



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

VYNDAQEL (tafamidis)

Amylose cardiaque à transthyré-
tine (ATTR-CM)

Validé par la CEESP le 17 novembre 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
1.1.1.1. Informations générales	4
1.1.1.2. Revendications de l'industriel	4
1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir	4
1.1.1.4. Contribution d'association(s) de patients ou d'usagers	5
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	5
1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique	6
1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
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	21
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	23
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	24
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	24
4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience	24
4.1.2. Choix structurant	24
4.1.3. Modélisation	28
4.1.3.1. Population simulée	28
4.1.3.2. Structure du modèle	31
4.1.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle	35
4.1.3.4. Estimation des proportions de patients par état et par cycle	38
4.1.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	51
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	56
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	58

4.1.5.1.	Coûts pris en compte	58
4.1.5.2.	Mesure, valorisation et calcul des coûts	58
4.1.6.	Validation	64
4.2.	Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	67
4.2.1.	Résultats dans l'analyse de référence	67
4.2.1.1.	Résultats de l'étude d'efficience	67
4.2.1.2.	Résultats de l'étude de coût	68
4.2.1.3.	Résultats de l'étude des résultats de santé	69
4.2.2.	Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	70
4.2.2.1.	Analyse de l'incertitude liée aux choix structurant	70
4.2.2.2.	Incertainitude liée aux choix de modélisation	70
4.2.2.3.	Analyse de l'incertitude liée aux paramètres	71
4.3.	Conclusion et discussion	74
4.3.1.	Discussion et conclusion de l'industriel	74
4.3.2.	Discussion et conclusion de la HAS	75
5.	Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	79
5.1.	Présentation et analyse critique de la méthodologie	79
5.1.1.	Objectif de l'analyse proposée	79
5.1.2.	Choix structurant de l'analyse d'impact budgétaire	79
5.1.3.	Méthode et hypothèses	82
5.2.	Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	87
5.2.1.	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	87
5.2.2.	Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	89
5.3.	Discussion et conclusion	90
	Table des annexes	91
	Table des illustrations et des tableaux	102

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

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 – novembre 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 Pfizer, soutient une demande d'inscription de VYNDAQEL (tafamidis) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et 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 le traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CM) chez des patients adultes atteints de cardiomyopathie de type sauvage ou héréditaire. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 17/02/2020 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible entre 2 500 et 7 500 patients par an.

Une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans le traitement de l'ATTR-CM chez les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III a été établie le 28/11/2018 (pour une durée de 3 ans) ; l'arrêté de prise en charge a été publié le 3 septembre 2019 au Journal Officiel pour une prise en charge débutant le 04/09/2019.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu majeure (ASMR I) ;
- un RDCR de 231 568 €/QALY versus le placebo au prix de [REDACTED] € TTC par an ([REDACTED] € TTC par jour) retenu dans la modélisation ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur trois ans au prix de [REDACTED] € TTC par an ([REDACTED] € TTC par jour) retenu dans la modélisation ;
- Un impact sur les conditions de prise en charge des malades du fait d'une diminution du nombre des hospitalisations pour cause cardiovasculaire. Les éléments du dossier ne permettent pas de documenter cet impact.

Au prix retenu dans la modélisation, le chiffre d'affaires prévisionnel de VYNDAQEL (tafamidis) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

Aucune étude susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication dans les prochaines années n'a été déclarée par l'industriel.

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 contre l'Amylose (AFCA) a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant l'impact important de la maladie sur la qualité de vie des patients, avec une altération de l'état physique liée aux symptômes de la maladie, mais aussi une altération de l'état psychologique (anxiété, dépression) du fait de l'errance diagnostique, d'un diagnostic difficile à vivre et d'un contexte assez sombre. Par ailleurs, le rôle primordial des aidants est souligné (50% des patients ont besoin d'un aidant, qui est souvent le conjoint), avec un impact sur leur vie personnelle et professionnelle. L'AFCA met également en avant l'impact de l'arrivée du tafamidis sur les parcours des patients et sur l'amélioration du suivi proposé par les médecins, face à une absence de thérapeutique jusque-là, avec un diagnostic posé plus rapidement, une très bonne observance et un bon profil de tolérance.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficience du tafamidis chez des patients présentant une amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CM) de type sauvage ou héréditaire, comparativement à la prise en charge actuelle reposant sur le soulagement des symptômes de l'insuffisance cardiaque.

Compte tenu de la population d'analyse retenue, l'objectif de l'analyse est restreint aux patients adultes de moins de 90 ans et diagnostiqués dans des classes NYHA I, II ou III. L'efficience du tafamidis chez des patients diagnostiqués à un stade NYHA IV ou de plus de 90 ans n'est pas évaluée. La part que représente cette population n'est pas connue avec précision. Selon les données en vie réelle, la part des patients de plus de 90 ans pourrait atteindre 8,5%.

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 est acceptable, bien qu'elle soulève 3 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- une hypothèse forte d'indépendance entre la mortalité et l'évolution de la sévérité de la pathologie au sein des classes NYHA ;
- des éléments insuffisants pour évaluer la conformité méthodologique des choix effectués concernant la mesure et la valorisation des séjours hospitaliers ;
- une absence d'analyse de sensibilité sur l'hypothèse forte de maintien de l'effet relatif du tafamidis dans le temps sur la survie globale et l'évolution de la sévérité de la pathologie.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Sous les hypothèses et choix retenus par l'industriel, le RDCR du tafamidis est estimé par l'industriel à 231 568 €/QALY versus la prise en charge actuelle (prix de ████████ € TTC par an, horizon temporel de 10 ans) dans la population d'analyse.

L'incertitude générée par la valeur des paramètres testés en analyse de sensibilité est faible : pour atteindre un degré de confiance de 80% que le tafamidis soit efficient, la collectivité doit être disposée à payer environ 245 000 €/QALY (+6%).

