronostic de la maladie et que leurs résultats pourraient dépendre de facteurs génétiques. La définition de l'état de handicap est la même que celle utilisée dans le modèle (état LTD du modèle), caractérisée par l'incapacité de marcher sans assistance (EDSS \geq 6) ou une cécité visuelle fonctionnelle (acuité visuelle d'au moins un œil inférieur à 0,1). Cependant, les auteurs précisent qu'il n'existe pas de consensus sur cette définition. Le taux annualisé de poussées de la NMOSD était différent entre l'étude Seok et l'étude PREVENT, respectivement de 0,86 et 0,350 (selon le comité d'adjudication) ou 0,446 (selon l'investigateur).

Bien que cette étude ait été sélectionnée par l'industriel comme l'étude la plus robuste qui permettait d'associer les poussées à la survenue d'un handicap, elle présente de nombreuses limites en termes de représentativité de la population étudiée (population sud-coréenne et taux annualisés de poussée différents des données de l'essai PREVENT et des données observées dans la cohorte NOMADMUS), et de la robustesse des résultats (faible effectif, intervalle de confiance non présenté).

Les probabilités de transition utilisées dans le modèle sont issues de sources hétérogènes et peu représentatives de la population d'analyse.

Méthode d'estimation

- Survenue de poussée de la NMSOD

La probabilité de survenue de poussée est estimée à partir des données de l'essai PREVENT après ajustement pour rapporter les événements sur la période de suivi à un taux annuel moyen de poussée, et extrapolation par une fonction exponentielle des deux bras traitement.

Le modèle est limité à un nombre maximal de 10 poussées par patient.

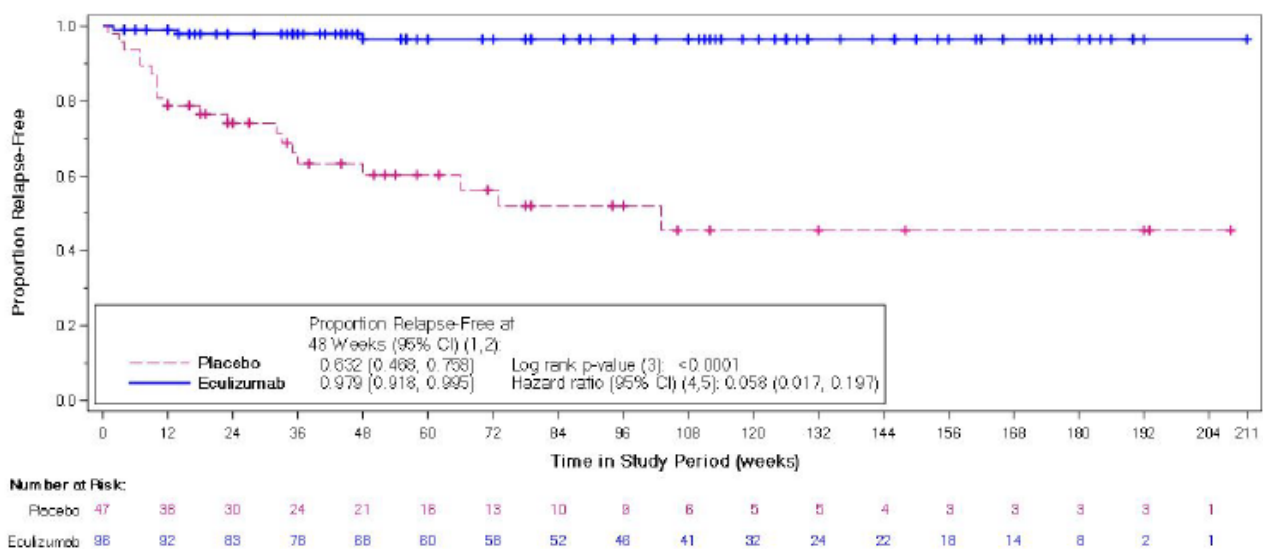
Une analyse en scénario basée sur l'amplification du risque de survenue de poussées de la NMOSD après une poussée précédente est réalisée.

- Probabilité de transition de NLTD à LTD

La probabilité de transition entre l'état de santé NLTD et LTD correspond au produit de la probabilité de poussée de la NMSOD à chaque cycle multiplié pour un traitement donné par la probabilité qu'une poussée soit responsable d'un handicap permanent. Cette dernière est issue de la publication Seok and al. 2016.

Données introduites dans le modèle

Tableau 12. Estimations du délai avant la première poussée – Kaplan Meier – Comité d'adjudication – Population FAS



Les résultats évalués par le Comité d'adjudication ont été retenus dans l'analyse de référence – population FAS (en intention de traiter) :

- Bras eculizumab : 3,1% (3/96) de patients ont fait au moins une poussée, médiane de suivi de 89,43 semaines ;
- Bras placebo : 42,6% (20/47) des patients ont fait au moins une poussée, médiane de suivi 36 semaines.

L'eculizumab était associé à une réduction de 94,2% du risque de première poussée par rapport au placebo (HR : 0,058 ; IC 95% : 0,017 ; 0,197 ; p<0,0001)

Le résultat évalué par l'investigateur a été utilisé en analyse en scénario.

- Bras eculizumab : 14,6% (14/96) de patients ont fait au moins une poussée, médiane de suivi de 89,43 semaines ;
- Bras placebo : 61,7% (29/47) des patients ont fait au moins une poussée, médiane de suivi 36 semaines.

L'eculizumab était associé à une réduction de 82,0% du risque de première poussée par rapport au placebo (HR : 0,180 ; IC 95% : 0,095 ; 0,343 ; p<0,0001).

Extrapolation des données sur l'horizon temporel

Afin de générer une probabilité de survenue d'une poussée sur la durée de la simulation, une extrapolation fondée sur une fonction exponentielle a été ajustée aux résultats de survenue des poussées de la NMOSD en population en intention de traiter (FAS) de l'étude PREVENT. Cet ajustement a été réalisé à partir de la première poussée après randomisation, telle que validée par un comité d'adjudication. La probabilité de survenue d'une poussée par cycle est alors de 0,0325 pour le bras contrôle et de 0,00144 pour le bras eculizumab, correspondant à des taux annuels de poussées de 0,58 pour le bras contrôle et de 0,03 pour le bras eculizumab (HR = 0,044).

L'extrapolation paramétrique de ces résultats par une fonction exponentielle a été réalisée pour les deux bras comparés (eculizumab et contrôle), les probabilités de survenue de poussée ont été supposées constantes au cours du temps.

Tableau 13. Modèle d'ajustement paramétrique de la fonction exponentielle aux résultats de l'étude PREVENT – (poussées validées par le comité d'adjudication dans la population en intention de traiter (FAS))

	Paramètres de la fonction exponentielle	Effet traitement
Moyenne	- 9,943	3,131
Matrice de variance / covariance	0,333	- 0,333
	- 0,333	0,383
AIC	382,1517	
BIC	388,0774	

Ces probabilités de survenue d'une poussée sont ensuite multipliées par la probabilité que la poussée soit responsable d'un handicap (issue de la publication Seok and al. 2016) pour définir la probabilité de transition de l'état NLTD à l'état LTD.

Tableau 14 Probabilités de transition entre les états NLTD et LTD dans les bras eculizumab et contrôle

Caractéristiques	Bras Ecu- lizumab	Bras contrôle
Probabilité de poussée de la NMOSD, à chaque cycle	0,00144	0,0325
Probabilité qu'une poussée soit responsable d'un handicap permanent	0,175	0,175
Probabilité de transition de l'état NLTD à LTD, à chaque cycle	0,00025	0,00568

Analyse HAS

Estimation de la survenue d'une poussée

L'industriel considère que la probabilité de survenue de poussée est constante au cours du temps et attribue un effet traitement identique tout au long de l'horizon temporel. Ces hypothèses n'ont pas été vérifiées. L'estimation des poussées est fondée sur une étude qui ne mesurait que la première poussée après inclusion, les patients sortant de l'étude lors de cet événement, et l'étude étant censurées avant l'observation des événements pour l'ensemble des patients (interruption de l'étude après l'observation de 23 poussées). L'application d'une estimation fondée sur la première poussée à la récurrence des poussées constitue une limite forte de l'analyse.

L'industriel n'utilise pas les données de score EDSS et de handicap mesurées dans l'essai clinique pivot de l'AMM pour alimenter l'analyse de référence, ce qui contribue à accroître l'incertitude autour de l'estimation.

Estimation de la probabilité de transition de NLTD à LTD

La probabilité de transition entre l'état NLTD et LTD est une probabilité estimée à partir des données de l'étude PREVENT et d'une étude de la littérature. Compte tenu des limites que présente l'étude Seok et al. 2016 utilisée pour calculer cette probabilité de transition et du maintien de cette probabilité constante dans le temps, la méthode est jugée peu robuste.

La probabilité de transition est constante dans le temps, cette hypothèse n'a pas été vérifiée.

Extrapolation des données sur l'horizon temporel

L'industriel ne fournit pas les analyses recommandées dans le guide méthodologique de la HAS pour sélectionner la fonction d'extrapolation.

4.1.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Les événements indésirables sévères (EIS) liés à l'utilisation des traitements de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301) sont pris en compte.

Il s'agit des effets indésirables (EI) ayant entraîné une des situations suivantes :

- Décès,
- Mise en jeu du pronostic vital,
- Hospitalisation ou prolongement d'hospitalisation,
- Développement d'un handicap (altération significative, persistante ou permanente d'une fonction/structure de l'organisme, des capacités physiques ou de la qualité de vie),
- Intervention requise pour prévenir un handicap ou un dommage permanent.

Au total, 33 EIS différents sont survenus chez les patients d'un des bras comparatifs de PREVENT qui ont été retenus dans l'analyse. Les événements « maladie du spectre de la neuromyéélite optique » et « myéélite transverse » ont été exclus de l'analyse car ils relèvent d'événements modélisés par ailleurs. Les EIS retenus, le nombre et la part des patients les ayant subis, sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 15. Evènements indésirables sévères modélisés, nombre et part de patients relevés pendant la période de suivi de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301)

Evènement indésirable sévère lié au traitement, n (%)	Bras eculizumab (N = 96 patients)		Bras contrôle (SOC) (N = 47 patients)	
	N	%	N	%
Pancytopénie	0	0,0 %	1	2,1 %
Ischémie myocardique	0	0,0 %	1	2,1 %
Pancréatite	0	0,0 %	1	2,1 %
Cholécystite aiguë	1	1,0 %	1	2,1 %
Pneumonie	2	2,1 %	1	2,1 %
Infection à pneumocoque	0	0,0 %	1	2,1 %
Mal de dos	2	2,1 %	0	0,0 %
Douleur aux extrémités des membres	2	2,1 %	0	0,0 %
Arthralgie	0	0,0 %	1	2,1 %
Faiblesse musculaire	0	0,0 %	1	2,1 %
Maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO)	0	0,0 %	1	2,1 %
Embolie pulmonaire	0	0,0 %	1	2,1 %
Trouble respiratoire	0	0,0 %	1	2,1 %
Hypotension orthostatique	0	0,0 %	1	2,1 %
Fibrillation auriculaire	1	1,0 %	0	0,0 %
Insuffisance cardiaque congestive	1	1,0 %	0	0,0 %
Cataracte	1	1,0 %	0	0,0 %
Douleur abdominale	1	1,0 %	0	0,0 %
Douleur	1	1,0 %	0	0,0 %
Appendicite	1	1,0 %	0	0,0 %
Abcès de Bartholin	1	1,0 %	0	0,0 %
Cellulite	1	1,0 %	0	0,0 %
Empyème de la vésicule biliaire	1	1,0 %	0	0,0 %
Abcès hépatosplénique	1	1,0 %	0	0,0 %
Epanchement pleural infectieux	1	1,0 %	0	0,0 %
Sepsis	1	1,0 %	0	0,0 %
Fracture vertébrale cervicale	1	1,0 %	0	0,0 %

Fracture de la hanche	1	1,0 %	0	0,0 %
Syndrome post-ponction lombaire	1	1,0 %	0	0,0 %
Fracture du pubis	1	1,0 %	0	0,0 %
Syndrome de douleur fémoro-patellaire	1	1,0 %	0	0,0 %
Mal de tête	1	1,0 %	0	0,0 %
Arrêt respiratoire	1	1,0 %	0	0,0 %

En l'absence de données sur la fréquence des événements, l'estimation des événements indésirables repose sur la part des patients ayant expérimenté un événement.

Arrêt et changement de traitement de fond

Les patients sous eculizumab reçoivent celui-ci jusqu'au décès ou jusqu'à la fin de l'horizon temporel.

De plus, il n'est pas attendu que les patients bénéficiant d'un traitement de fond (eculizumab ou un autre traitement de fond composant le traitement standard) l'arrêtent après une durée de traitement définie ou après la survenue d'une poussée.

Une analyse en scénario basée sur une diminution de l'efficacité dans le temps entraînant l'interruption du traitement à la survenue d'une poussée a été réalisée par l'industriel. Il est considéré que l'effet traitement s'estompe dans le temps (au bout de respectivement 15 ans (scénario 6.a), 10 ans (scénario 6.b) ou 5 ans (scénario 6.c)). Au-delà de cette période, définie dans le scénario, est appliquée aux patients traités par eculizumab et qui n'ont pas eu de poussée, la probabilité de survenue d'une poussée du bras traitement standard. Dans ces scénarios, l'eculizumab est également remplacé par un autre traitement de fond après une poussée. Dans ce cas, les paramètres associés au bras comparateur (SOC) sont appliqués.

Analyse HAS

Événements indésirables

Dans la mesure où la fréquence cumulée de survenue des événements indésirables sévères (EIS) n'était pas disponible, les fréquences des EIS (en taux de patients ayant rapporté l'EIS) ont été intégrées au modèle. Cette simplification dans le modèle est acceptable dans la mesure où il n'est pas attendu qu'elle favorise le traitement évalué. Aucune désutilité associée à la survenue d'événements indésirables n'a été comptabilisée. La prise en compte technique des événements indésirables dans le modèle n'est pas clairement décrite.

Arrêts de traitement

Selon le RCP, « Il est recommandé de poursuivre le traitement par Soliris durant toute la vie du patient, à moins que l'interruption de Soliris ne soit cliniquement justifiée ». Dans le modèle, les patients du bras eculizumab reçoivent celui-ci jusqu'à la fin de l'horizon temporel ou le décès, ce qui est un choix conservateur. Une analyse de scénario considérant un arrêt de traitement conjointement à une diminution de l'efficacité de traitement a été réalisée à différents temps (5, 10 et 15 ans). Cependant, elle n'analyse pas la situation dans laquelle le traitement serait maintenu, bien que moins efficace.

4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.4.1. Sources de données

Utilité de base et désutilités liées à la poussée

L'utilité de base et les désutilités, temporaires et permanentes, associées aux poussées intégrées au modèle sont issues de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301) au cours de laquelle le questionnaire EQ-5D-3L a été auto-administré aux patients à l'inclusion puis aux semaines n°1, n°4, n°8, n°12, puis toutes les 12 semaines jusqu'à la fin de la période d'étude ou jusqu'à la survenue d'une poussée de la NMOSD. Une dernière mesure était effectuée 6 semaines après la survenue d'une poussée de la NMOSD, le cas échéant.

Désutilité liée au handicap dans l'états LTD

La désutilité associée à l'état LTD a été calculée à partir des données de l'étude PREVENT. Une analyse croisée de l'utilité et de l'EDSS chez les patients de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301 et ECU-NMO-302), dans laquelle les mesures de la qualité de vie au cours du temps ont été valorisées à partir des données de préférences en population générale en France, a été réalisée.

4.1.4.2. Méthode d'estimation

Utilité de base et désutilités liées à la poussée

Les scores d'utilité associés aux résultats de mesure de la qualité de vie (EQ-5D-3L) ont été calculés à partir des données de préférence en population générale en France. Un modèle de régression à effets mixtes a été ajusté aux mesures de la qualité de vie (EQ-5D-3L) des patients ayant un EDSS ≤ 5 (correspondant à l'état NLTD) afin de modéliser l'évolution de la qualité de vie des patients selon la survenue de poussées de la maladie en tenant compte de leur impact immédiat et à long terme.