Parmi les paramètres testés, la principale source d'incertitude est associée à **l'estimation des scores d'utilité** : une diminution de 15% du score d'utilité associé à la classe NYHA II du bras tafamidis augmente de 25% le RDCR (288 722 €/QALY). L'impact associé à cette classe de sévérité est important du fait d'un temps passé dans cet état plus long que dans les autres classes de sévérité. Bien qu'il ne

soit pas certain que toute l'incertitude ait été captée et quantifiée au travers des analyses paramétriques réalisées par l'industriel (bornes de variation arbitraires), des changements de score d'utilité dans la classe NYHA IV montrent un impact très limité (analyses SEESP). En outre, l'industriel a proposé une analyse appliquant la même utilité au tafamidis et à la prise en charge actuelle à tous les stades NYHA. Cette analyse est la plus défavorable au produit évalué et augmente le RDCR de 15%.

Compte tenu de deux hypothèses fortes sur la modélisation et les données d'efficacité, le RDCR de 231 568 €/QALY est probablement sous-estimé et l'analyse de l'incertitude ne reflète que partiellement cette sous-estimation :

- **l'hypothèse d'indépendance entre la mortalité et la sévérité de la pathologie** a un impact sur les résultats difficilement quantifiable : les deux critères d'efficacité varient de façon indépendante, alors qu'un effet cumulatif des deux critères est attendu avec un impact plus important sur les résultats. L'analyse en sous-population chez les patients diagnostiqués au stade NYHA III donne une information sur le niveau de RDCR dans une population plus sévère, pour laquelle la mortalité et l'évolution de la maladie sont observées ; chez ces patients : le RDCR augmente de 83% (424 178 €/QALY).
- **l'hypothèse d'un maintien de l'effet relatif du tafamidis** sur l'évolution de la sévérité de la maladie et sur la survie globale dans le temps a un impact sur les résultats qui n'est pas mesuré par l'industriel. Une matrice de probabilités de transition dans les classes NYHA moins favorable au tafamidis au-delà de 30 mois augmente le RDCR de 30% (301 645 €/QALY), soulignant le poids de ce paramètre dans l'évaluation et l'importance de tester des scénarios alternatifs de décroissance de l'effet relatif. Aucune analyse ne permet en revanche de borner l'incertitude autour de cette hypothèse sur la survie globale.

Enfin, les résultats du modèle d'efficience montrent une augmentation des coûts d'hospitalisations avec le tafamidis par rapport à la prise en charge actuelle du fait d'une durée de vie plus élevée. Ce constat interroge l'impact sur les conditions de prise en charge revendiqué par l'industriel qui n'a pas été documenté.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du tafamidis est acceptable, bien qu'elle soulève des réserves importantes. Les modèles d'efficience et d'impact budgétaire étant les mêmes, les réserves mentionnées pour l'évaluation de l'efficience s'appliquent à l'analyse d'impact budgétaire (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix revendiqué pour le tafamidis, et sous les hypothèses de parts de marché de l'industriel, l'impact budgétaire associé à l'introduction du tafamidis chez les patients atteints d'ATTR-CM de moins de 90 ans et diagnostiqués à un stade NYHA I, II ou III est estimé à [REDACTED] **d'euros sur 3 ans**. Cet impact budgétaire correspond à [REDACTED] patients cumulés sur 3 ans, soit entre [REDACTED] et [REDACTED] patients traités chaque année par le tafamidis. Cet impact budgétaire représente une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de +1 391% dans l'indication par rapport à une stratégie sans le tafamidis.

Le poste de coût le plus impacté est celui associé au coût de traitement avec une augmentation nette de près [REDACTED] **d'euros sur 3 ans**. Dans la stratégie avec le tafamidis, les coûts de traitement proviennent uniquement de l'acquisition du produit et représentent 94% des coûts totaux de prise en

charge de cette stratégie. Une baisse de 17% du prix du tafamidis, simulée par l'industriel, entraîne une réduction de l'impact budgétaire du même ordre, soit un impact budgétaire de près de [REDACTED] d'euros sur les dépenses de l'assurance maladie sur 3 ans.

L'introduction du tafamidis génère des économies sur certains postes, notamment sur la fin de vie et les hospitalisations pour cause cardiovasculaire avec des diminutions respectives de 4,3 millions d'euros et 2,5 millions d'euros, en raison d'un nombre inférieur de décès et d'hospitalisations sur 3 ans. Cependant, ces économies sont loin de compenser les surcoûts associés à l'acquisition du tafamidis. Il est à noter que sur un horizon temporel plus long, l'introduction du tafamidis entraîne des surcoûts liés à des hospitalisations qui ne sont pas prises en compte sur un horizon à 3 ans.

Enfin, l'AMM n'excluant pas les patients diagnostiqués au stade NYHA IV, il est probable que la population cible et la population traitée par le tafamidis soit supérieure. Dans ce cas, l'impact budgétaire supporté par l'assurance maladie sera supérieur à [REDACTED] d'euros sur 3 ans.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- le RDCR du tafamidis chez les patients atteints d'ATTR-CM est estimé à 231 568 €/QALY versus la prise en charge actuelle, au prix revendiqué. Ce niveau de RDCR élevé est probablement sous-estimé, notamment si les profils des patients réellement traités en France sont plus sévères que ce qui est observé dans l'essai ATTR-ACT (fourchette haute +83%, 424 178 €/QALY) ou si l'effet relatif du tafamidis sur l'évolution de la maladie dans le temps est estimé de manière moins favorable au tafamidis (+30%, 301 645 €/QALY).
- l'impact budgétaire associé à l'introduction du tafamidis s'élève à [REDACTED] d'euros sur 3 ans, soit une augmentation des dépenses de l'assurance maladie dans l'indication de + 1 391%, pour une population cible de 16 839 patients cumulés sur 3 ans. Cet impact budgétaire sera supérieur à [REDACTED] d'euros sur 3 ans si les patients diagnostiqués en classe NYHA IV sont traités par le tafamidis, sachant que l'AMM ne les exclut pas.
- l'amélioration de la prise en charge et de la qualité de vie des patients traités par le tafamidis est appréciée, notamment dans un contexte d'errance diagnostique et d'absence de thérapeutique rapportés par l'AFCA. Cependant, la CEESP alerte sur le fait que, **au prix proposé par l'industriel**, le RDCR et l'impact budgétaire à 3 ans, porté exclusivement par les coûts d'acquisition du tafamidis [REDACTED] d'euros sur 3 ans), sont très élevés. La CEESP interroge leur compatibilité avec une allocation optimale des ressources collectives.

1.1.5. Données complémentaires

Dans la perspective d'évaluations futures, il serait souhaitable que certaines hypothèses et choix de modélisation soient testés et confortés afin de pouvoir en mesurer l'impact sur les résultats d'efficience. Il s'agit notamment de préciser, à partir de données en vie réelle déjà disponibles :

- la relation entre la mortalité et la sévérité de la maladie définie par la classification NYHA, à partir d'une recherche des études disponibles dans la littérature ;
- la robustesse de la classification NYHA reconstruite à partir de proxy dans le cadre de l'étude ePACT ;
- la validité de l'hypothèse d'un maintien de l'effet du tafamidis dans le temps sur la survie globale et l'évolution de la sévérité de la maladie à partir des données de l'étude ePACT ;
- l'impact de la stratégie avec le tafamidis sur les hospitalisations pour cause cardiovasculaire.

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'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Hypothèse forte d'indépendance entre la mortalité et l'évolution de la sévérité de la pathologie au sein des classes NYHA, limitant l'apport de l'analyse de l'incertitude autour des paramètres d'efficacité ou de la simulation d'une cohorte avec un profil différent de sévérité.		+	
Absence de présentation des données observées dans l'essai ATTR-ACT sur les hospitalisations (nombre par patient, nombre par classe NYHA, évolution dans le temps) et du nombre d'hospitalisations modélisées (alors que l'industriel revendique un impact sur la prise en charge lié à la diminution des hospitalisations)	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Manque de robustesse dans la méthode d'estimation des scores d'utilité, notamment pour la classe NYHA IV dont l'estimation se fonde sur un faible nombre de questionnaires, conduisant à une différence de score d'utilité entre le tafamidis et le placebo nettement plus importante que dans les autres classes et en contradiction avec les probabilités d'hospitalisation.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Les éléments fournis concernant la mesure et la valorisation des séjours hospitaliers ne permettent pas d'évaluer la conformité méthodologique des choix effectués.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
Absence d'analyse de sensibilité sur l'hypothèse forte de maintien de l'effet traitement dans le temps (survie globale et évolution de la sévérité de la pathologie).		+	
Analyse de l'incertitude autour de l'estimation des scores d'utilité incomplète : – absence de discussion des bornes de variation choisies ; – absence de certaines analyses de sensibilité testant des choix différents pour estimer les scores d'utilité dans la classe NYHA IV, ou prenant en compte un autre jeu de données externes.	-		

Tableau 2 : synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Horizon temporel de 3 ans considéré trop court, ne permettant pas de prendre en compte l'évolution des coûts et leur conséquences sur l'impact budgétaire (notamment pour les hospitalisations pour causes cardiovasculaires).	-		
Modèle très simpliste prenant en compte des coûts moyens annuels par poste, empêchant toute discussion sur l'évolution des coûts chaque année.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Les éléments fournis concernant la mesure et la valorisation des séjours hospitaliers ne permettent pas de juger de la conformité méthodologique des choix effectués.		+	
Le modèle Excel et les résultats présentés dans les réponses à l'échange technique n'ont pas été mis à jour suite à l'échange technique car ils ne prennent pas en compte les coûts associés à la fin de vie, et ne sont pas en cohérence avec le rapport technique.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	VINDAQEL 61mg (tafamidis) en 1 prise journalière. Formulation en capsule molle, bioéquivalente à la dose de 80mg de tafamidis méglumine (4 capsules de 20mg par jour).
Laboratoire	Pfizer
Domaine thérapeutique	Système nerveux
Motif de l'examen	Extension d'indication
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisé en date du 17/02/2020, pour la présentation VYNDALCEL 61 mg capsule molle (acide libre de tafamidis). VYNDALCEL est indiqué dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).
Indication demandée au remboursement	Idem AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	ASMR I
Statut particulier	Médicament orphelin, 19/12/2019
ATU ou RTU	RTU établie le 28/11/2018 et prise en charge débutée le 04/09/2019, portant sur la présentation VYNDALCEL 20 mg. Indication RTU : Traitement de l'amylose cardiaque à transthyrétine de forme héréditaire ou sénile, chez les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque restrictive de classe NYHA I, II ou III
Prix de spécialité bénéficiant d'une RTU	VYNDALCEL 20 mg (tafamidis) : 138,750 € HT par UCD (J.O. n°0204 du 03/09/2019)
Prix publié dans une autre indication	VYNDALCEL 20 mg (tafamidis), bte de 30 : 4 162,50 € HT – 4 393,52 € TTC (J.O. du 17/09/2020)
Population cible	Population cible : entre 2 500 et 7 500 patients par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € HT par an (██████████ € TTC, honoraires de dispensation inclus)
Montants remboursables	Montants remboursables : ████████ € par an (à 3 ans)
CA annuel	CA : ████████ d'euros par an (à 2 ans)
Prise en charge à l'étranger	Non commercialisé en Allemagne, Espagne, Italie, Royaume-Uni