Les résultats de la modélisation de régression de l'utilité dans l'analyse principale sont présentés dans le tableau ci-dessous, et peuvent s'interpréter comme suit pour l'analyse principale :

- L'utilité moyenne initiale des patients en l'absence de poussée est de 0,609 ;
- La survenue d'une poussée est associée à une désutilité temporaire (30 jours) de - 0,187 et permanente de - 0,081. Par le type d'analyse réalisé, ces désutilités sont additives.

Tableau 16 Coefficients d'utilité et désutilités déterminés par le modèle de régression à effets mixtes – analyse principale PREVENT (ECU-NMO-301)

Paramètre	Analyse principale	
	Coefficient	Ecart-type
Utilité initiale	0,608575	0,027401
Coefficient de désutilité permanent	- 0,081231	0,014470
Coefficient de désutilité temporaire	- 0,187475	0,076498

Désutilité liée au handicap dans l'états LTD

Dans cette analyse, la différence entre la moyenne des valeurs d'utilité pondérée par la part des réponses-patients correspondant aux différents scores EDSS ≥ 6 et celles des patients avec des scores EDSS ≤ 5 a permis de déterminer une désutilité de - 0,336, caractérisant le décrement d'utilité associé

à la transition de l'état NLTD à l'état LTD, et ainsi les conséquences en termes de qualité de vie sur la survenue d'un handicap important.

Tableau 17 Analyse croisée des utilités selon les scores EDSS des patients NMOSD et calcul du coefficient de désutilité associé au passage de l'état NLTD à l'état LTD – Analyse croisée EDSS/Utilité France – PREVENT (ECU-NMO-301)

Patients PREVENT : Score EDSS	N réponses (N participants)	Moyenne EQ-5D-3L valorisée (ET)	Moyenne pondérée EQ-5D-3L valorisée (ET)	Coefficient de désutilité (ET)
EDSS 0	25 (6)	0,829 (0,114)	0,625 (0,270)	0,336 (0,373)
EDSS 1	167 (32)	0,801 (0,165)		
EDSS 2	221 (51)	0,637 (0,310)		
EDSS 3	569 (99)	0,688 (0,241)		
EDSS 4	471 (77)	0,552 (0,286)		
EDSS 5	133 (35)	0,332 (0,329)		
EDSS 6	365 (56)	0,353 (0,269)	0,289 (0,257)	
EDSS 7	94 (16)	0,069 (0,327)		
EDSS 8	7 (2)	- 0,104 (0,246)		
Total	2 052 (143)	0,549 (0,331)	-	-

ET : écart-type

Désutilités liées aux évènements indésirables

Aucune désutilité associée à la survenue d'évènements indésirables imputés à l'utilisation des traitements étudiés n'a été comptabilisée en plus, ces dernières étant intégrées dans les mesures réalisées au cours de l'essai.

A titre de validation externe, les valeurs d'utilité de l'étude PREVENT ont été comparées avec l'étude de Hawton et al. 2016 (étude de 1 441 patients atteints de sclérose en plaques (SEP) au Royaume-Uni auxquels ont été administrés des questionnaires EQ-5D-3L). Les mesures de la qualité de vie des deux études ont été valorisées selon les préférences de la population générale du Royaume-Uni pour permettre une comparaison des utilités par score EDSS.

Tableau 18 Utilités selon le score EDSS de patients atteints de SEP-RR (Hawton & al, 2016) et inclus dans l'étude PREVENT (valorisation RU)

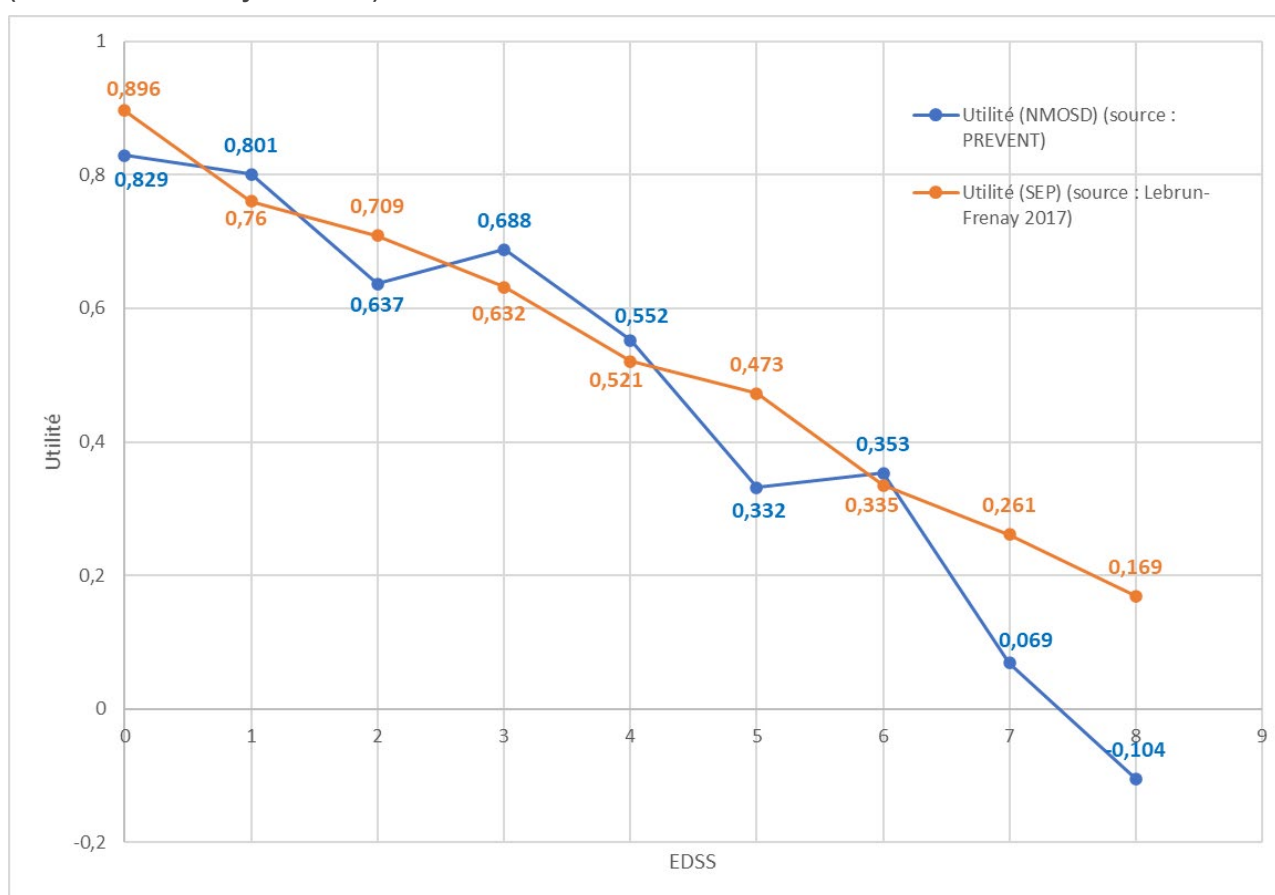
Score EDSS	Hawton et al. 2016		PREVENT (valorisation RU)	
	N réponses (N participants)	Utilité (ET)	N réponses (N participants)	Utilité (ET)
EDSS 0	21 (18)	0,897 (0,132)	25 (6)	0,803 (0,095)
EDSS 1	40 (36)	0,763 (0,186)	167 (32)	0,811 (0,134)
EDSS 2	64 (57)	0,719 (0,229)	221 (51)	0,689 (0,304)
EDSS 3	30 (27)	0,523 (0,317)	569 (99)	0,731 (0,200)

EDSS 4	25 (22)	0,596 (0,274)	471 (77)	0,642 (0,243)
EDSS 5	19 (18)	0,438 (0,359)	133 (35)	0,402 (0,339)
EDSS 6	61 (49)	0,502 (0,275)	365 (56)	0,476 (0,309)
EDSS 7	NR	NR	94 (16)	0,196 (0,395)
EDSS 8	NR	NR	7 (2)	-0,010 (0,325)

Abréviation : ET : écart-type ; RU : Royaume-Uni ; NR : Non rapporté

Une seconde validation a été réalisée en comparant les utilités valorisées selon les préférences française de l'étude PREVENT avec celles de l'étude Lebrun et al. 2017 incluant des patients atteints de SEP en France. Les résultats de cette comparaison sont présentés ci-dessous :

Tableau 19 Comparaison des utilités par score d'EDSS mesurés dans PREVENT et chez des patients atteints de SEP (étude Lebrun-Frenay & al. 2017)



Selon l'industriel, les valeurs d'utilité de l'étude PREVENT semblent correspondre avec celles d'autres études issues de la littérature. Les différences observées s'expliquent notamment par le faible impact de l'acuité visuelle dans l'échelle EDSS, alors que la fonction visuelle est dégradée plus rapidement et de façon plus importante dans la NMOSD que dans la SEP et par la cinétique d'évolution de la NMOSD moins linéaire que la SEP, avec la survenue de poussées ayant un impact majeur sur la qualité de vie par l'apparition de handicap le plus souvent irréversible.

Suite à une poussée, la collecte des données EQ-5D n'était pas programmée avant 6 semaines après l'évènement dans l'essai PREVENT, et seulement 5 questionnaires ont été recueillis dans les 30 jours après la poussée. Une analyse a montré que, malgré une augmentation du nombre d'observations (35 au lieu de 5) en recueillant les données jusqu'à 50 jours après la poussée (au lieu de 30 jours en

analyse de référence), les résultats de la régression étaient toujours comparables à l'analyse de référence.

Une analyse en scénario basée sur les mesures de la qualité de vie réalisées dans les 50 jours suivant les poussées a été réalisée. Dans cette analyse, 35 mesures ont été collectées 50 jours après une poussée contre seulement 5 dans les 30 jours suivant la poussée en analyse de référence. Ce scénario entraîne une augmentation de 10% du RDCR.

Analyse HAS

Sources de données

Les données d'utilité proviennent de l'étude PREVENT et sont recueillies par questionnaire EQ-5D-3L ce qui est conforme aux recommandations. A défaut de posséder des données d'utilité valorisées en EQ-5D-5L, la version 3L est acceptable.

Les valeurs d'utilité estimées par score EDSS ont été comparées et sont semblables avec celles issues d'autres sources de la littérature.

Néanmoins, ces données sont retraitées pour estimer :

- L'utilité de base avant poussée dans l'état NLTD
- La désutilité temporaire liée à la poussée, quel que soit l'état de santé
- La désutilité permanente liée à la poussée, quel que soit l'état de santé
- La désutilité permanente liée au handicap dans l'état LTD

Le choix de retenir la mesure de qualité de vie 30 jours après la poussée pour estimer le décrétement d'utilité temporaire repose sur un nombre très faible d'observations.

Le choix d'estimer le décrétement d'utilité permanent lié à la poussée à partir des données d'essai clinique dans lequel la qualité de vie n'est pas recueillie plus de 50 jours après la poussée est discutable, compte tenu des observations rapportées indiquant une amélioration de la qualité de vie après la première dégradation lors de la poussée, jusqu'à 120 jours après l'évènement.

Le recours à une structure du modèle différente entre le rapport technique et le modèle en version électronique limite l'analyse critique.

Méthode d'estimation

L'application du score d'utilité associée à la poussée dans l'état de santé NLTD n'est pas clairement présentée.

La méthode d'estimation des utilités est acceptable, cependant la structure du modèle implique de regrouper les valeurs des utilités par score EDSS en deux états de santé. Dès lors, les décrétements d'utilité ne tiennent compte de l'état réel des patients que de façon très grossière, sans analyse fine de l'évolution de la pathologie. Ce choix est en partie compensé par l'application de désutilités liées aux poussées. Cependant, le choix de cumuler autant de décrétements d'utilité permanents que de poussées passées n'est pas justifié par l'industriel, n'est pas étayé par des observations extérieures à l'étude et est susceptible de favoriser le traitement évalué.

L'industriel ne présente pas les scores d'utilité par état de santé, après prise en compte des poussées, ce qui limite l'interprétation des résultats simulés.

L'impact des évènements indésirables sévères sur la qualité de vie des patients est intégré aux résultats EQ-5D-3L collectés pendant l'essai et aux valeurs d'utilité qui en sont issues. Cependant, cette méthode d'estimation ne permet pas de distinguer un effet relatif de la tolérance des traitements sur l'utilité.

4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

4.1.5.1. Coûts pris en compte

Les coûts appliqués dans le modèle ont été actualisés à Décembre 2019 selon l'indice des prix à la consommation (IPC), Ensemble des ménages, France métropolitaine, série 06-Santé, de l'Institut national de la statistique et des études économiques (INSEE).

Les postes de coûts pris en compte sont les suivants :

- Coûts d'acquisition et d'administration des traitements de fond
- Coûts des traitements concomitants,
- Coût liée à la prise en charge d'une poussée,
- Coûts de suivi (consultations médicales, examens biologiques et d'imagerie) et du handicap,
- Coût du décès,
- Coûts de prise en charge des événements indésirables,
- Coûts de transport.

4.1.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en euros 2019.

Coûts d'acquisition des traitements

Les posologies et les durées associées aux traitements de fond sont issues de l'étude PREVENT et conformes au RCP pour l'eculizumab et issues de recommandations européennes pour les traitements standard (SOC).

Tableau 20 Posologies et durées des traitements associées aux différents stratégies thérapeutiques

Traitements	Posologie et durée de traitement	Source
Eculizumab	900 mg par semaine pendant 4 semaines, 1 200 mg à la 5ème semaine, puis 1 200 mg toutes les 2 semaines	PREVENT (ECU-NMO-301)
Corticoïdes oraux (prednisone / prednisolone)	1 mg / kg / jour pendant 3 mois (6 mois en association à l'azathioprine)	J. Sellner, 2010, DJ Kimbrough, 2012
Azathioprine	3 mg / kg / jour	J. Sellner, 2010, C. Trebst, 2014, N. Borisow, 2018
Mycophenolate mofetil	2 g / jour	J. Sellner, 2010, DJ Kimbrough, 2012, C. Trebst, 2014, N. Borisow, 2018
Rituximab (analyses en scénario)	1 000 mg (2x500 mg administrés à 2 semaines d'intervalle) tous les 6 mois	J. Sellner, 2010
Mitoxantrone (analyses en scénario)	12 mg / m ² / mois	J. Sellner, 2010, DJ Kimbrough, 2012
Cyclophosphamide (analyses en scénario)	25 mg / kg / mois sur 6 mois	J. Sellner, 2010
Méthotrexate (analyses en scénario)	50 mg / semaine	J. Sellner, 2010, DJ Kimbrough, 2012

Les coûts de traitements de fond disponibles en ville sont présentés ci-dessous :

Tableau 21 Coût d'acquisition des spécialités pharmaceutiques délivrées en ville

Traitements	Présentation	Prix TCC (€2019)	Hono-raires	Prix TCC total (€2019)	Posologie (RCP)	Coût par cycle €2019	Source
Azathioprine	AZATHIOPRINE 50 MG B/100	20,01 €	1,53 €	21,54 €	200 mg/jour	26,22 €	BdM_IT
Mycophenolate mofetil	MYCOPHENOLAT E MOFETIL 500 MG B/50	50,39 €	1,53 €	51,92 €	2 g/jour	126,43 €	BdM_IT
Méthotrexate (analyse en scénario)	METHOTREXATE 50 MG/ML	12,57 €	1,53 €	14,10 €	50 mg/ semaine	61,10 €	BdM_IT
Corticoïdes oraux (prednisone / prednisolone)	PREDNISONNE 20 MG B/20	2,35 €	1,53 €	3,88 €	70 mg/jour	26,08 €	BdM_IT
	PREDNISOLONE 20 MG B/20	3,16 €	1,53 €	4,69 €			

Le coût d'acquisition mensuel moyen des traitements délivrés en ville a été déterminé à partir des prix publiés au Journal Officiel et de la Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie.

Les coûts de traitements de fond dont l'administration est hospitalière sont l'eculizumab, le rituximab, le mitoxantrone et le cyclophopamide. Ces deux derniers sont pris en charge au sein des groupes homogènes de séjours (GHS).

Tableau 22 Coût d'acquisition des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus

Traitements	Présentation	Prix TCC (€2019)	Posologie	Coût par cycle €2019	Source
Eculizumab	SOLIRIS 300 MG PERF FL 30 ML	██████ €	900 mg par semaine pendant 4 semaines, 1 200 mg à la 5ème semaine, puis 1 200 mg toutes les 2 semaines	Cycle 1 : ██████ € Cycle 2 : ██████ € Cycles suivants : ██████ €	██████
Rituximab (analyses en scénario)	MABTHERA 500 MG PERF FL 50 ML	720,80 €	1 g / 6 mois	240,26 €	Liste en sus (JORF)

Tableau 23 Synthèse des coûts d'acquisition de l'eculizumab et du bras comparateur SOC par cycle de modélisation

	Eculizumab	Traitement standard (SOC)
Cycle 1	██████ €	34,97 €
Cycle 2	██████ €	34,97 €

Coûts d'administration des traitements

Les coûts d'administration concernent l'eculizumab, le rituximab, le mitoxantrone et sont estimés à 510,45€. Ces coûts sont fondés sur le GHM28Z17Z « Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances » et l'ENCC₂₀₁₇.

Tableau 24 Coûts d'administration des traitements administrés à l'hôpital

	Effectif (2019)	ENCC : coût complet + structure - spécialités pharmaceutiques et DMI facturables en sus
GHM 28Z17Z « Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances »		
Ex-DG	614 930	540,30 €
Ex-OQN	74 192	336,25 €
Coût moyen (€ 2017)		518,33 €
Coût moyen actualisé (€ 2019)		510,45 €

Les coûts d'acquisition et d'administration des traitements sont ensuite calculés pour chaque cycle mensuel et appliqués aux patients dans les états NLTD et LTD. Les coûts des traitements étaient pondérés selon leur taux d'utilisation observé dans l'essai PREVENT.

Tableau 25 Estimation du coût par cycle des traitements de fond

Traitement de fond	Bras Eculizumab		Bras traitement standard (SOC)	
	Taux d'utilisation	Coût par cycle (€2019)	Taux d'utilisation	Coût par cycle (€2019)
Eculizumab - cycle 1	100,0 %	██████████	0,0 %	- €
Eculizumab - cycle 2	100,0 %	██████████	0,0 %	- €
Eculizumab - cycles suivants	100,0 %	██████████	0,0 %	- €
Aucun immunosuppresseur	21,9 %	██	27,7 %	- €
Corticoïdes oraux seuls	17,7 %	████	24,3 %	1,56 €
Azathioprine seul	9,4 %	████	13,6 %	3,52 €
Azathioprine + corticoïdes oraux	31,3 %	██████	15,7 %	6,09 €
Mycophenolate mofetil seul	11,5 %	██████	11,5 %	14,32 €
Mycophenolate mofetil + corticoïdes oraux	8,3 %	██████	7,2 %	9,48 €
Rituximab	0,0 %	- €	0,0 %	- €
Mitoxantrone	0,0 %	- €	0,0 %	- €
Cyclophosphamide	0,0 %	- €	0,0 %	- €

Méthotrexate	0,0 %	- €	0,0 %	- €
Total - cycle 1	100,0 %	55 008,50 €	100,0 %	34,97 €
Total - cycle 2	100,0 %	41 400,51 €	100,0 %	34,97 €
Total - cycles suivants	100,0 %	35 458,04 €	100,0 %	34,97 €

Les patients traités par eculizumab doivent tous être vaccinés en prévention des infections invasives à méningocoque avec les spécialités MENVEO ou NIMENRIX et BXSERO. Ce coût de vaccination anti-méningococcique des patients traités par eculizumab est appliqué une fois au premier cycle et il est estimé à 135,85 € en 2019.

Tableau 26 Coût et fréquence de la vaccination anti-méningococcique des patients traités par SOLIRIS® (eculizumab)

Traite-ment	Spécialité	Fréquence d'adm.	PPTC (€)	Honoraires	Coût d'adm. (€)	Coût total €
Vaccin anti-méningococcique	MENVEO ou NIMENRIX	1 administration à la première administration d'eculizumab	40,50 €	1,53 €	9,41 €	135,85 €
	BXSERO	1 administration à la première administration d'eculizumab	82,88 €	1,53 €		

Coût de suivi de la pathologie et du handicap

Les coûts mensuels de suivi et de prise en charge du handicap associés aux poussées de la NMOSD ont été calculés à partir d'une étude française sur la SEP-RR, C. Lebrun-Frenay et al. 2017.

Tableau 27 Coût du suivi de la pathologie et de la prise en charge du handicap

Etat	Soins ambulatoires + Investissements et matériels Coûts mensuels (€2019)	Soins hospitaliers Surcoût mensuel (€2019)	Total
NLTD	180,60 €	-	180,60 €
LTD	471,36 €	590,36 €	1 061,72 €

Coût de prise en charge des poussées

Le coût de prise en charge d'une poussée se base sur les traitements d'attaque reçus par les patients dans l'étude PREVENT (ECU-NMO-301). Ces coûts regroupent des coûts d'administration, de transport et d'hospitalisation complète.

La moyenne de coût est estimée à partir des taux d'utilisation des traitements d'attaque observés dans la cohorte NOMADMUS.

Un coût additionnel de transport sanitaire (aller-retour) d'un montant de 111,30 € a été considéré et ajouté au coût moyen de prise en charge d'une poussée de la NMOSD.

Tableau 28 Estimation du coût moyen de prise en charge d'une poussée de la NMOSD (en €2019)

Composante du coût	NOMADMUS	Coûts en 2019	Justifications
Corticostéroïdes	139 (97,2 %)		
Per os	3,9%	0 €	Eviter double comptage, coût négligeable
IV méthylprednisolone	88,30%	3 881,79 €	GHM 01M171, 01M172, 01M173 et 01M174
Plasmaphérèse	2,08%	2 519,76 €	GHM 23M061, 23M062, 23M063 et 23M064
Ig IV	0,44%	2 690,42 €	GHM 18M081, 16M082, 16M083 et 16M084
Transport sanitaire (A/R)	100,0 %	111,30 €	
TOTAL	-	3 603,22 €	

Ce coût de 3 603,22 € de prise en charge d'une poussée de la NMOSD est appliqué à chaque cycle aux patients dans l'état NLTD et LTD ayant une poussée.

Coût de prise en charge des événements indésirables

Le coût de prise en charge des événements indésirables sévères (EIS) a été appliqué à la probabilité de survenue de chaque événement indésirable à chaque cycle.

Tableau 29 Coût des événements indésirables valorisés via ENC₂₀₁₇ + Transport sanitaire (Cour des Comptes 2016)

Evènement indésirable	Code CIM-10 associés	Code GHM	Coût moyen actualisé (2019) + transport (111,30€)
Pancytopénie	D610 ; D611 ; D618 ; D619	16M10 [T-4] 16M16 [T-3]	6 548,25 €
Ischémie myocardique	I249 ; I251 ; I258 ; I259	05M06 [T-4] 05M16 [T-4] 05K06 [T-2] 05K10 [1-2] 05K10J 05K241 05C05 [2-3]	3 746,57 €
Pancréatite	K850 ; K853 ; K859	07M10 [T-4], 07K04J	3 469,21 €
Cholécystite aiguë	K800 ; K810	07C13 [1-4] 07M02 [T-4]	4 226,86 €
Pneumonie	J189	04M041 04M05 [T-4]	3 774,08 €
Infection à pneumocoque	J13 ; J208 ; J218	04M041 04M05 [T-4] 04K02J 04M03 [T-4] 04M18 [T-4]	4 460,67 €
Mal de dos	M542 [0-9]	08M29 [T-3]	1 849,30 €

	M543 [0-9] M545 [0-9] M546 [0-9] M548 [0-9] M5499	08C271 08K02J 08M28 [T-3]	
Douleur aux extrémités des membres	M796	08M36Z 08M36T	1 642,22 €
Arthralgie	M255	08M36Z 08M36T	1 639,86 €
Faiblesse musculaire	T796	08M19 [T-4]	4 886,90 €
Maladie pulmonaire obstructive chronique (BPCO)	J440 J441 J448 J449	04M20 [T-4] 04K02J 04M08 [T-4]	4 566,70 €
Embolie pulmonaire	I269	04M10 [T-4]	4 130,32 €
Trouble respiratoire	J958 J959 J988 J989 J998	04M15 [T-4] 04K02J 04M24E	3 204,12 €
Hypotension orthostatique	I951 I952	05M05 [T-4] 05M17 [T-4]	3 712,11 €
Fibrillation auriculaire	I480 I481 I481	05M08 [T-4] 05K101 05K19 [1-2] 05K17J 05K201 05C15 [1-2]	3 291,92 €
Insuffisance cardiaque	I500	05M09 [T-4]	4 777,76 €
Cataracte	H263 H269	02C05J 02C051	1 443,37 €
Douleur abdominale	R101 R102 R103 R104	06M12 [T-3] 06K02Z 06K04J 23C02J 23C021 23K03J 23M20Z 23M20T	922,00 €

Douleur	R529	23M20Z 23M20T	1 185,43 €
Appendicite	K358 K37	06C081 06C09 [1-2] 06M08T 06M09T	2 166,42 €
Abcès de Bartholin	N751	13C081 13C08J 13M06T	1 261,89 €
Cellulite	L039	09M05T	777,31 €
Empyème de la vésicule biliaire	K800 K801	07C13 [1-4] 07M02 [T-4]	4 011,18 €
Abcès hépatosplénique	K750	07C13 [1-4] 07M02 [T-4]	6 806,55 €
Epanchement pleural infectieux	J90	04M17 [T-4]	3 481,05 €
Sepsis	A400 ; A401 ; A402 ; A403 ; A408 ; A409 ; A410 ; A411 ; A412 ; A413 ; A414 ; A415 ; A418 ; A419	18M07 [T-4] 18C023 18C024 18M13E	7 018,47 €
Fracture cervicale	S1200 ; S1210 ; S1220 ; S1270	08M26 [1-4] 08C51 [1-4]	5 447,75 €
Fracture de la hanche	S7200 ; S7210	08C47 [1-4] 08C49 [1-4] 08M04 [T-3]	6 681,02 €
Syndrome post ponction lombaire	G970 ; G971	01M12 [T-2]	1 635,56 €
Fracture du pubis	S3250	08M04 [T-4]	3 659,19 €
Syndrome de douleur fémoro-platellaire	M179	08C321 08C24 [1-3] 08M10 [T-3]	6 816,59 €
Mal de tête	G442 ; G444 ; R51	01M22 [T-3]	1 143,51 €
Arrêt respiratoire	R092	04M24E 04M13 [T-4]	2 847,06 €

Le coût de prise en charge des événements indésirables sévères (EIS) a été appliqué à la probabilité de survenue de chaque événement indésirable à chaque cycle.

Coût de soins de fin de vie

Les coûts de fin de vie calculés à partir du coût moyen pondéré des soins palliatifs dans les différentes structures (MCO, SSR et HAD) ont été appliqués dans le modèle. Un coût moyen est calculé en fonction de la distribution des lieux de décès.

Lieu de fin de vie	Distribution entre les lieux de décès	Coût moyen (en €2019)
MCO	60,5 %	7 088,20 €
SSR	10,7 %	8 144,83 €
HAD	28,8 %	4 311,49 €
TOTAL	-	6 400,73 €

Ce coût de 6 400,73 € associé à un décès est appliqué une seule fois par patient, au moment du décès.

Analyse HAS

La méthode de valorisation des coûts est conforme aux recommandations méthodologiques.

Le choix de valoriser les poussées selon les pratiques observées dans la cohorte NOMADMUS plutôt que dans l'essai PREVENT est une source d'incohérence dans l'évaluation. Cependant, dans la mesure où l'effet de la prise en charge des poussées sur le devenir de la maladie n'est pas pris en compte par ce biais dans la modélisation (puisque les patients quittaient l'étude PREVENT après la première poussée), cette estimation s'avère plus proche de la pratique attendue.

4.1.6. Validation

Vérification technique

L'industriel a procédé à des vérifications techniques afin de limiter le risque d'erreur de calcul dans le modèle électronique.

Validation interne

La validité interne du modèle a été testée en effectuant un contrôle de qualité approfondi de la structure du modèle et des entrées effectuées par un analyste indépendant.

La structure du modèle a été testée en appliquant des valeurs extrêmes aux entrées du modèle (par exemple, la valeur de base multipliée par 0 et 1 000) et en vérifiant que le modèle se comporte comme prévu : les valeurs 0 entraînent des résultats nuls pour les événements et / ou les coûts associés.

Validation externe

Les résultats du modèle sont basés sur les données de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301) dont les caractéristiques des patients du bras traitement standard sont jugées comparables à celles des patients de la cohorte NOMADMUS par l'industriel.

L'extrapolation de la probabilité de survenue de poussée de la NMOSD basée sur les résultats de PREVENT (ECU-NMO-301) génère une proportion de patients ayant eu au moins une poussée de la maladie à 0,66 ans de 23,3% dans le bras traitement standard. Comparativement, sur la période 2018-2019, dans la cohorte NOMADMUS, 26,6% des 244 patients avaient eu au moins une poussée sur une durée moyenne de suivi depuis leur diagnostic de 0,65 ans.

L'extrapolation de la probabilité de survenue de poussée de la NMOSD basée sur les résultats de PREVENT (ECU-NMO-301) génère un taux annualisé de poussées de 0,58 dans le bras traitement standard, compte-tenu de l'hypothèse retenue de risque de survenue d'une poussée de la NMOSD constant dans le temps dans le modèle. Le taux annualisé de poussée dans la cohorte NOMADMUS sur la période 2018-2019 était de 0,54.

Validation croisée

L'industriel n'a pas discuté ses résultats au regard de résultats obtenus à partir de modèles similaires, en l'absence de modélisations similaires dans l'indication.

Analyse HAS

La validation externe repose sur une comparaison du taux de poussées moyen issue du bras traitement standard de l'essai PREVENT dont la médiane de suivi est courte (36 semaines) et celui de la cohorte NOMADMUS.

La validation externe permet de démontrer une certaine cohérence de représentativité de la population entre l'essai et la cohorte par des valeurs de taux annualisés de poussées semblables, sur une période courte cependant. La HAS attire l'attention sur le fait que la définition du taux annuel de poussées n'est pas exactement la même entre les deux sources de données. Dans l'essai clinique, seules les premières poussées sont enregistrées contrairement à celles enregistrées dans la cohorte où toutes les poussées sont enregistrées.

Aucune donnée issue de la cohorte NOMADMUS ne permet de conforter l'hypothèse d'une probabilité de survenue de poussée constante au cours du temps. Le résultat de la simulation fait apparaître un effet quasiment curatif d'eculizumab sur la maladie, ce qu'aucune donnée observée ne permet de conforter compte-tenu du protocole de l'essai clinique limitant l'observation à la première poussée et interrompant l'étude avant la survenue des premières poussées pour la quasi-totalité des patients du groupe eculizumab d'une part, et du recul limité de l'utilisation du traitement dans l'indication considérée d'autre part.

La validation externe proposée par l'industriel ne permet pas de comparer les données extrapolées de la progression naturelle de la maladie en termes d'évolution du handicap. Les données observées à court terme dans l'essai clinique, sur une période d'observation courte, ne confirment ni l'effet sur la qualité de vie, ni l'effet sur le handicap dans les proportions estimées à travers la modélisation.

Compte tenu de l'importante différence d'efficacité simulée entre les deux bras, il est indispensable de fournir des résultats à plus long terme qui viennent conforter les hypothèses d'extrapolation des données de l'essai clinique.