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 VYNDAQEL est le tafamidis, VYNDAQEL se lie avec une grande affinité à la TTR tétramérique (sauvage ou mutée), la stabilisant et prévenant sa dissociation en monomères puis l'agrégation de ces derniers en fibrilles amyloïdes toxiques, ralentissant ainsi fortement la pathogénèse de l'ATTR.
Pathologie concernée	L'amylose à transthyrétine (ATTR) est une maladie systémique grave provoquée par des dépôts d'une forme anormale et mal repliée de la transthyrétine (TTR), protéine tétramérique principalement produite par le foie. Ces dépôts apparaissent dans différents tissus du corps humain. La pathogénèse et les manifestations cliniques de l'ATTR peuvent varier, rendant cette pathologie hétérogène et son diagnostic difficile et tardif. Les deux principaux phénotypes de l'ATTR sont la polyneuropathie amyloïde liée à la transthyrétine (ATTR-PN, AMM de VYNDAQEL du 16/11/2011) et la cardiomyopathie amyloïde -ou amylose cardiaque- liée à la transthyrétine (ATTR-CM). L'ATTR-CM est une pathologie rare et probablement sous-diagnostiquée dont l'évolution est rapide et fatale avec un décès constaté dans les 3 à 5 ans suivant la pose du diagnostic. L'ATTR-CM peut être consécutive à une mutation génétique (forme héréditaire) ou sauvage (forme sénile apparaissant généralement après 60 ans). La durée médiane de survie est estimée à 2,5 ans pour une ATTR-CM de forme mutée et à 3,6 ans pour une ATTR-CM de type sauvage.
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge thérapeutiques de l'ATTR-CM repose sur : – le traitement symptomatique de l'insuffisance cardiaque associée à la pathologie (restriction sodée, diurétiques de l'anse et traitement de l'arythmie, stimulateur cardiaque si nécessaire) ; – la transplantation cardiaque, hépatique ou cœur-foie chez les patients éligibles, en fonction du stade de la maladie et du profil du patient considéré.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de 1 ^{re} intention dans le traitement de la cardiomyopathie à transthyrétine chez les patients adultes dont le diagnostic d'ATTR-CM héréditaire ou sauvage a été confirmé.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Les études actuellement en cours dans l'indication faisant l'objet de la présente demande sont :

- les études d'extension de l'étude ATTR-ACT (données intermédiaires présentées au congrès de l'ESC en septembre 2019) et l'étude de phase 2 Fx1B201 (données non disponibles) ;
- le registre THAOS, international, multicentrique et longitudinal, de suivi des amyloses à TTR initié en 2007 (données non disponibles).

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 CT.