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 30 Résultats actualisés de l'analyse coûts-résultats (analyse de référence)

	Coût total	Survie (années)	QALY	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
traitement standard	78 732 €	14,86	4,60	Référence	Référence

eculizumab	6 667 868 €	15,29	9,10	15 400 330 €	1 464 907 €
-------------------	-------------	-------	------	--------------	-------------

4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 31 Résultats de coûts désagrégés par patient, actualisés, analyse de référence

Poste de coût	eculizumab	traitement standard	Coût différentiel
Coût d'acquisition des traitements de fond	██████████	6 235 €	██████████
Coût d'administration des traitements de fond	██████████	- €	██████████
Coût de prise en charge des poussées	██████████	21 179 €	██████████
Coût de suivi et du handicap (état LTD)	██████████	6 022 €	██████████
Coût de suivi et du handicap (état NLTD)	██████████	31 650 €	██████████
Coût de prise en charge des EI	██████████	12 837 €	██████████
Coût de la fin de vie	██████████	810 €	██████████
Total	6 667 868 €	78 732 €	6 589 136 €

4.2.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 32 : Résultats de santé désagrégés par patient, actualisés, analyse de référence

Résultat	eculizumab	traitement standard	Résultat différentiel
Années de vie	15,29	14,86	0,43 (+3%)
QALY	9,10	4,60	4,50 (+98%)
Nombre de poussées	0,33	7,31	- 6,97 (-95%)
Années dans l'état LTD	0,02	0,47	- 0,44 (-95%)

4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants

Tableau 33 Résultats différentiels pour les analyses de l'incertitude liée aux choix structurants

Intervention	Coût total	Survie (années)	QALY	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
--------------	------------	-----------------	------	---------------	----------------

Scénario 1 : Horizon temporel de 10 ans					
traitement standard	44 476 €	8,64	3,84	Référence	Référence
eculizumab	3 838 658 €	8,78	5,28	27 218 601 €	2 645 696 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					+ 80,6%
Scénario 2 : Horizon temporel de 65 ans (vie entière)					
traitement standard	128 514 €	23,13	3,20	Référence	Référence
eculizumab	10 437 832 €	23,96	13,97	12 394 947 €	956 995 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					- 34,7%
Scénario 4.a : Analyse en sous-populations (patients en monothérapie)					
traitement standard	90 036 €	14,80	2,86	Référence	Référence
eculizumab	6 689 600 €	15,34	9,34	12 332 499 €	1 019 227 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					- 30,4 %
Scénario 4.b : Analyse en sous-populations (patients en association au traitement de fond)					
traitement standard	75 097 €	14,89	5,23	Référence	Référence
eculizumab	6 660 995 €	15,27	9,02	17 100 366 €	1 737 920 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					+ 18,6 %
Scénario 16.a : Taux d'actualisation de 0%					
traitement standard	98 457 €	18,47	5,24	Référence	Référence
eculizumab	8 302 305 €	19,05	11,32	14 250 825 €	1 349 782 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					- 7,9%
Scénario 16.b : Taux d'actualisation de 4%					
traitement standard	69 673 €	13,19	4,28	Référence	Référence
eculizumab	5 915 621 €	13,56	8,08	16 172 722 €	1 540 947 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					+ 5,2%

L'industriel a mené une analyse exploratoire intégrant le rituximab comme comparateur, sur la base d'une comparaison naïve fondée sur l'étude de Stellman & al. 2017. L'industriel a estimé une probabilité de survenue de poussées par cycle de 0,026 pour le bras rituximab correspondant à un taux annuel

de poussée de 0,46 (les probabilités de survenue de poussées par cycle étant de respectivement 0,0325 et 0,00144 pour les bras traitement standard et eculizumab, pour des taux annuels de poussées respectifs de 0,58 et 0,044).

Tableau 34 Résultats coût-efficacité dans l'analyse exploratoire incluant rituximab séparément du traitement standard

Intervention	Coût total	Survie (années)	QALY	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
traitement standard	78 732 €	14,86	4,60	Référence	Référence
rituximab	110 473 €	14,90	5,49	828 552 €	35 607 €
eculizumab	6 667 868 €	15,29	15,29	16 833 410 €	1 818 183 €

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Tableau 35 Résultats différentiels pour les analyses de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Intervention	Coût total	Survie (années)	QALY	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY
Scénario 3 : Probabilité de survenue d'une poussée de la NMOSD estimée par l'investigateur dans PREVENT					
traitement standard	90 503 €	14,80	2,80	Référence	Référence
eculizumab	6 607 632 €	15,14	8,26	19 427 583 €	1 192 214 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					- 18,7 %
Scénario 5 : Augmentation de la probabilité de survenue d'une poussée de la NMOSD en fonction du nombre de poussées précédentes					
traitement standard	95 624 €	14,86	0,18	Référence	Référence
eculizumab	6 667 985 €	15,29	9,09	15 361 122 €	738 342 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					- 49,6%
Scénario 6.a : Diminution de l'efficacité de l'eculizumab à 15 ans et arrêt du traitement en cas de survenue d'une poussée					
traitement standard	78 732 €	14,86	4,60	Référence	Référence
eculizumab	5 236 415 €	15,29	8,47	12 057 947 €	1 332 875 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					- 9,0%
Scénario 6.b : Diminution de l'efficacité de l'eculizumab à 10 ans et arrêt du traitement en cas de survenue d'une poussée					

traitement standard	78 732 €	14,86	4,60	Référence	Référence
eculizumab	4 198 210 €	15,26	7,83	10 170 669 €	1 275 243 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					- 12,9 %
Scénario 6.c : Diminution de l'efficacité de l'eculizumab à 5 ans et arrêt du traitement en cas de survenue d'une poussée					
traitement standard	78 732 €	14,86	4,60	Référence	Référence
eculizumab	2 819 228 €	15,14	6,58	9 628 921 €	1 387 016 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					- 5,3 %
Scénario 7 : Arrêt du traitement par eculizumab en cas de transition dans l'état LTD					
traitement standard	78 732 €	14,86	4,60	Référence	Référence
eculizumab	6 658 190 €	15,29	9,10	15 382 840 €	1 463 256 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					- 0,1 %
Scénario 8 : Modélisation du traitement standard basée sur les résultats de la cohorte NOMADMUS					
traitement standard	95 956 €	14,87	4,89	Référence	Référence
eculizumab	6 667 868 €	15,29	9,10	15 770 882 €	1 559 439 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					+ 6,5%
Scénario 9 : Taux de mortalité spécifique issu de l'étude Mealy MA. at al (égal à 0,68% par an)					
traitement standard	79 816 €	15,08	4,64	Référence	Référence
eculizumab	6 679 859 €	15,32	9,11	28 654 271 €	1 474 575 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					+ 0,7%
Scénario 10 : Utilité de base et désutilités liées à la poussée : mesure à 50 jours dans l'étude PREVENT					
traitement standard	78 732 €	14,86	5,04	Référence	Référence
eculizumab	6 667 868 €	15,29	9,12	15 400 330 €	1 614 719 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					+ 10,2%
Scénario 11 : Prise en compte du surcoût des soins communautaires en sus du surcoût des soins hospitaliers entre les états NLTD et LTD intégré au coût de suivi					

traitement standard	81 291 €	14,86	4,60	Référence	Référence
eculizumab	6 667 998 €	15,29	9,10	15 394 629 €	1 464 364 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					- 0,04 %
Scénario 12 : Absence du coût différentiel de coûts hospitaliers entre les états NLTD et LTD intégré aux coûts de suivi					
traitement standard	75 384 €	14,86	4,60	Référence	Référence
eculizumab	6 667 712 €	15,29	9,10	15 407 789 €	1 465 616 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					+ 0,05 %
Scénario 13 : Administration partielle d'eculizumab en HAD					
traitement standard	78 732 €	14,86	4,60	Référence	Référence
eculizumab	6 655 765 €	15,29	9,10	15 372 041 €	1 462 216 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					- 0,2%
Scénario 14 : Absence d'évènements indésirables					
traitement standard	65 895 €	14,86	4,60	Référence	Référence
eculizumab	6 660 488 €	15,29	9,10	15 413 083 €	1 466 120 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					+ 0,2 %
Scénario 17 : Modélisation de la progression de la maladie par niveau d'EDSS					
traitement standard	133 309 €	14,86	2,89	Référence	Référence
eculizumab	6 673 998 €	15,29	8,89	15 287 097 €	1 089 966 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					25,6%
Scénario pessimiste					
traitement standard	77 888 €	14,86	5,36	Référence	Référence
eculizumab	6 667 868 €	15,29	9,10	15 402 305 €	1 763 564 €
Variation par rapport à l'analyse de référence					+ 20,4%
Scénario optimiste					
traitement standard	78 786 €	14,86	4,55	Référence	Référence
eculizumab	6 667 868 €	15,29	9,10	15 400 205 €	1 448 691 €

Variation par rapport à l'analyse de référence

- 1,1%

4.2.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Scénario 15.a : Coût d'acquisition d'eculizumab de [REDACTED] %

traitement standard	78 732 €	14,86	4,60	Référence	Référence
eculizumab	5 382 804 €	15,29	9,10	12 396 838 €	1 179 209 €

Variation par rapport à l'analyse de référence

- 19,5%

Scénario 15.b : Coût d'acquisition d'eculizumab de [REDACTED] %

traitement standard	78 732 €	14,86	4,60	Référence	Référence
eculizumab	4 097 739 €	15,29	9,10	9 393 345 €	893 512 €

Variation par rapport à l'analyse de référence

- 39,0%

Ces résultats permettent de déterminer la fonction linéaire entre le prix d'eculizumab et le RDCR :

Analyse déterministe

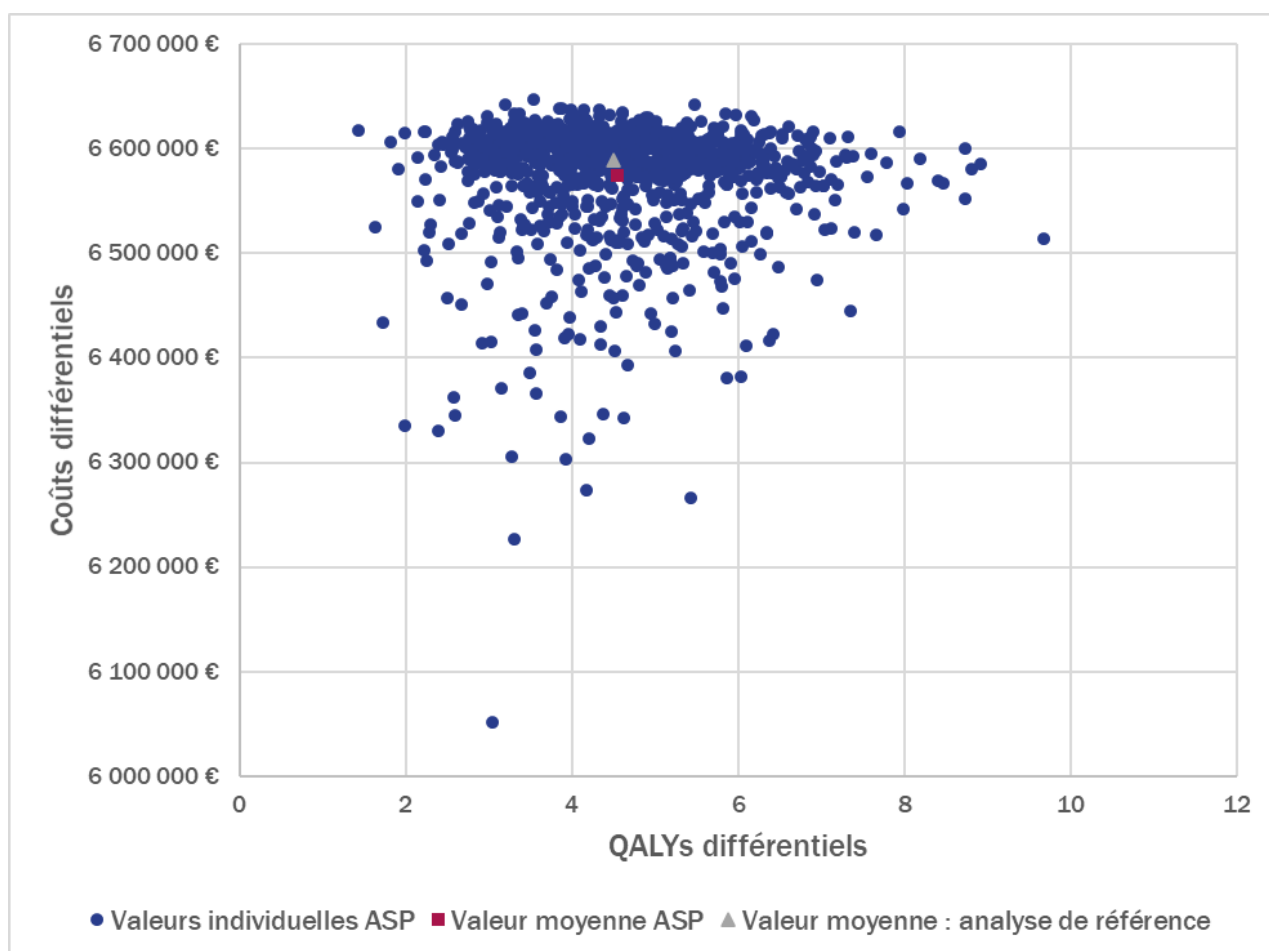
Tableau 36 Résultats associés à la variabilité des 15 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR d'eculizumab vs. le traitement standard dans l'ASD de l'analyse de référence

Paramètre	RDCR eculizumab Borne basse	RDCR eculizumab Borne haute
Référence	1 464 907 €/QALY	
Effet traitement	5 120 232 €	683 038 €
Risque de rechute (distribution exponentielle)	4 207 960 €	736 795 €
Décroissement d'utilité permanent associé à la survenue d'une poussée	1 090 801 €	2 229 567 €
Coût annuel d'acquisition eculizumab	1 182 073 €	1 747 741 €
Taux d'actualisation	1 349 782 €	1 540 947 €
Taux de mortalité annuel - Bras traitement standard	1 491 967 €	1 386 664 €
Décroissement d'utilité temporaire associé à la survenue d'une poussée	1 423 255 €	1 493 589 €
Durée (jours) du décroissement d'utilité temporaire	1 476 018 €	1 453 962 €

Taux de mortalité annuel - Bras eculizumab	1 461 244 €	1 481 209 €
Utilité de base	1 471 972 €	1 457 909 €
Décroissement d'utilité associé à la transition de l'état NLTD à LTD	1 459 028 €	1 470 833 €
Sexe (% de femmes)	1 467 273 €	1 462 551 €
Coût d'acquisition eculizumab - Semaines 1 à 4	1 462 759 €	1 467 055 €
Coût de prise en charge d'une poussée	1 466 668 €	1 463 145 €
Coût annuel d'administration eculizumab	1 463 638 €	1 466 175 €

Analyse probabiliste

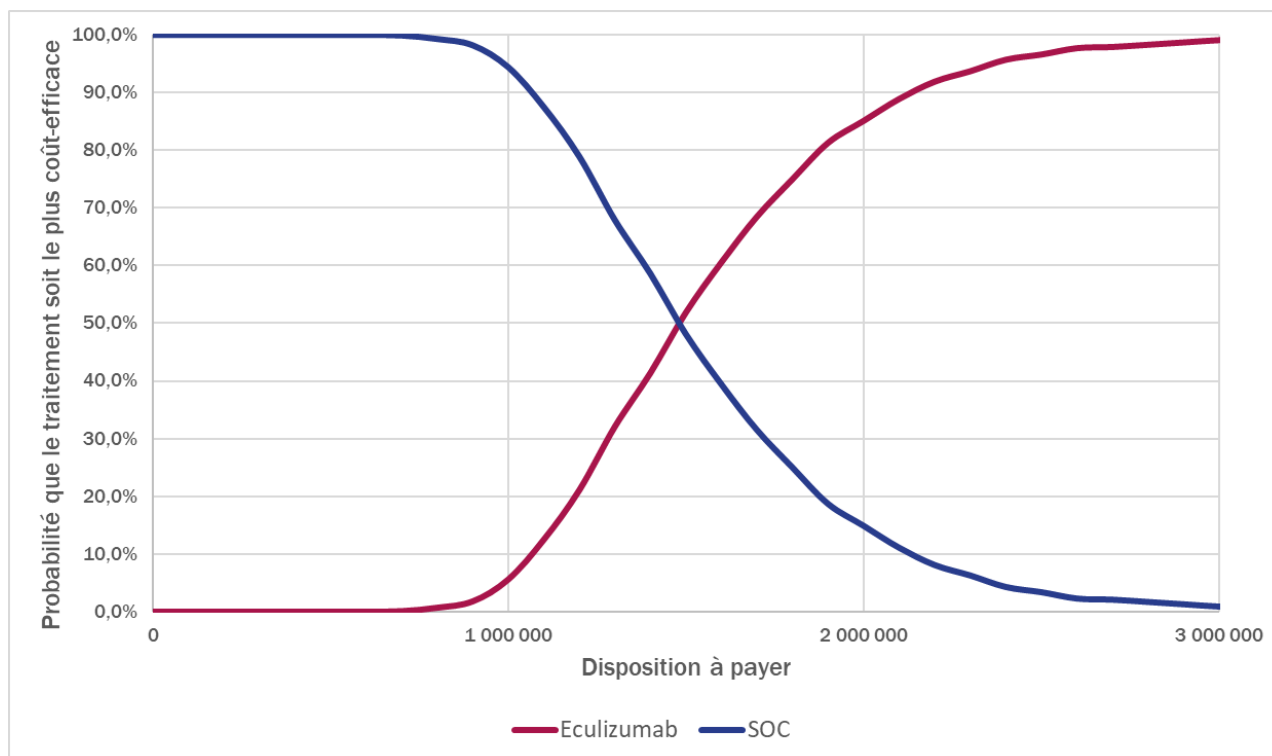
Figure 3 Résultats des 1 000 ASP réalisées pour l'analyse de référence



La présentation des résultats des ASP sous forme de courbe d'acceptabilité montre qu'eculizumab est le traitement avec la probabilité d'être coût-efficace la plus importante à partir d'une disposition à payer

de 1 500 000 €/QALY (Figure 13). Eculizumab a une probabilité de 80% d'être coût-efficace pour une disposition à payer de 1 900 000 €/QALY.

Figure 4 Courbe d'acceptabilité pour l'analyse de référence



4.2.3. Analyse exploratoire

Non applicable

4.3. Discussion et conclusion

4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel

Par rapport au traitement standard (SOC), le ratio différentiel coût-résultat (RDCR) d'eculizumab était de 1 464 907 €/QALY.

Les paramètres ayant le plus d'impact sur le résultat de l'analyse de référence étaient l'effet traitement d'eculizumab par rapport au traitement standard et la probabilité de survenue d'une poussée de la NMOSD, ainsi que les décrets d'utilité associés à la survenue d'une poussée, la mortalité et le coût d'acquisition d'eculizumab. La variation de ces paramètres au sein de leurs intervalles de confiance était susceptible de significativement faire varier les résultats de l'analyse de référence.

L'incertitude entourant ces paramètres se justifie par le design de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301), la rareté de la maladie, et l'approche conservatrice adoptée en analyse de référence.

4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS

La simulation présentée repose sur des données de très court terme et censurées après la première poussée, et sur des hypothèses très fortes de maintien de l'effet du traitement au cours du temps. A l'horizon de 20 ans, le traitement eculizumab apparaît comme quasiment curatif avec un nombre moyen de poussées de 0,33 vs. 7,31 dans le groupe comparateur. Ce résultat se traduit par un

différentiel de QALY très important entre les deux groupes, principalement expliqué par l'application de décrets d'utilité au cours des poussées, et, marginalement, par le temps passé dans l'état de santé avec handicap.

Les données de court terme collectées dans l'essai clinique, en termes de qualité de vie et de handicap, ne permettent pas de soutenir une telle quantité d'effet. Le recul est insuffisant pour valider le maintien d'un effet du traitement au cours du temps. L'incertitude associée à l'estimation proposée est extrême.

5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, si la structure du modèle est la même, les stratégies comparées, les données d'efficacité et les coûts pris en compte diffèrent. Les éléments qui ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité, les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

5.1.1. Objectif de l'analyse proposée

L'analyse de l'impact budgétaire d'eculizumab a été effectuée dans le cadre de la demande de remboursement dans le traitement de la maladie du spectre de la neuromyéélite optique (NMOSD) chez les patients adultes présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) atteints de la forme récurrente de la maladie. Cette analyse a pour objectif d'étudier l'impact sur les dépenses de l'assurance maladie de l'introduction de l'eculizumab, à 3 ans (2020 à 2022), dans la population de l'extension d'indication.

Analyse HAS

L'objectif de l'analyse proposée est conforme à l'objectif attendu dans le contexte de la demande.

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

Perspective et horizon temporel

La perspective retenue est la prise en charge par l'assurance maladie obligatoire (prise en charge à 100% dans l'ALD n°25, « sclérose en plaques »).

Un horizon temporel de 3 ans est utilisé dans l'analyse d'impact budgétaire.

Population d'analyse et population cible

La population d'analyse est celle de l'AMM.

En France en 2020, la prévalence des patients atteints de la forme récurrente de la NMOSD et présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) a été estimée à partir des données de la cohorte nationale NOMADMUS, cohorte incluse dans la cohorte de l'OFSEP, à un total de 548 patients sur la période 2018-2019 (analyse conduite le 13 mars 2020).

Compte-tenu de la rareté de la maladie et du suivi exhaustif des cas de NMOSD en France par la cohorte NOMADMUS, l'hypothèse est faite que le nombre de patients suivis dans cette cohorte est représentatif du nombre réel de patients atteints de la forme récurrente de la NMOSD AQP4+ en France à ce jour.

La population incidente annuelle est estimée à 50 nouveaux patients atteints de la forme récurrente de la NMOSD AQP4+.

La population cible prévalente d'eculizumab chez les patients atteints de la forme récurrente de la NMOSD et présentant des anticorps anti-aquaporine 4 (AQP4) en France est estimée à 550 patients. La population cible incidente est estimée à 50 nouveaux patients par an.

Scénarios comparés

L'analyse d'impact budgétaire compare un scénario n'incluant pas l'eculizumab chez les patients atteints de la forme récurrente de la NMOSD AQP4+ (scénario SANS eculizumab) par rapport à un scénario incluant l'eculizumab chez ces mêmes patients (scénario AVEC eculizumab).

Le choix des comparateurs de cette analyse repose sur les recommandations européennes et internationales dans la prise en charge de fond de la NMOSD, des pratiques de prescriptions actuelles en France, identifiées à partir des données de la cohorte NOMADMUS, ainsi que de l'avis d'un expert.

Tableau 37 Comparateurs inclus dans l'analyse

<i>Scénario SANS eculizumab</i>	<i>Rituximab</i> <i>Azathioprine</i> <i>Mycophenolate mofétil</i> <i>Mitoxantrone</i> <i>Cyclophosphamide</i> <i>Méthotrexate</i>
<i>Scénario AVEC eculizumab</i>	<i>eculizumab</i> <i>Rituximab</i> <i>Azathioprine</i> <i>Mycophenolate mofétil</i> <i>Mitoxantrone</i> <i>Cyclophosphamide</i> <i>Méthotrexate</i>

Les stratégies modélisées sont, selon l'industriel, les mêmes que celles retenues pour l'analyse de l'efficacité. Ces stratégies sont en accord avec les recommandations de prise en charge, l'avis d'un expert de la pathologie et les données observationnelles issues de la cohorte NOMADMUS.

Par ailleurs, les corticostéroïdes (prednisone et prednisolone), pouvant être administrés de manière concomitante aux différents comparateurs et de façon transitoire afin d'obtenir une réponse pharmacologique complète, n'ont pas été retenus comme des comparateurs en soit, étant attendu que leurs parts de marché ne soient pas exclusives de celles des autres traitements.

Analyse HAS

La perspective utilisée est conforme aux recommandations de la Haute Autorité de Santé.

L'horizon temporel de 3 ans est acceptable.

La population cible retenue correspond à une borne haute de l'estimation.

Les comparateurs inclus dans le bras traitement standard (SOC) sont différents de ceux de l'analyse d'efficacité. Le rituximab et le mitoxantrone sont exclus de l'analyse d'efficacité de référence alors

qu'ils sont intégrés dans l'analyse d'impact budgétaire. L'ensemble des interventions disponibles sont présentes dans l'analyse ce qui est conforme aux recommandations.

Néanmoins, le changement de stratégies prises en compte entre les deux analyses, et le poids particulièrement important du rituximab dans l'analyse d'impact budgétaire, soulève une incohérence majeure quant à la portée de l'étude d'efficacité.

5.1.3. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

L'approche de modélisation retenue repose sur les données de la cohorte NOMADMUS et les données du modèle d'efficacité. Le pas de temps retenu est l'année.

La population cible est estimée de manière annuelle et correspond aux populations prévalente et incidente. Pour chacun des comparateurs, la population rejointe annuelle est estimée à partir des données de parts de marché définies et de la population cible de l'année considérée. Les parts de marché des différents traitements, définies de manière annuelle, sont alors appliquées.

Deux scénarios sont comparés :

- Un scénario n'intégrant pas eculizumab basé sur la prise en charge actuellement observée en France (scénario SANS eculizumab) ;
- Un scénario intégrant eculizumab et reflétant son impact sur les coûts et sur la santé des patients français (scénario AVEC eculizumab).

L'impact budgétaire annuel correspond à la différence entre les dépenses des scénarios AVEC eculizumab et SANS eculizumab pour les années 1 à 3. L'impact budgétaire total correspond à la somme des impacts budgétaires pour les années 1 à 3.

Parts de marché

Les parts de marché ont été définies à partir des taux d'utilisation des différents traitements de fond de la cohorte NOMADMUS sur la période la plus récente (2018-2019) pour les patients atteints de la forme récurrente de la NMOSD AQP4+. Concernant l'eculizumab, les parts de marché des populations incidente et prévalente reposent principalement sur l'avis d'expert.

Scénario SANS eculizumab

Tableau 38 Parts de marché des traitements comparateurs dans le scénario SANS eculizumab

Traitement	Année 1	Année 2	Année 3
Eculizumab	0,0 %	0,0 %	0,0 %
Rituximab	57,3 %	57,3 %	57,3 %
Azathioprine	18,0 %	18,0 %	18,0 %
Mycophenolate mofétil	23,3 %	23,3 %	23,3 %
Mitoxantrone	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Cyclophosphamide	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Méthotrexate	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Total	100 %	100 %	100 %

Scénario AVEC eculizumab

Les taux de pénétration d'eculizumab sont différents dans la population prévalente actuellement traitée et la population incidente.

Les hypothèses de pénétration pour la population prévalente sont basées sur l'efficacité démontrée d'eculizumab dans l'étude PREVENT (ECU-NMO-301), la part de patients prévalents dont la maladie n'est pas contrôlée, et la réponse pharmacologique de l'eculizumab.

Concernant la population incidente, il est considéré que l'eculizumab soit prescrit à ■■■ % des patients NMOSD diagnostiqués chaque année (années 1, 2 et 3).

Dans l'analyse d'impact budgétaire, l'eculizumab n'est pas associé à un deuxième traitement de fond contrairement à ce qui est fait dans l'étude PREVENT. Selon un expert de la pathologie, il n'est pas attendu que l'eculizumab soit administré en association avec les traitements de fond de la NMOSD existants. De plus, le premier rapport intermédiaire de l'étude d'extension de PREVENT (ECU-NMO-302) reporte des arrêts et diminutions de doses des traitements de fond concomitants à eculizumab chez 12 patients sur 30 (40%), allant dans le sens d'une utilisation de l'eculizumab en monothérapie.

Tableau 39 Parts de marché des traitements comparateurs dans le scénario AVEC eculizumab

Traitement	Année 1	Année 2	Année 3
Population cible prévalente			
Eculizumab	■■■	■■■	■■■
Rituximab	■■■	■■■	■■■

Azathioprine	████	████	████
Mycophenolate mofétil	████	████	████
Mitoxantrone	████	████	████
Cyclophosphamide	████	████	████
Méthotrexate	████	████	████
Total	100 %	100 %	100 %
Population cible incidente			
eculizumab	████	████	████
Rituximab	████	████	████
Azathioprine	████	████	████
Mycophenolate mofétil	████	████	████
Mitoxantrone	████	████	████
Cyclophosphamide	████	████	████
Méthotrexate	████	████	████
Total	100 %	100 %	100 %

Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficacité mais dans une perspective assurance maladie obligatoire.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent aux coûts d'acquisition des traitements de fond, aux coûts d'administration des traitements de fond, aux coûts de prise en charge des poussées, aux coûts de suivi et du handicap, aux coûts de prise en charge des événements indésirables, aux coûts de transport et aux coûts de décès.

Intégration des données cliniques

Les données cliniques intégrées dans le modèle d'impact budgétaire sont les taux annuels de poussée de la NMOSD, les proportions de patients dans les états NLTD et LTD, les données de mortalité, et l'occurrence des événements indésirables.

En l'absence de données robustes démontrant une efficacité supérieure de rituximab vis-à-vis de mycophénolate mofétil ou azathioprine chez les patients atteints de NMOSD AQP4+, ainsi que de données sur le taux annuel de poussées sous rituximab dans le rapport de la cohorte NOMADMUS, le taux moyen annuel de poussées annuel a été appliqué à aux patients traités par rituximab.

Analyse HAS

Intégration des données cliniques

Dans son analyse d'impact budgétaire l'industriel utilise d'autres sources de données d'efficacité que celles de l'analyse d'efficacité. Dans la mesure où les données d'efficacité d'eculizumab

proviennent de l'essai PREVENT et que celle du bras traitement standard (SOC) proviennent de la cohorte NOMADMUS, l'intégration du rituximab et du mitoxantrone dans l'analyse amène l'industriel à utiliser des sources d'efficacité hétérogènes dans son analyse.

L'analyse d'impact budgétaire ne tient pas compte de l'ensemble des événements indésirables sévères intégrés dans l'analyse d'efficience.

Construction du bras eculizumab

Il convient de souligner que, contrairement à ce qui est observé dans l'étude PREVENT, dans l'analyse d'impact budgétaire il est considéré que l'eculizumab sera administré uniquement en monothérapie, ce qui minimise les coûts de cette stratégie thérapeutique. En raison du faible coût de l'azathioprine et du mycophénolate mofétil, ce choix non conservateur aurait un faible impact sur les résultats de l'analyse.

Estimation des parts de marché du bras traitement standard (SOC)

Dans l'analyse d'impact budgétaire, la répartition d'utilisation des traitements de fond proposée par l'industriel ne correspond pas exactement à la répartition issue de la cohorte. En effet, il est considéré que tous les patients sont sous traitement, contrairement à ce qui est observé en pratique courante : selon l'étude NOMADMUS près de 18% des patients atteints de NMOSD AQP4+ sont sans traitement spécifique. Cette part de la population sans traitement semble avoir été répartie dans les différents traitements du scénario SANS eculizumab, ce qui n'est pas conforme aux recommandations.

Estimation des parts de marché de l'eculizumab

Selon les parts de marché estimées par l'industriel, il est attendu que ■■■ patients (■■■%) atteints de NMOSD AQP4+ soient traités par eculizumab au cours des 3 premières années.

La HAS souligne la faible estimation de pénétration de l'eculizumab sur le marché, ce qui est étonnant compte tenu de l'effet traitement quasi-curatif que simule le modèle d'efficience. Pour rappel, à la fin de l'horizon temporel de 20 ans, seulement 38% des patients du bras eculizumab ont eu au moins une poussée.

Par ailleurs, le rituximab semble quant à lui, rester le traitement de référence malgré l'arrivée d'eculizumab sur le marché. Le laboratoire explique que les experts sont favorables à continuer de prescrire le rituximab (utilisé hors-AMM) pour les patients stables notamment en raison du confort qu'apporte ce traitement et qu'il est attendu que l'eculizumab soit prescrit dans le cadre de poussées qualifiées de « poussées initiales fortes itératives et/ou difficilement maîtrisables ».

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Populations rejointes simulées par le modèle

Selon les parts de marché estimées par l'industriel, il est attendu que ■■■ patients (■■■%) atteints de NMOSD AQP4+ soient traités par eculizumab au cours des 3 premières années.