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		
Évaluer l'efficacité du tafamidis chez des patients présentant une ATTR-CM de type sauvage ou héréditaire, comparativement à la prise en charge actuelle reposant sur le soulagement des symptômes de l'insuffisance cardiaque.	L'efficacité ne peut être évaluée chez les patients. – de plus de 90 ans ou diagnostiqués à un stade NYHA IV ; – éligibles à la transplantation (moins de 3%). Restriction de l'objectif.	
Choix structurant		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	
Perspective : qualifiée de collective	Formulation non conforme, car perspective restreinte par rapport à une perspective collective (Assurance maladie et patients). Choix acceptable dans ce contexte.	
Horizon temporel : qualifiée de vie entière	Formulation non conforme : il ne s'agit pas d'un horizon temporel vie entière, 22% des patients sont encore en vie dans le bras VYNDAQEL à la fin de la simulation et 3% dans le bras placebo. L'horizon temporel est à durée déterminée, fixé à 10 ans (choix conservateur : la sélection d'un horizon temporel à 15 ans réduit le RDCR de 11% - à cet horizon 9% des patients sont encore en vie). Choix acceptable dans ce contexte.	
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -5%), 4% (RDCR +3%)</i>	Conforme	
Population d'analyse : patients adultes atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine, sauvage ou mutée, âgés de moins de 90 ans et diagnostiqués à des stades NYHA I à III. Il est attendu que la restriction de la population d'analyse par rapport à la population sur laquelle une ASMR I est revendiquée soit peu importante (réduction attendue des NYHA IV au diagnostic). Sous-population d'analyse : – patients avec un niveau de sévérité au diagnostic NYHA I et II ; – patients avec un niveau de sévérité au diagnostic NYHA III ;	La part que représente la population d'analyse par rapport à la population d'AMM et sur laquelle le remboursement est revendiqué n'est pas précisément quantifiée. La part de patients exclue de l'analyse est questionnable et difficilement quantifiable ; la part de patients de plus de 90 ans pourrait atteindre 8,5%. Les analyses en sous-population sont justifiées : le niveau de sévérité au diagnostic et le statut muté ou sauvage sont des critères de stratification de l'essai ATTR-ACT et des différences en termes d'efficacité sont notées. Analyses en sous-population considérées à titre exploratoire compte tenu des faibles effectifs.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
– patients avec un statut muté ; – patients avec un statut sauvage.		
Options comparées Intervention évaluée : VYNDALIQ 61 mg (tafamidis) plus le traitement standard de référence Comparateurs : traitement standard de référence	L'exclusion de la transplantation comme comparateur repose sur l'argument que très peu de patients atteints d'ATTR-CR sont éligibles (moins de 3% d'après les données de l'essai ATTR-ACT, de l'étude ePACT à partir du SNDS et de la RTU). La transposabilité de la composition du traitement standard au contexte français est incertain (impact sur les coûts de suivi de la maladie non connu).	
Modélisation		
Population simulée : cohorte de 1 000 patients ayant les caractéristiques moyennes de la population de l'essai ATTR-ACT (patients atteints d'ATTR-CMh ou d'ATTR-CMs, de moins de 90 ans et en classe NYHA I à III). Représentativité : comparaison aux données de l'étude RTU, avec des caractéristiques jugées globalement similaires. L'industriel formule l'hypothèse que l'amélioration du diagnostic permettra de réduire la proportion de patients NYHA IV en vie réelle (exclus de l'essai). Les données de 3 études sont présentées : ePACT (données SNDS), une cohorte française et une cohorte italienne. <i>Analyse de sensibilité : répartition dans les classes NYHA des patients français de l'essai ATTR-ACT (RDCR +1,8%)</i>	La restriction de la population simulée (exclusion des patients >90 ans ou NYHA IV) est questionnable, mais devrait concerner peu de patients en vie réelle. Représentativité : la comparaison à l'étude ePACT et aux cohortes en vie réelle n'est pas discutée. Les données suggèrent une sur-représentation dans l'essai de patients plus jeunes, masculins et avec une forme sénile. L'impact de ces caractéristiques sur l'estimation de l'efficacité n'est pas discuté. Les résultats ne sont pas transposables à une population plus sévère. L'estimation de la proportion actuelle de ces patients diagnostiqués au stade IV n'est pas possible avec les données disponibles.	
Modèle : Modèle à deux parties avec un processus semi-markovien sur 30 mois puis un processus de Markov (modèle utilisé dans l'insuffisance cardiaque) Etats du modèle : vivant (avec 4 sous-états selon les classes NYHA) / décédé À l'initiation du modèle, la cohorte se répartit dans 3 états (NYHA I à III) selon les données observées dans l'essai ATTR-ACT.	Le fait de considérer les classes NYHA comme des sous-états de l'état « vivant » implique, dans les méthodes d'estimation des paramètres, de considérer une hypothèse d'indépendance entre les probabilités de décès et la sévérité de la pathologie, définie par les classes NYHA. Ce qui limite les apports de l'analyse de l'incertitude autour des paramètres d'efficacité. D'autre part, les conséquences sur la mortalité de la simulation d'une population avec un profil différent, notamment plus sévère, ne sont pas modélisées. L'évolution de la maladie est mesurée via la progression de l'incapacité fonctionnelle (classification NYHA, adaptée à l'insuffisance cardiaque). Cet indicateur proxy est acceptable malgré sa subjectivité, dès lors que sa variabilité est testée en AS.	Réserve importante : hypothèse d'indépendance entre la mortalité et la sévérité de la maladie
Événements intercurrents Effets indésirables (coûts) : diarrhées et infections urinaires. EI chroniques, appliqués à chaque cycle sur toute la durée de simulation.	Effets indésirables : compte tenu du bon profil de tolérance du tafamidis, la sélection des EI est acceptable. Arrêts de traitement : acceptable	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Arrêts de traitement (coûts) : pas de durée maximale, arrêts observés dans l'essai sur décision du patient (14,1%), décès (17,5%), événement indésirable (6,3%) ou transplantation (2,5%). Événements de prise en charge (coûts) : hospitalisation pour cause cardiovasculaire.	Événements de prise en charge : le choix de ne pas modéliser le recours aux dispositifs médicaux est cohérent avec les données d'efficacité de l'essai ATTR-ACT (aucun DM implanté dans l'essai). Cependant, les données de vie réelle françaises indiquent un recours aux DM de l'ordre de 20 à 30%. Bien que ce choix puisse être considéré comme conservateur, l'impact du recours aux DM avec le tafamidis par rapport au placebo n'est pas connu. Le choix de ne pas modéliser l'événement « transplantation » (2,7% sous tafamidis vs 2,3% sous contrôle) est cohérent avec le traitement statistique qui considère ces événements comme des décès. Pour autant, cela implique que les coûts associés aux transplantations ne sont pas pris en compte. En l'absence d'AS, l'impact de ce choix est inconnu. Le choix de modéliser les hospitalisations pour cause cardiovasculaire est justifié.	
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 10 ans Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR+75%) et 15 ans (RDCR -11%) Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation (après 30 mois) – extrapolation de la mortalité : hypothèse de proportionnalité des risques violée. Ajustement en deux morceaux : courbes de Kaplan-Meier de l'essai sur la période de suivi, puis extrapolation par une fonction paramétrique. – maintien d'un effet traitement sur la mortalité, l'évolution de la maladie et les hospitalisations jusqu'à la fin de la simulation. – absence d'arrêt de traitement au-delà de la durée de suivi de l'essai.	Durée de simulation : acceptable Durée des cycles : l'intérêt de cycles courts n'est pas suffisamment argumenté, considérant que les données sur le critère de NYHA et sur le taux d'hospitalisation sont observés tous les 6 mois dans l'essai. L'impact attendu de ce choix sur les résultats d'efficacité n'est pas discuté. En l'absence d'AS, l'impact de ce choix est inconnu. Hypothèses d'extrapolation : Hypothèse d'une extrapolation des données de mortalité observées acceptable. Hypothèse de maintien de l'effet du tafamidis sur la mortalité, l'évolution de la sévérité de la maladie et les hospitalisations non démontrée et non testée en analyse de sensibilité. Hypothèse d'une absence d'arrêt de traitement au-delà de la durée de suivi de l'essai acceptable et en cohérence avec la modélisation des données d'efficacité.	
Méthodes d'estimation des probabilités de transition / des courbes de survie Sources de données – Essai ATTR-ACT jusqu'à 30 mois. Phase 3, internationale et multicentrique (48 sites dans 13 pays, 28 patients français), en parallèle, contrôlée, randomisée (2 :1 :2 - 20 mg tafamidis : placebo : 80 mg tafamidis), en double aveugle.	Sources de données Les données disponibles portent sur le tafamidis méglumine 20 mg. Le tafamidis 61mg en monothérapie n'est disponible que dans l'étude d'extension. L'efficacité du tafamidis 61mg repose sur une hypothèse d'équivalence avec 80mg de tafamidis méglumine fondée sur une étude de phase I chez des volontaires sains ayant montré une bioéquivalence.	Réserve importante : absence d'AS testant l'impact sur les résultats de l'hypothèse de maintien de l'effet