Tableau 40 nombre de patients traités par traitement selon le scénario

Traitements	Année 1 (2020)		Année 2 (2021)		Année 3 (2022)	
	SANS eculizumab	AVEC eculizumab	SANS eculizumab	AVEC eculizumab	SANS eculizumab	AVEC eculizumab
Eculizumab	0	■	0	■	0	■
Rituximab	341	■	366	■	392	■
Azathioprine	107	■	115	■	123	■
Mycophénolate mofétil	139	■	149	■	159	■
Mitoxantrone	3	■	3	■	3	■
Cyclophosphamide	3	■	3	■	3	■
Méthotrexate	3	■	3	■	3	■
Total	595	595	639	639	684	684

Coûts totaux et désagrégés par poste

Résultats dans le scénario SANS eculizumab

Selon le scénario « SANS eculizumab » chez les patients atteints de NMOSD AQP4+, les dépenses totales tous traitements confondus et tous postes de coûts confondus, sur les 3 années de l'horizon temporel, sont estimées à 17 millions d'euros.

Tableau 41 Résultats par poste de coûts et par année, pour le scénario « SANS eculizumab » chez les patients atteints de NMOSD AQP4+ (analyse de référence)

Résultats SANS eculizumab	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Eculizumab				
Coût d'acquisition	- €	- €	- €	- €
Coût d'administration	- €	- €	- €	- €
Coût de prise en charge des poussées	- €	- €	- €	- €
Coût de suivi	- €	- €	- €	- €
Coût de prise en charge des EI	- €	- €	- €	- €
Total	- €	- €	- €	- €
Rituximab				

Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	████████	████████	████████	████████
Coût de prise en charge des poussées	████████	████████	████████	████████
Coût de suivi	████████	████████	████████	████████
Coût de prise en charge des EI	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████
Azathioprine				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	██	██	██	██
Coût de prise en charge des poussées	████████	████████	████████	████████
Coût de suivi	████████	████████	████████	████████
Coût de prise en charge des EI	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████
Mycophénolate mofétil				
Coût d'acquisition	████████	████████	████████	████████
Coût d'administration	██	██	██	██
Coût de prise en charge des poussées	████████	████████	████████	████████
Coût de suivi	████████	████████	████████	████████
Coût de prise en charge des EI	████████	████████	████████	████████
Total	████████	████████	████████	████████
Mitoxantrone				
Coût d'acquisition	- €	- €	- €	- €

Coût d'administration	██████	██████	██████	██████
Coût de prise en charge des poussées	██████	██████	██████	██████
Coût de suivi	██████	██████	██████	██████
Coût de prise en charge des EI	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████
Cyclophosphamide				
Coût d'acquisition	██	██	██	██
Coût d'administration	██████	██████	██████	██████
Coût de prise en charge des poussées	██████	██████	██████	██████
Coût de suivi	██████	██████	██████	██████
Coût de prise en charge des EI	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████
Méthotrexate				
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coût d'administration	██	██	██	██
Coût de prise en charge des poussées	██████	██████	██████	██████
Coût de suivi	██████	██████	██████	██████
Coût de prise en charge des EI	██████	██████	██████	██████
Total	██████	██████	██████	██████
TOTAL				
Coût d'acquisition	██████	██████	██████	██████
Coût d'administration	██████	██████	██████	██████

Coût de prise en charge des poussées	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût de suivi	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût de prise en charge des EI	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████

Résultats dans le scénario AVEC eculizumab

Selon le scénario « AVEC eculizumab » chez les patients atteints de NMOSD AQP4+, les dépenses totales tous traitements confondus et tous postes de coûts confondus, sur les 3 années de l'horizon temporel, sont estimées à ██████████ d'euros. Les coûts d'acquisition et d'administration d'eculizumab s'élèvent à ██████████ d'euros et représentent 92,1 % des dépenses totales.

Tableau 42 Résultats par poste de coûts et par année, pour le scénario « AVEC eculizumab » chez les patients atteints de NMOSD AQP4+ (analyse de référence)

Résultats AVEC eculizumab	Année 1	Année 2	Année 3	Total
eculizumab				
Coût d'acquisition	██████████ €	██████████ €	██████████ €	██████████ €
Coût d'administration	467 653,94 €	1 133 685,15 €	1 472 699,10 €	3 074 038,19 €
Coût de prise en charge des poussées	4 105,22 €	10 309,26 €	13 825,35 €	28 239,83 €
Coût de suivi	135 337,04 €	341 962,09 €	457 463,62 €	934 762,76 €
Coût de prise en charge des EI	2 525,57 €	6 342,35 €	8 505,48 €	17 373,39 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
Rituximab				
Coût d'acquisition	898 169,54 €	844 161,06 €	844 726,77 €	2 587 057,36 €
Coût d'administration	398 739,23 €	374 762,35 €	375 013,50 €	1 148 515,07 €
Coût de prise en charge des poussées	573 122,40 €	538 659,57 €	539 020,54 €	1 650 802,51 €
Coût de suivi	836 405,05 €	772 713,58 €	760 754,65 €	2 369 873,28 €

Coût de prise en charge des EI	209 992,71 €	197 365,49 €	197 497,75 €	604 855,95 €
Total	2 916 428,93 €	2 727 662,05 €	2 717 013,21 €	8 361 104,19 €
Azathioprine				
Coût d'acquisition	30 026,00 €	28 220,48 €	28 239,39 €	86 485,87 €
Coût d'administration	- €	- €	- €	- €
Coût de prise en charge des poussées	179 707,87 €	168 901,73 €	169 014,92 €	517 624,52 €
Coût de suivi	262 262,60 €	242 291,55 €	238 541,71 €	743 095,86 €
Coût de prise en charge des EI	65 845,17 €	61 885,79 €	61 927,26 €	189 658,22 €
Total	537 841,64 €	501 299,55 €	497 723,28 €	1 536 864,47 €
Mycophénolate mofétil				
Coût d'acquisition	190 394,00 €	178 945,28 €	179 065,20 €	548 404,48 €
Coût d'administration	- €	- €	- €	- €
Coût de prise en charge des poussées	233 134,54 €	219 115,76 €	219 262,59 €	671 512,89 €
Coût de suivi	340 232,56 €	314 324,17 €	309 459,52 €	964 016,25 €
Coût de prise en charge des EI	85 420,76 €	80 284,27 €	80 338,07 €	246 043,10 €
Total	849 181,86 €	792 669,47 €	788 125,38 €	2 429 976,72 €
Mitoxantrone				
Coût d'acquisition	- €	- €	- €	- €
Coût d'administration	10 137,44 €	9 527,86 €	9 534,24 €	29 199,54 €
Coût de prise en charge des poussées	4 856,97 €	4 564,91 €	4 567,97 €	13 989,85 €
Coût de suivi	7 088,18 €	6 548,42 €	6 447,07 €	20 083,67 €
Coût de prise en charge des EI	1 779,60 €	1 672,59 €	1 673,71 €	5 125,90 €

Total	23 862,19 €	22 313,78 €	22 223,00 €	68 398,96 €
Cyclophosphamide				
Coût d'acquisition	- €	- €	- €	- €
Coût d'administra- tion	5 068,72 €	4 763,93 €	4 767,12 €	14 599,77 €
Coût de prise en charge des pous- sées	4 856,97 €	4 564,91 €	4 567,97 €	13 989,85 €
Coût de suivi	7 088,18 €	6 548,42 €	6 447,07 €	20 083,67 €
Coût de prise en charge des EI	1 779,60 €	1 672,59 €	1 673,71 €	5 125,90 €
Total	18 793,47 €	17 549,85 €	17 455,87 €	53 799,19 €
Méthotrexate				
Coût d'acquisition	1 866,99 €	1 754,72 €	1 755,90 €	5 377,62 €
Coût d'administra- tion	- €	- €	- €	- €
Coût de prise en charge des pous- sées	4 856,97 €	4 564,91 €	4 567,97 €	13 989,85 €
Coût de suivi	7 088,18 €	6 548,42 €	6 447,07 €	20 083,67 €
Coût de prise en charge des EI	1 779,60 €	1 672,59 €	1 673,71 €	5 125,90 €
Total	15 591,74 €	14 540,65 €	14 444,65 €	44 577,04 €
TOTAL				
Coût d'acquisition	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût d'administra- tion	881 599,32 €	1 522 739,29 €	1 862 013,96 €	4 266 352,57 €
Coût de prise en charge des pous- sées	1 004 640,94 €	950 681,04 €	954 827,32 €	2 910 149,30 €
Coût de suivi	1 595 501,80 €	1 690 936,66 €	1 785 560,72 €	5 071 999,17 €
Coût de prise en charge des EI	369 123,01 €	350 895,66 €	353 289,69 €	1 073 308,36 €
Total	██████████	██████████	██████████	██████████

Impact budgétaire

Chez les patients atteints de NMOSD AQP4+, la différence entre les scénarios « AVEC » et « SANS » eculizumab sur la totalité des dépenses de toutes les stratégies comparées, sur les 3 années de l'horizon temporel, est estimée à [REDACTED] d'euros

Tableau 43 Résultats de l'impact budgétaire (analyse de référence)

	Année 1	Année 2	Année 3	Total
Eculizumab				
Coût d'acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût d'administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coût de prise en charge des poussées	4 105,22 €	10 309,26 €	13 825,35 €	28 239,83 €
Coût de suivi	135 337,04 €	341 962,09 €	457 463,62 €	934 762,76 €
Coût de prise en charge des EI	2 525,57 €	6 342,35 €	8 505,48 €	17 373,39 €
Total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Rituximab				
Coût d'acquisition	- 84 384,76 €	- 211 911,66 €	- 284 186,54 €	- 580 482,97 €
Coût d'administration	- 37 462,32 €	- 94 077,44 €	- 126 163,62 €	- 257 703,39 €
Coût de prise en charge des poussées	- 53 845,96 €	- 135 220,93 €	- 181 339,57 €	- 370 406,45 €
Coût de suivi	- 246 689,00 €	- 535 495,62 €	- 773 196,43 €	- 1 555 381,04 €
Coût de prise en charge des EI	- 19 729,22 €	- 49 545,11 €	- 66 443,03 €	- 135 717,35 €
Total	- 442 111,26 €	- 1 026 250,76 €	- 1 431 329,19 €	- 2 899 691,20 €
Azathioprine				
Coût d'acquisition	- 2 821,00 €	- 7 084,25 €	- 9 500,42 €	- 19 405,67 €
Coût d'administration	- €	- €	- €	- €
Coût de prise en charge des poussées	- 16 883,90 €	- 42 399,78 €	- 56 860,71 €	- 116 144,40 €
Coût de suivi	- 77 351,63 €	- 167 909,64 €	- 242 442,95 €	- 487 704,23 €

Coût de prise en charge des EI	- 6 186,28 €	- 15 535,33 €	- 20 833,83 €	- 42 555,44 €
Total	- 103 242,82 €	- 232 929,01 €	- 329 637,91 €	- 665 809,73 €
Mycophénolate mofétil				
Coût d'acquisition	- 17 887,88 €	- 44 921,04 €	- 60 241,87 €	- 123 050,79 €
Coût d'administration	- €	- €	- €	- €
Coût de prise en charge des poussées	- 21 903,44 €	- 55 005,12 €	- 73 765,25 €	- 150 673,81 €
Coût de suivi	- 100 348,07 €	- 217 828,73 €	- 314 520,58 €	- 632 697,37 €
Coût de prise en charge des EI	- 8 025,45 €	- 20 153,94 €	- 27 027,67 €	- 55 207,06 €
Total	- 148 164,84 €	- 337 908,83 €	- 475 555,37 €	- 961 629,04 €
Mitoxantrone				
Coût d'acquisition	- €	- €	- €	- €
Coût d'administration	- 952,43 €	- 2 391,80 €	- 3 207,55 €	- 6 551,78 €
Coût de prise en charge des poussées	- 456,32 €	- 1 145,94 €	- 1 536,78 €	- 3 139,04 €
Coût de suivi	- 2 090,58 €	- 4 538,10 €	- 6 552,51 €	- 13 181,20 €
Coût de prise en charge des EI	- 167,20 €	- 419,87 €	- 563,08 €	- 1 150,15 €
Total	- 3 666,54 €	- 8 495,71 €	- 11 859,91 €	- 24 022,16 €
Cyclophosphamide				
Coût d'acquisition	- €	- €	- €	- €
Coût d'administration	- 476,22 €	- 1 195,90 €	- 1 603,77 €	- 3 275,89 €
Coût de prise en charge des poussées	- 456,32 €	- 1 145,94 €	- 1 536,78 €	- 3 139,04 €
Coût de suivi	- 2 090,58 €	- 4 538,10 €	- 6 552,51 €	- 13 181,20 €
Coût de prise en charge des EI	- 167,20 €	- 419,87 €	- 563,08 €	- 1 150,15 €

Total	-	3 190,32 €	-	7 299,81 €	-	10 256,14 €	-	20 746,27 €
Méthotrexate								
Coût d'acquisition	-	175,41 €	-	440,49 €	-	590,73 €	-	1 206,63 €
Coût d'administration		- €		- €		- €		- €
Coût de prise en charge des poussées	-	456,32 €	-	1 145,94 €	-	1 536,78 €	-	3 139,04 €
Coût de suivi	-	2 090,58 €	-	4 538,10 €	-	6 552,51 €	-	13 181,20 €
Coût de prise en charge des EI	-	167,20 €	-	419,87 €	-	563,08 €	-	1 150,15 €
Total	-	2 889,51 €	-	6 544,40 €	-	9 243,09 €	-	18 677,01 €
TOTAL								
Coût d'acquisition		██████████		██████████		██████████		██████████
Coût d'administration		██████████		██████████		██████████		██████████
Coût de prise en charge des poussées	-	██████████		██████████		██████████		██████████
Coût de suivi	-	██████████		██████████		██████████		██████████
Coût de prise en charge des EI	-	██████████		██████████		██████████		██████████
Total		██████████		██████████		██████████		██████████

Analyse HAS

Les coûts d'acquisition et d'administration d'eculizumab s'élèvent à ██████████ d'euros et représentent **la quasi-totalité (92,1%) des dépenses dans le scénario intégrant eculizumab.**

L'impact budgétaire de l'introduction de l'eculizumab chez les patients atteints de NMOSD AQP4+, sur les 3 années de l'horizon temporel, est estimé à ██████████ d'euros par le laboratoire.

Malgré les faibles parts de marché estimées par l'industriel, l'introduction d'eculizumab dans la stratégie thérapeutique **multiplierait par 9,88 les dépenses de l'assurance maladie dans cette pathologie par rapport au scénario sans eculizumab.**

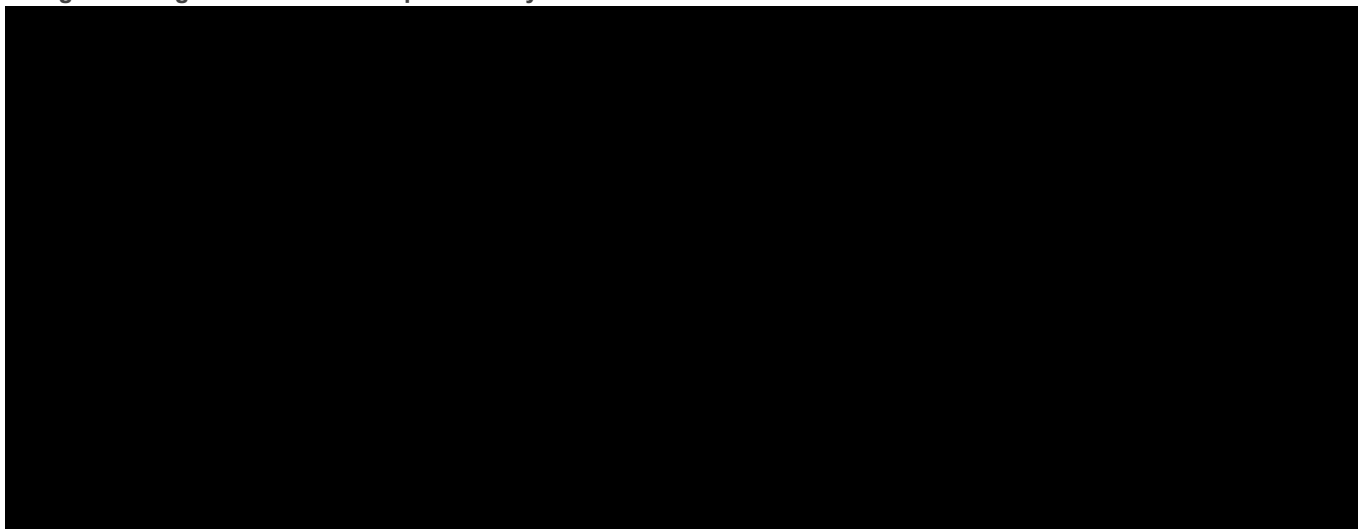
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Afin de caractériser l'incertitude entourant les résultats du modèle d'impact budgétaire, une analyse de sensibilité déterministe simule une incertitude de $\pm 10\%$ autour de la valeur de l'analyse de référence pour les paramètres liés à l'épidémiologie et la sévérité de la maladie et les coûts:

Tableau 44 Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe pour les 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire total à 3 ans

Paramètre	Borne Basse Impact Budgétaire à 3 ans		Borne Haute Impact Budgétaire à 3 ans	
Prévalence des patients adultes NMOSD AQP4+	██████████	-8,7%	██████████	8,7%
Incidence annuelle des patients adultes NMOSD AQP4+	██████████	-1,3%	██████████	1,3%
Mortalité NMOSD	██████████	0,2%	██████████	-0,2%
Coût annuel de suivi et du handicap associé (patients dans l'état LTD)	██████████	0,1%	██████████	-0,2%
Part annuelle des patients transitant dans l'état LTD (non traités par eculizumab)	██████████	0,1%	██████████	-0,1%
Coût Rituximab	██████████	0,0%	██████████	-0,1%
Coût annuel de prise en charge des poussées de la NMOSD	██████████	0,0%	██████████	-0,1%
Coût annuel de suivi et du handicap associé (patients dans l'état NLTD)	██████████	0,0%	██████████	0,0%
Taux annuel de poussées (patients traités par Rituximab)	██████████	0,0%	██████████	0,0%
Taux annuel de poussées (patients non traités par eculizumab)	██████████	0,0%	██████████	0,0%

Figure 5 Diagramme en tornade pour l'analyse de sensibilité déterministe



5.2.3. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Le laboratoire a réalisé différents scénarios pour renseigner l'incertitude entourant les résultats de l'impact budgétaire.

Analyse 1 – Coût d'acquisition d'eculizumab

L'analyse de référence est basée sur le [REDACTED]. Des analyses avec un PTTC minoré respectivement de 20% (1.a) et 40% (1.b) sont présentées.

Sur les 3 années de l'horizon temporel, la réduction du coût d'acquisition d'eculizumab réduit l'impact budgétaire dans le même ordre de grandeur.

Analyse 2 – Parts de marchés d'eculizumab

En raison de l'incertitude relative aux prises de parts de marché d'eculizumab dans la population prévalente et incidente atteinte de NMOSD AQP4+, trois analyses ont été fournies faisant varier les parts de marché d'eculizumab dans les différentes populations.

Tableau 45 résultats des analyses de sensibilité de l'AIB

Scénario	Impact budgétaire total à 3 ans	Variation par rapport à l'analyse de référence
analyse de référence	[REDACTED]	-
Scénario 2 a : parts de marché de [REDACTED] en années 1, 2 et 3 respectivement (population prévalente et incidente)	[REDACTED]	+ 55%
Scénario 2 b : parts de marché de [REDACTED] en années 1, 2 et 3 respectivement (population prévalentes) et de [REDACTED] % (population incidente)	[REDACTED]	-46%
Scénario 2 c : parts de marché de [REDACTED] (population prévalentes) et de [REDACTED] %, [REDACTED] % et [REDACTED] % (population incidente) en années 1, 2 et 3 respectivement	[REDACTED]	+ 161%
Scénario 2 d : parts de marché de [REDACTED] en années 1, 2 et 3 respectivement (population prévalentes) et de [REDACTED] % (population incidente)	[REDACTED]	+ 58%

Analyse 3 – Coût de prise en charge des EI

Afin de tenir compte de l'incertitude entourant la part des événements indésirables (EI) modélisés et le coût réel de leur prise en charge, une analyse ne prenant pas en considération la prise en charge des EI a été réalisée. Sur les 3 années de l'horizon temporel, l'absence de prise en compte des EI, et de leur coût de prise en charge, est associée à une augmentation de l'impact budgétaire [REDACTED] soit une augmentation de [REDACTED] par rapport à l'analyse de référence.

Analyse 4 – Population prévalente NOMADMUS

En raison de l'incertitude relative à l'exhaustivité des patients atteints de NMOSD AQP4+ recensés dans la cohorte NOMADMUS, permettant de déterminer la taille de la population cible, une analyse faisant l'hypothèse que la cohorte NOMADMUS recense 90% du nombre réel de patients atteints de

NMOSD AQP4+ est réalisée. Sur les 3 années de l'horizon temporel, l'augmentation de 10% de la population cible prévalente atteinte de la forme récurrente de la NMOSD AQP4+ est associée à une augmentation de l'impact budgétaire estimée à [REDACTED] €, soit une augmentation de 10% par rapport à l'analyse de référence.

Analyse 5 – Taux annuel de poussées de NOMADMUS

En raison de l'incertitude relative au taux de poussées chez les patients non traités par eculizumab, le taux annuel de poussées observé dans la cohorte NOMADMUS a été utilisé (0,54). Sur les 3 années de l'horizon temporel, l'analyse 5 est associée à une diminution de l'impact budgétaire estimée à [REDACTED], soit -0,01% par rapport à l'analyse de référence.

Analyse HAS

Analyse de sensibilité déterministe

Le paramètre ayant le plus d'impact sur le résultat dans cette analyse déterministe est la prévalence et l'incidence de cette pathologie.

Analyse en scénarios

Les analyses de sensibilité montrent que les variations de l'impact budgétaire varient de façon linéaire par rapport à taux d'utilisation d'eculizumab.

5.3. Discussion et conclusion

L'impact budgétaire de l'introduction de l'eculizumab chez les patients atteints de NMOSD AQP4+, sur les 3 années de l'horizon temporel, est estimée à [REDACTED] d'euros par le laboratoire. L'introduction d'eculizumab dans la stratégie thérapeutique **multiplierait par 9,88 les dépenses de l'assurance maladie** dans cette pathologie par rapport au scénario sans eculizumab.

Il est important de souligner que l'impact budgétaire présenté par l'industriel simule de faibles parts marché pour l'eculizumab alors que l'industriel affiche une efficacité remarquable. L'industriel estime que l'eculizumab représentera, à 3 ans, [REDACTED] des parts de marché de la population prévalente et [REDACTED] de la population incidente dans la NMOSD.

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports.....	88
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel.....	89

Annexe 1. Documents supports

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2020).

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 21/04/2020) ;
- Rapport technique « SOLIRIS_Rapport_technique_modele_efficienc(CEESP_TY_02) » (version 21/04/2020) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version 21/04/2020)

- Rapport technique « SOLIRIS_Rapport_technique_modele_efficienc_ET » (version actualisée du 04/08/2020) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du DATE) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 20/07/2020

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.
- Documents supports et annexes

Annexe 2. Échange technique 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 et n'a pas sollicité la HAS pour un échange lors du groupe technique.

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques – notamment les points synthétisés dans le tableau ci-dessous – et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

Tableau 46. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Absence de sous population d'analyse	Identification de sous-population d'intérêt (sauf argument contraire)	Q1
Exclusion de rituximab	Explorer la possibilité d'introduire rituximab	Q3
Modélisation simplifiée de l'évolution de la maladie	Approfondir la justification de la simplification et discuter de son impact attendu sur les résultats	Q8
Intégration des coûts du rituximab	Exclusion des coûts du rituximab	Q27
Données issues de PREVENT pour estimer le recours aux traitements de crise	Utiliser les données de vie réelle	Q28
Valorisation des coûts hospitaliers y compris les coûts de structure	Valorisation des coûts hospitaliers hors coûts de structure	Q29

Certaines analyses de sensibilité supplémentaires permettraient d'améliorer l'exploration de l'incertitude, notamment celles qui sont reportées dans le Tableau 2 ci-dessous.

Tableau 47. Exemple d'analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Principales analyses de sensibilité souhaitées	Question
Analyse avec arrêt de traitement à la 1re poussée avec des effets traitement maintenus à 5 ans et à 10 ans	Q37
Analyse avec arrêt de traitement lors du passage à l'état d'invalidité avec un arrêt de l'effet de traitement à définir	Q38
Analyse testant l'hypothèse d'un effet traitement relatif décroissant dans le temps bien que le traitement soit maintenu	Q39
Analyse testant l'impact d'un score d'utilité (hors désutilité temporaire et permanente) décroissant dans le temps.	Q40

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

- 1) Justifier qu'aucune sous-population d'analyse n'ait été définie sur les critères de stratification. Sauf argumentation solide contraire, il est attendu qu'une analyse en sous-groupe soit effectuée sur le critère du maintien ou non du traitement de fond associé à Soliris dans la mesure où son mode de prescription (monothérapie vs association) est incertain en France.
- 2) Comment expliquez-vous le fait qu'il n'y ait aucun patient avec un score EDSS>7 dans la cohorte française qui est considérée comme exhaustive ?

Compareurs

- 3) Il est attendu que vous exploriez la possibilité de réaliser une comparaison indirecte qui permettrait d'intégrer le rituximab dans l'analyse principale, et le cas échéant introduire ce comparateur dans l'analyse principale. En cas d'impossibilité justifiée de faire cette analyse, il est attendu :
 - a. une discussion de l'efficacité et de la tolérance du rituximab versus SOC ;
 - b. une estimation de la part de la population d'analyse qui est non éligible au rituximab.

Explication. L'absence de rituximab comme comparateur n'est pas acceptable considérant les pratiques françaises, d'autant que le rituximab est modélisé dans l'AIB avec des parts de marché qui se maintiennent sur 3 ans.

- 4) Pouvez-vous justifier la différence d'estimation de la proportion de patients traités par rituximab entre l'avis d'expert (80%) et l'étude NOMADMUS (48,36%) ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

- 5) L'analyse de la représentativité doit être approfondie, en particulier sur trois critères.
 - a. Le taux annualisé de poussée est plus faible dans l'essai PREVENT. Ce point doit être discuté en lien avec le choix de retenir l'évaluation du comité plutôt que de l'instigateur.
 - b. La répartition du score EDSS au diagnostic, si elle est disponible dans la cohorte (Quelle est la proportion de patients diagnostiqués avec un score non inclus dans PREVENT ?).
 - c. Les données sur la symptomatologie des poussées, qui ne semblent pas de nature comparable.
- 6) Pourquoi avoir comparé, dans le tableau 11, le taux annuel de poussées du bras SOC à la fin de l'étude PREVENT (0,35) et non pas celui de l'ensemble des patients avant l'inclusion dans l'étude de 1,99 du tableau 7 ? Peut-on expliquer la différence observée du taux annualisé de poussée du bras SOC avant le début de l'étude et à la fin de l'étude ?
- 7) Comment expliquez-vous la différence d'effectif total de la cohorte NOMADMUS dans le tableau 11 et le tableau 12 ?

Choix et structure du modèle

- 8) Il est attendu que vous exploriez la possibilité de réaliser un modèle qui permettrait de simuler la progression de la maladie en matière d'EDSS, et le cas échéant de présenter cette analyse en analyse principale ou en analyse de scénario (incluant l'exploration de l'incertitude). En cas d'impossibilité justifiée de faire cette analyse, il est attendu une justification plus approfondie de la structure retenue, ainsi qu'une discussion permettant d'explorer l'impact de ce choix sur le gain attendu sur l'évolution des patients.
 - a. Quels sont les arguments bibliographiques, physiopathologiques, qui ont permis de définir les états de santé LTD et NLTD ?

- b. Sachant que le score EDSS et la cécité visuelle fonctionnelle sont des paramètres étudiés dans l'étude PREVENT, était-il possible de calculer les probabilités de transitions à partir des données issues de l'étude PREVENT et, ainsi, de ne pas recourir à une estimation de la probabilité de transition se basant sur différentes sources externes ?
- c. Discuter de la magnitude de l'efficacité du traitement selon qu'elle est mesurée sur le nombre de poussées (critère proxy utilisé dans la structure du modèle simplifié) ou sur la variation du score EDSS qui aurait été utilisé dans le modèle standard (cf. page 49 du dossier NIT).

Explication : La structure du modèle proposée ne permet pas de capturer les coûts et les résultats de santé de manière aussi précise que les modèles basés sur des états de santé par score EDSS. L'arbitrage n'est pas suffisamment développé entre le modèle standard, qui aurait permis de fonder l'évaluation sur les données de l'essai en matière d'efficacité et de qualité de vie, et le modèle simplifié, qui repose sur des données issues de sources externes et dont la robustesse n'est pas démontrée pour l'efficacité et sur des scores d'utilités moyens.

9) Modélisation des événements indésirables.

- a. Justifier la restriction de l'analyse aux seuls EIG, pourquoi ne pas avoir modélisé les EI de grade 3 ou 4 ?
- b. Présenter le tableau de tous les EIG liés au traitement dans les deux bras en identifiant les événements liés à la progression de la maladie. Compte tenu du faible nombre de patients et du faible risque d'EIG, il est attendu que l'ensemble des EIG lié au traitement soit pris en compte (après exclusion des événements liés à la progression de la pathologie).

Explication. La sélection des EIG > 2% ne permet de modéliser que 42,4% des EIG de l'essai clinique.

- c. Quels sont les arguments qui permettent d'expliquer qu'il y a moins de patients ayant des EIG dans le bras intervention que dans le bras placebo sachant que les événements qui sont liés à la progression de la pathologie sont exclus ?
- d. Pouvez-vous justifier que les désutilités liées aux effets indésirables sont captées par les questionnaires de qualité de vie compte tenu des fréquences de recueil des données d'utilité.
- e. Pouvez-vous vérifier les proportions indiquées dans le tableau 17 pour le bras Soliris ? ($2/96 = 2,1\%$ et non $1,2\%$).
- f. Pouvez-vous expliquer les différences entre le tableau 17 et le tableau 2 ?

Explication : Le tableau 2 indique que 9,4% des patients ont rapporté un EIG lié au traitement sous eculizumab (n=9) et 19,1% sous placebo (n=9). Le tableau 17 rapporte respectivement 7 et 12 patients. Dans l'étude d'extension, 14,3% des patients ont rapportés un EIG lié au traitement.

10) Modélisation des arrêts de traitement.

- a. Pouvez-vous préciser et justifier les hypothèses de durée de traitement retenues pour tous les traitements ? Et plus particulièrement pour SOLIRIS qui semble administré vie entière alors que des arrêts de traitement ont été observés dans l'essai. Est-il attendu en vie réelle que les patients ayant progressé vers un score EDSS élevé continuent de recevoir le traitement par Soliris ?
- b. Il ne semble pas y avoir d'arrêt des traitements concomitants alors qu'il est précisé dans l'AIB que 40% des patients ont réduit ou arrêté le traitement de fond concomitant.

Gestion de la dimension temporelle

- 11) Justifier les hypothèses de stabilité dans le temps du taux annuel de poussées, du risque d'invalidité à la suite d'une poussée, de l'effet traitement, du risque de décès après une crise.
- 12) Il est attendu que l'hypothèse de proportionnalité des risques de poussée entre les deux bras soit testée sur la période de l'essai.
- 13) Justifier l'hypothèse d'un risque d'EIG constant dans le temps (pas de toxicité de long terme). Dans l'étude d'extension, 14,3% des patients ont rapportés un EIG lié au traitement contre 9% dans l'essai PREVENT.