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
– critère principal composite hiérarchisé associant la mortalité toutes causes à 30 mois puis la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire sur 30 mois. – l'efficacité relative est estimée sur les données poolées des deux doses 20 mg et 80 mg comparé au groupe placebo par la méthode de Finkelstein-Schoenfeld. – ITT : 264 sous tafamidis (20 mg ou 80 mg) et 177 sous placebo – Etude d'extension entre 30 et 49 mois pour tafamidis Méthode d'ajustement puis d'extrapolation des données de SG. Courbes de Kaplan-Meier observées dans l'essai ATTR-ACT jusqu'à 30 mois pour le tafamidis et le placebo, complété par l'essai d'extension jusqu'à 49 mois pour le tafamidis. Au-delà, extrapolation par une fonction Gamma pour les deux bras. <i>Analyse de sensibilité : fonction Weibull (RDCR -4%)</i> Probabilités de transition entre les sous-états NYHA. – à l'initiation : répartition observée dans les sous-états NYHA dans l'essai ATTR-ACT en combinant les bras de traitement tafamidis et placebo et appliquée du cycle 1 au cycle 5. – entre 6 mois et 30 mois : distributions des patients dans chaque classe NYHA à 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois et 30 mois reproduisant les données observées dans l'essai ATTR-ACT, en fonction de la classe NYHA d'appartenance à l'initiation. Matrices de distribution fixes entre chaque intervalle de 6 mois. – après 30 mois : répartition des patients dans les classes NYHA observée à la fin de l'essai ATTR-ACT (entre 24 et 30 mois) estimant une matrice de probabilités de transition appliquée à chaque cycle sur toute la durée de simulation restante, après ventilation des décès dans chaque classe NYHA à chaque cycle (répartition des décès par classe NYHA fixe dans le temps). – – <i>Analyse de sensibilité : matrice de probabilités de transition estimée sur la répartition observée dans l'essai ATTR-ACT entre 18 et 24 mois (RDCR +30%)</i>	L'efficacité relative est estimée sur les données poolées des deux doses 20 mg et 80 mg (méthode conservatrice si efficacité dépend de la dose, comme le suggère l'analyse exploratoire par dose). Méthode appliquée pour la SG – estimation de la survie globale indépendamment de l'évolution des patients dans les états de santé. Toute modification de la cohorte à l'initiation n'a pas d'impact sur l'estimation de la survie globale. – dans le cadre de cette hypothèse, méthode d'estimation de la survie globale acceptable. Cependant, aucune AS sur la date à partir de laquelle les données observées sont extrapolées par une fonction paramétrique. – l'effet bénéfique observé sur la mortalité pour le tafamidis à partir de 18 mois ne peut pas être mis en relation avec un état de santé meilleur avec le tafamidis par rapport au placebo, du fait d'une indépendance des deux paramètres. Aucun élément de discussion n'est apporté. – aucune AS testant l'impact d'hypothèses différentes sur l'effet du tafamidis sur la survie globale dans le temps. Méthode appliquée pour les probabilités de transition entre les sous-états NYHA – ce ne sont pas des matrices de transition qui sont appliquées avant 30 mois, mais des volumes de patients répartis dans les états de santé à chaque cycle en fonction de la répartition initiale dans les stades NYHA, sans tenir compte de la répartition de ce volume dans le cycle précédent. Permet de reproduire les données observées dans l'essai ATTR-ACT, mais rend impossible l'analyse de l'incertitude autour de cette évolution dans les classes NYHA. – entre chaque intervalle de temps de 6 mois, les patients ne changent pas de sous-états de santé NYHA, contrairement aux autres événements (décès, hospitalisation) qui peuvent survenir à chaque cycle. – après 30 mois : ventilation des décès à chaque cycle sur la base d'une répartition stable (non justifié), matrice de probabilités de transition constante au cours du temps impliquant une hypothèse d'effet constant du tafamidis sur l'évolution de la sévérité de la pathologie.	traitement dans le temps.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	– Impact important d'une matrice estimée plus précocement et ayant un effet moins favorable à tafamidis pour les stades sévères. – Aucune AS testant l'impact d'hypothèses différentes sur l'effet du tafamidis sur l'évolution de la pathologie dans le temps.	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Effets indésirables : taux de survenue observés dans le bras poolé tafamidis et le bras placebo (essai ATTR-ACT) pris en compte sur la durée moyenne d'exposition au traitement. Calcul d'un taux d'événements en patient-mois, appliqué à chaque cycle. <i>Analyse de sensibilité : aucun EI (RDCR +0,006%)</i> Arrêts de traitement : courbe de KM jusqu'à 30 mois (essai ATTR-ACT) et jusqu'à 49 mois (essai d'extension). Au-delà, aucun arrêt de traitement. <i>Analyse de sensibilité : aucun arrêt de traitement (RDCR +29%), extrapolation de la courbe de KM par une fonction lognormale (RDCR -1%).</i> Hospitalisations pour cause cardiovasculaire : taux de patients hospitalisés sur 6 mois observés dans l'essai par stade NYHA et bras de traitement, ramenées à une probabilité mensuelle. <i>Analyse de sensibilité : hospitalisations toutes causes (RDCR -0,11%), hospitalisations cardiovasculaires avec probabilités identiques pour les deux bras (RDCR -0,3%)</i>	Méthode d'estimation des EI conforme. La proportion d'EI modélisés n'est pas mentionnée. Méthode de prise en compte des arrêts de traitement adaptée. Hypothèse d'absence d'arrêt de traitement est considérée comme forte et peu réaliste en pratique mais est en cohérence avec les données d'efficacité modélisés. Absence d'arrêt de traitement appliqué à 49 mois et non 30 mois : une décroissance du pourcentage de patients sous traitement est prise en compte (entre 30 mois et 49 mois), impactant en conséquence les coûts à la baisse, sans pour autant impacter l'efficacité. En l'absence d'AS, impact inconnu. L'extrapolation de la courbe de KM au-delà de la durée de suivi de l'essai : projections optimistes avec une durée médiane de traitement de presque 10 ans. Méthode d'estimation des hospitalisations acceptable, bien qu'il soit fait l'hypothèse que ces probabilités sont constantes au cours du temps. L'industriel n'a pas été en mesure de présenter les taux bruts d'hospitalisation, avec le nombre d'hospitalisations, le nombre de patients hospitalisés, le nombre de patients concernés par classe NYHA et leur évolution sur la durée de l'essai ATTR-ACT.	Réserve mineure : absence de présentation des données observées dans l'essai ATTR-ACT sur les hospitalisations (nombre par patient, nombre par classe NYHA, évolution dans le temps) et du nombre d'hospitalisations modélisées (alors que l'industriel revendique un impact sur la prise en charge lié à la diminution des hospitalisations)
Validation		
Validation interne : vérification technique par un prestataire externe et validation des hypothèses et des données par un comité scientifique. Validation externe : aucune en l'absence de données autres que celles utilisées pour identifier la meilleure méthode d'extrapolation Validation croisée : comparaison des choix méthodologiques et des résultats de trois évaluations du tafamidis dans l'ATTR-CM : évaluation anglaise (NICE	La validation du modèle repose uniquement sur la vérification technique. Les données de SG disponibles sont insuffisantes pour valider les sorties du modèle sur le critère de survie globale. Aucune validation sur les critères intermédiaires n'a été proposée (répartition dans les classes NYHA, hospitalisation).	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
2020), évaluation canadienne (CADTH 2020), évaluation américaine (Kazi 2020).	La validation croisée met en évidence les différences dans les choix méthodologiques et leurs impacts sur les résultats. Les différences dans les choix sont mises en parallèle par rapport aux choix faits dans le modèle français.	