Données d'efficacité – probabilités de transition

- 14) Quelle est la différence entre ITT et FAS, et pourquoi avoir travaillé sur la population FAS ? Pouvez-vous justifier l'utilisation de l'ensemble des données FAS pour estimer la probabilité de poussée appliquée dans les deux états de santé plutôt qu'une in probabilité spécifique à chaque état. Le cas échéant, une analyse de sensibilité devra être proposée sur cette hypothèse.
- 15) Veuillez clarifier la méthode retenue pour simuler l'évolution de la cohorte, qui semble reposer à la fois sur une extrapolation des données de l'essai à partir d'un ajustement par une fonction exponentielle et également sur l'application d'un effet traitement.
 - a. Il est indiqué une valeur de 3,131 pour l'effet traitement sur la réduction des poussées. A quoi correspond cette valeur ? Comment est-elle estimée et comment est-elle intégrée dans le modèle ?
 - b. Préciser le calcul des probabilités de transition entre NLTD et LTD (6,3% et 0,3%) à partir de l'ajustement des données sur la survenue d'une poussée et des 17,5% de poussées invalidantes ?
- 16) Comment a été défini le nombre maximal de poussées sur la durée de simulation ? Dispose-t-on de données en vie réelle permettant d'approximer le nombre de crises vécues au cours de la pathologie (moyenne, min, max) ?
- 17) Il semble y avoir une incohérence entre les proportions à 20 ans de patients ayant au moins une poussée, présentées dans le rapport technique (26% vs 84%) et les proportions de patients sans poussées rapportées comme outcome dans le fichier excel (62% vs 0,0%) – onglet clinical results.
- 18) Il est indiqué un taux annuel de poussée de 0,58 et 0,025 dans l'étude d'efficacité et de 0,54 et 0,03 dans l'AIB. Merci de corriger ou de justifier ces différences.
- 19) Une analyse de l'étude de Seok 2016 est attendue avec un positionnement clair sur le niveau d'incertitude du taux qui en est issu (17,5%).
- 20) Afin de vérifier la transposabilité des résultats de l'étude Seok 2016 à la population d'analyse, pouvez-vous comparer la probabilité de poussée de l'étude Seok avec celle du bras SOC de l'étude PREVENT ?
- 21) Expliquer comment les deux taux de décès général et spécifique sont intégrés dans le modèle pour chacun des deux états sans et avec invalidité.
- 22) Il est attendu une présentation synthétique des deux études présentant un taux de mortalité spécifique avec une analyse critique permettant de conclure sur la robustesse des approches et la crédibilité des taux (0,68% et 0,92%).

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

- 23) Considérant l'impact énorme de la prise en compte de l'amélioration de la qualité de vie sur l'évaluation de l'efficacité, il est attendu un argumentaire documenté et étayé par des données sur :

- a. l'impact (observé à court terme et attendu à long terme) du produit sur la qualité de vie des patients ;
 - b. la robustesse des estimations pour intégrer cet impact, avec une prise en position claire sur ce qui peut être considéré comme un impact démontré et ce qui reste exploratoire et très incertain.
- 24) Il est indiqué que « Le rapport détaillé de valorisation et de modélisation des utilités est annexé au dossier (Annexe 3) ». L'annexe 3 ne contient qu'un fichier excel avec les résultats de la régression. Il est attendu une présentation détaillée de la méthodologie appliquée pour estimer les utilités.
- 25) Comment est appliquée la désutilité permanente associée à une crise dans un modèle de Markov, par définition sans mémoire ?
- 26) Justifier qu'aucune désutilité n'est appliquée à l'administration du Soliris ?
- 27) Pouvez-vous expliquer l'incohérence apparente entre « Une dernière mesure était effectuée 6 semaines après la survenue d'une poussée » (p.56) et « La mesure de la qualité de vie suivant la survenue d'une poussée était limitée aux 30 jours suivant la poussée » (p.57) et « (mesures à 50 jours) » (p.57) ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COÛTS

- 28) La prise en compte des coûts de rituximab (seul produit du SOC sur la liste en sus) dans l'analyse principale alors que l'essai l'exclu n'est pas acceptable. Il est attendu que ce comparateur soit exclu de l'évaluation des coûts et que l'impact de son inclusion fasse l'objet d'une analyse de sensibilité. Le coût du rituximab ne peut être pris en compte que dans le cadre d'une analyse qui l'intégrerait comme comparateur, analyse soutenue par des données d'efficacité.
- 29) Il convient de changer le taux au recours aux interventions de prise en charge d'une poussée avec les données de la pratique courante pour calculer le coût d'une crise.

Explication : Le traitement des poussées par plasmaphérèse est très peu utilisé en pratique courante (2,1%) contrairement à ce qui est décrit dans l'essai PREVENT (46,9 %).

- 30) La valorisation des séjours hospitaliers doit être entendue en coûts complets hors coûts de structure.
- 31) Il est attendu des précisions sur la manière dont ont été utilisées les données disponibles dans l'étude de Lebrun (2017) pour estimer les coûts de suivi et de handicap.

Explication : le tableau 4 de l'article n'est pas détaillé par degré EDSS. Par soucis de clarté, merci d'indiquer précisément les lignes de coûts valorisées dans l'étude qui ont été retenues pour estimer les coûts de soins ambulatoires, les coûts d'investissement et de matériel, les soins hospitaliers.

- 32) Justifier davantage votre approche valorisant les coûts du handicap par la différence des coûts hospitaliers entre EDSS<6 et EDSS>5 et non par les coûts de community services. Une analyse de sensibilité est attendue avec une approche différente.

Explication : si cette différence reflète une structure des séjours davantage dans les niveaux de sévérité supérieure, cela conduirait à surestimer les coûts de suivi et du handicap.

VALIDATION

- 33) Il est attendu une validation des simulations, notamment concernant l'hypothèse d'un risque constant de poussée, la répartition des patients entre les deux états et le maintien de l'effet traitement dans le temps.

- a. à partir des données de l'étude PREVENT et de son extension pour eculizumab
 - b. à partir des données de l'étude PREVENT pour SOC
- 34) Il est indispensable que le résultat simulé à 20 ans, avec seulement 26% de patients sous Soliris qui ont eu au moins une poussée, soit discuté au regard de la progression naturelle de la maladie ou étayé par des données ou dire d'expert.
- 35) Il est attendu que le taux de décès moyen simulé soit validé par les données que vous citez dans le rapport technique indiquant un taux de mortalité compris entre 7% et 13%.
- 36) Il est attendu une discussion des scores d'utilité au regard des scores observés dans l'étude de Lebrun (2017).
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

- 37) Dans l'analyse de sensibilité proposée sur l'arrêt de l'effet traitement, comment justifiez-vous que l'effet traitement puisse se poursuivre jusqu'à 15 ans après qu'il ait été arrêté après une poussée (durée médiane de 89 semaines) ? Deux autres analyses de sensibilité sont attendues avec un effet traitement limité à 5 et à 10 ans.
- 38) Une analyse de sensibilité est attendue avec un arrêt de traitement lors du passage à l'état d'invalidité avec un arrêt de l'effet de traitement à définir.
- 39) Une analyse de sensibilité est attendue testant l'hypothèse d'un effet traitement relatif décroissant dans le temps bien que le traitement soit maintenu. Il est attendu une discussion sur la possibilité ou non d'un essoufflement de l'effet traitement dans le temps.
- 40) Une analyse de sensibilité est attendue testant l'impact d'un score d'utilité (hors désutilité temporaire et permanente) décroissant dans le temps.
- 41) Analyse de sensibilité probabiliste. Indiquer le RDCR correspondant à une probabilité de 80% d'être efficient pour SOLIRIS.
- 42) Merci d'estimer la fonction linéaire entre le RDCR et le prix ($RDCR = a \text{ prix} + b$).
- 43) Quel est le taux annuel de poussées correspondant à l'analyse de sensibilité réalisée à partir des caractéristiques SOC de la cohorte NOMADMUS ?
-

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficience, toute modification de l'analyse d'efficience entraîne une modification de l'AIB.

- 1) Pouvez-vous développer davantage le rationnel des hypothèses de pénétration, qui semblent faibles compte tenu de vos arguments sur l'efficacité du produit et sur la tolérance. Des analyses de sensibilité sont attendues avec des hypothèses de parts de marché plus importantes pour SOLIRIS.
- 2) Justifier que le taux annuel de poussées sous rituximab est supposé identique au taux annuel de poussées sous SOC. Une analyse de sensibilité est attendue pour tester l'hypothèse d'une efficacité supérieure de rituximab.
- 3) Il semble que seule la mortalité spécifique soit appliquée ; pouvez-vous confirmer et justifier ce choix ?
- 4) Il est attendu des analyses de sensibilité sur chaque variable de la feuille paramètre et sur les coûts.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 Comparaison des scores EDSS entre l'étude PREVENT et la cohorte NOMADMUS (source : HAS).....	31
Figure 2. Structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel).....	33
Figure 3 Résultats des 1 000 ASP réalisées pour l'analyse de référence	66
Figure 4 Courbe d'acceptabilité pour l'analyse de référence.....	67
Figure 5 Diagramme en tornade pour l'analyse de sensibilité déterministe.....	84

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience.....	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire.....	8
Tableau 3. Contexte administratif	10
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours.....	11
Tableau 6. Choix structurants de l'analyse de référence.....	23
Tableau 7. Caractéristiques des patients de l'étude PREVENT et de la cohorte NOMADMUS.....	26
Tableau 8 Tableau : Caractéristiques cliniques et démographiques des patients de la cohorte NOMADMUS comparées à celles des patients de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301).....	29
Tableau 9. Traitement de crise et de fond des patients atteints de NMOSD AQP4+ de la cohorte NOMADMUS comparés à ceux des patients de l'étude PREVENT à l'inclusion (source : rapport technique de l'industriel)	31
Tableau 10. Synthèse de l'essai PREVENT.....	37
Tableau 11 : Comparaison des études de Kitley & al. 2012 et de Mealy & al. 2018.....	38
Tableau 12. Estimations du délai avant la première poussée – Kaplan Meier – Comité d'adjudication – Population FAS	41
Tableau 13. Modèle d'ajustement paramétrique de la fonction exponentielle aux résultats de l'étude PREVENT – (poussées validées par le comité d'adjudication dans la population en intention de traiter (FAS)).....	42
Tableau 14 Probabilités de transition entre les états NLTD et LTD dans les bras eculizumab et contrôle.....	42
Tableau 15. Evènements indésirables sévères modélisés, nombre et part de patients relevés pendant la période de suivi de l'étude PREVENT (ECU-NMO-301).....	44
Tableau 16 Coefficients d'utilité et désutilités déterminés par le modèle de régression à effets mixtes – analyse principale PREVENT (ECU-NMO-301).....	46

Tableau 17 Analyse croisée des utilités selon les scores EDSS des patients NMOSD et calcul du coefficient de désutilité associé au passage de l'état NLTD à l'état LTD – Analyse croisée EDSS/Utilité France – PREVENT (ECU-NMO-301)	47
Tableau 18 Utilités selon le score EDSS de patients atteints de SEP-RR (Hawton & al, 2016) et inclus dans l'étude PREVENT (valorisation RU)	47
Tableau 19 Comparaison des utilités par score d'EDSS mesurés dans PREVENT et chez des patients atteints de SEP (étude Lebrun-Frenay & al. 2017)	48
Tableau 20 Posologies et durées des traitements associées aux différents stratégies thérapeutiques	51
Tableau 21 Coût d'acquisition des spécialités pharmaceutiques délivrées en ville	52
Tableau 22 Coût d'acquisition des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste en sus	52
Tableau 23 Synthèse des coûts d'acquisition de l'eculizumab et du bras comparateur SOC par cycle de modélisation	52
Tableau 24 Coûts d'administration des traitements administrés à l'hôpital	53
Tableau 25 Estimation du coût par cycle des traitements de fond	53
Tableau 26 Coût et fréquence de la vaccination anti-méningococcique des patients traités par SOLIRIS® (eculizumab)	54
Tableau 27 Coût du suivi de la pathologie et de la prise en charge du handicap	54
Tableau 28 Estimation du coût moyen de prise en charge d'une poussée de la NMOSD (en €2019)	55
Tableau 29 Coût des évènements indésirables valorisés via ENC ₂₀₁₇ + Transport sanitaire (Cour des Comptes 2016)	55
Tableau 30 Résultats actualisés de l'analyse coûts-résultats (analyse de référence)	59
Tableau 31 Résultats de coûts désagrégés par patient, actualisés, analyse de référence	60
Tableau 32 : Résultats de santé désagrégés par patient, actualisés, analyse de référence	60
Tableau 33 Résultats différentiels pour les analyses de l'incertitude liée aux choix structurants	60
Tableau 34 Résultats coût-efficacité dans l'analyse exploratoire incluant rituximab séparément du traitement standard	62
Tableau 35 Résultats différentiels pour les analyses de l'incertitude liée aux choix de modélisation	62
Tableau 36 Résultats associés à la variabilité des 15 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR d'eculizumab vs. le traitement standard dans l'ASD de l'analyse de référence	65
Tableau 37 Comparateurs inclus dans l'analyse	70
Tableau 38 Parts de marché des traitements comparateurs dans le scénario SANS eculizumab	72
Tableau 39 Parts de marché des traitements comparateurs dans le scénario AVEC eculizumab	72
Tableau 39 nombre de patients traités par traitement selon le scénario	75
Tableau 40 Résultats par poste de coûts et par année, pour le scénario « SANS eculizumab » chez les patients atteints de NMOSD AQP4+ (analyse de référence)	75

Tableau 41 Résultats par poste de coûts et par année, pour le scénario « AVEC eculizumab » chez les patients atteints de NMOSD AQP4+ (analyse de référence).....	78
Tableau 42 Résultats de l'impact budgétaire (analyse de référence)	81
Tableau 43 Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe pour les 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'impact budgétaire total à 3 ans	84
Tableau 44 résultats des analyses de sensibilité de l'AIB	85
Tableau 45. Principaux éléments d'attention.....	89
Tableau 46. Exemple d'analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive).....	89

Références bibliographiques

Collongues N, Marignier R, Zephir H, Papeix C, Blanc F, Rittleng C, et al. Neuromyelitis optica in France: A multicenter study of 125 patients. *Neurology*. 2010;74:736–42.

Haute Autorité de Santé. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS, juillet 2020.

Hawton A, Green C. Health Utilities for Multiple Sclerosis. *Value Health*. 2016;19:460–8.

Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain J Neurol*. 2012;135:1834–49.

Lebrun-Frenay C, Kobelt G, Berg J, Capsa D, Gannedahl M, The European Multiple Sclerosis Platform. New insights into the burden and costs of multiple sclerosis in Europe: Results for France. *Mult Scler J*. 2017;23:65–77.

Mealy MA, Kessler RA, Rimler Z, Reid A, Totonis L, Cutter G, et al. Mortality in neuromyelitis optica is strongly associated with African ancestry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation*. 2018;5:e468.

Sellner J, Boggild M, Clanet M, Hintzen RQ, Illes Z, Montalban X, et al. EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol*. 2010;17:1019–32.

Seok JM, Cho EB, Lee HL, Cho H-J, Min J-H, Lee KH, et al. Clinical characteristics of disabling attacks at onset in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci*. 2016;368:209–13.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIB	Analyse d'impact budgétaire
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AQP4	Anticorps anti-aquaporine 4
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
AVG	Année de vie gagnée
AZA	Azathioprine
CEESP	Commission évaluation économique et santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
EDSS	Expanded Disability Status Scale
EI	Evènement indésirable
EIS	Evènements indésirables sévères
FAS	Population en intention de traiter (full set analysis)
GHS	Groupe homogène de séjours
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HAS	Hospitalisation à domicile
HPN	Hémoglobinurie paroxystique nocturne
HR	Hazard-ratio
HT	Hors taxes
LTD	Invalidité à long terme (long-term disability)
MMF	mycophénolate mofetil
MT	Myélite transverse
NA	Non applicable
NLTD	Sans invalidité à long terme (no long-term disability)
NMOSD	Maladie du spectre de la neuromyérite optique
NO	Névrite optique
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	Année de vie pondérée par la qualité (quality-adjusted life year)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEP	Sclérose en plaques

SHU	Syndrome hémolytique et urémique
SMR	Service médical rendu
SOC	Traitement standard (standard of care)

Retrouvez tous nos travaux sur

www.has-sante.fr