Estimation de l'utilité

Sources de données : données recueillies tous les 6 mois dans l'essai ATTR-ACT via le questionnaire EQ-5D-3L et valorisées par algorithme français.

Hypothèse de scores d'utilité dépendant du traitement incluant l'impact des EI et des hospitalisations.

Scores d'utilité introduits dans le modèle

Etat	Tafamidis (N=264)		Placebo(N=177)	
	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)
NYHA I	137	0,838 (0,1866)	51	0,863 (0,1938)
NYHA II	752	0,747 (0,2379)	413	0,693 (0,2782)
NYHA III	373	0,506 (0,2701)	301	0,512 (0,2734)
NYHA IV	14	0,295 (0,3100)	18	0,091 (0,3320)

Analyses de sensibilité : scores d'utilités indépendant du traitement fondés sur les scores sous tafamidis (RDCR +15%) et sous placebo (RDCR +10%).

Aucun argument ne permet de soutenir que les données sont suffisamment robustes pour permettre de dériver des utilités par bras et par classe NYHA.

Scores d'utilité NYHA IV : très peu de questionnaires, différence bien plus importante que dans les autres classes, en contradiction avec les probabilités d'hospitalisation pour causes cardiaques (21,97% sous tafamidis versus 5,27% sous placebo) et les probabilités toutes causes confondues (24,74% sous tafamidis versus 16,9% sous placebo).

Aucun décrétement d'utilité appliqué pour les EI et les hospitalisations, même dans les AS appliquant des scores identiques pour les deux bras de traitement. AS non interprétables.

Réserve mineure : manque de robustesse dans la méthode d'estimation des scores d'utilité, notamment pour la classe NYHA IV.

Réserve mineure : absence d'AS intégrant des décrétements d'utilité pour les EI et les hospitalisations permettant de tester l'impact de la méthode d'estimation des scores d'utilité.

Estimation des coûts

Coûts pris en compte

- Coût du tafamidis (██████) €TTC/mois) : prix revendiqué de ██████ €TTC/bte de 30 cps, honoraires de dispensation (3,11 €/bte), observance de 97,2% (essai ATTR-ACT).
- Coût d'hospitalisation par NYHA : coût moyen pour une hospitalisation cardiovasculaire (données SNDS, étude ePACT) par classe NYHA.
- Coût moyen mensuel de suivi par NYHA : données SNDS, étude ePACT. Postes inclus : examens d'imagerie et de biologie, consultations

Coûts d'acquisition : l'application d'un taux d'observance dans les prescriptions de ville n'est pas acceptable. Seul le défaut de persistance a un impact sur les coûts.

Coûts hospitaliers :

- Mesure : non acceptable. GHM des séjours observés et leurs répartitions par classe NYHA non présentés. Effectifs incohérents.

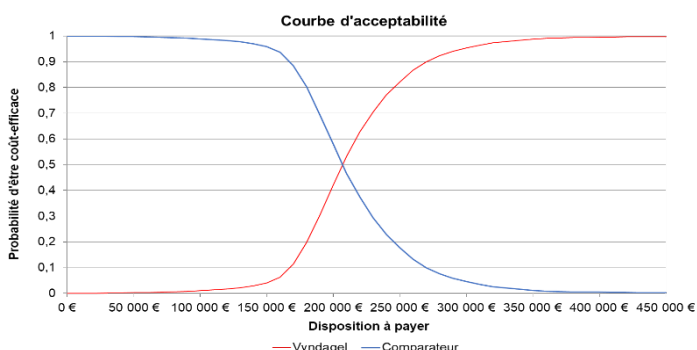
Réserve importante : les éléments fournis concernant la mesure et la valorisation des séjours hospitaliers ne permettent pas

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
médicales, soins infirmiers et de kinésithérapie, visites aux urgences, médicaments (diurétique, bêta-bloquant) – Événements indésirables : une consultation de médecin spécialiste, avec prise en compte d'un dépassement moyen. – Coût de fin de vie : coût moyen appliqué au dernier cycle précédent le décès (GHM de soins palliatifs). <i>Analyses de sensibilité : variation du prix de tafamidis de [REDACTED] % (RDCR +15%), [REDACTED] % (RDCR -11%), [REDACTED] % (RDCR -17%). Coût d'hospitalisation par NYHA toutes causes confondues (RDCR -0,11%), pas de coût de fin de vie (RDCR +0,41%).</i>	– Valorisation : méthode insuffisamment présentée et incohérente entre les différents documents. Absence de présentation des GHM d'intérêt sélectionnés dans l'ENC et des coûts de production associés. – Coûts moyens par classe NYHA non cohérents, liés probablement au fait que les classes NYHA sont reconstruites dans le SNDS. Aucune discussion sur ce point. Coûts de suivi : souffre de la limite associée à l'absence de la variable NYHA dans le SNDS. Coût de fin de vie : hypothèse que tous les patients décèdent à l'hôpital.	de juger de la conformité méthodologique des choix effectués.

Analyse de l'incertitude

Choix structurant : taux d'actualisation. Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : durée de simulation à 5 et 15 ans, modification de la population simulée (répartition NYHA), fonction d'extrapolation de la survie globale, source pour estimer la matrice de transition NYHA, absence de survenue des EI, hypothèses sur les arrêts de traitement, méthode d'estimation des scores d'utilité, variation du prix, estimation du coût associé aux hospitalisations. Analyse déterministe sur les paramètres : bornes arbitraires (+/- 15% ou +/- 20%) Variables testées : taux d'observance, scores d'utilité, coûts, taux d'hospitalisation. Analyse probabiliste (liste des variables incluses) : – Probabilités de transition d'une classe NYHA à une autre après 30 mois : distribution de Dirichlet – Distribution de la mortalité dans chacun des bras de traitement par classe NYHA : distribution de Dirichlet – Distribution des patients par classe NYHA à l'entrée du modèle : distribution de Dirichlet – Courbes de survie globale : décomposition de Cholesk – Taux d'hospitalisation : distribution bêta – Observance : distribution bêta – Utilités : distribution bêta – Coûts : distribution gamma	Absence d'analyse de sensibilité sur une autre méthode d'estimation des scores d'utilité (scores identiques pour un même état de santé, prenant en compte des désutilités associées aux EI et hospitalisations). Absence d'analyse de sensibilité sur l'hypothèse de maintien de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel. Absence d'analyses de sensibilité probabilistes pour chaque scénario de prix testé du tafamidis. Absence d'analyse de sensibilité probabilistes pour chaque analyse en sous-population.	
---	--	--

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

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats						La probabilité de 80% pour tafamidis d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 245 000 €/QALY. Courbe d'acceptabilité 
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	
Comparateur	31 064	1,83	3,41			
Tafamidis	367 337	3,28	4,98	214 271	231 568	
Résultats par sous-population						
	Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
ATTR-CM muté	Comparateur	24 546	1,21	2,39		
	Tafamidis	304 989	2,26	3,76	204 630	268 102
ATTR-CM sauvage	Comparateur	33 109	2,03	3,78		
	Tafamidis	383 102	3,48	5,27	234 777	242 066
NYHA I/II	Comparateur	34 040	2,20	4,07		
	Tafamidis	482 190	4,27	6,34	197 751	215 903
NYHA III	Comparateur	26 975	1,21	2,46		
	Tafamidis	197 177	1,61	2,86	422 630	424 178

Variation du RDCR en fonction du prix

Prix	RDCR	Variation	DAP pour 80% d'efficience
Réduction de [REDACTED] %	192 388	-17%	NR
Réduction de [REDACTED] %	205 440	-11%	NR
Augmentation de [REDACTED] 1%	265 523	+15%	NR

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Analyse principale : 231 568 €/QALY	RDCR	
Durée de simulation / horizon temporel 5 ans	405 352	+75%
Durée de simulation / horizon temporel 15 ans	205 380	-11%
Probabilités de transition entre les classes NYHA, estimées à un autre temps de l'essai ATTR-ACT	301 645	+30%
Absence d'arrêt de traitement	299 463	+29%

Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale 231 568 €/QALY			RDCR associé à la		% de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	Max
Score d'utilité de la classe NYHA II sous tafamidis	0,75	0,63 – 0,86 (+/-15%)	288 722	193 303	+24,7%	-16,5%
Taux d'observance sous tafamidis	97,07%	77,66% - 100%	186 325	238 396	-19,5%	+2,9%
Score d'utilité de la classe NYHA II sous placebo	0,69	0,59 – 0,80 (+/-15%)	208 601	260 218	-9,9%	+12,4%
Score d'utilité de la classe NYHA III sous tafamidis	0,51	0,43 – 0,58 (+/-15%)	256 387	211 130	+10,7%	-8,8%
Score d'utilité de la classe NYHA III sous placebo	0,51	0,44 – 0,59 (+/-15%)	218 715	246 026	-5,6%	+6,2%
Score d'utilité de la classe NYHA I sous tafamidis	0,84	0,71 – 0,96 (+/-15%)	241 690	222 260	+4,4%	-4%
Score d'utilité de la classe NYHA IV sous placebo	0,09	0,08 – 0,1 (+/-15%)	228 267	234 966	-1,4%	+1,5%
Coût par hospitalisation cardiovasculaire dans la classe NYHA III sous tafamidis	4 767,70	3 814,16 – 5 721,24 (+/-20%)	229 817	233 319	-0,8%	+0,8%
Taux d'hospitalisation cardiovasculaire dans la classe NYHA III sous tafamidis	12%	9,6% - 14,4% (+/-20%)	229 817	233 319	-0,8%	+0,8%
Score d'utilité de la classe NYHA I sous placebo	0,86	0,73 – 0,99 (+/-15%)	230 279	232 872	-0,6%	+0,6%

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

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserve												
Objectif															
Évaluer les conséquences financières annuelles du remboursement de VYNDAQEL (tafamidis) 61 mg dans la prise en charge de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CM).		Conforme à l'indication d'AMM et à la demande de remboursement													
Choix structurant															
Perspective : assurance maladie obligatoire		Conforme													
Horizon temporel : 3 ans (2021-2023)		Horizon temporel de 3 ans trop court, ne permettant pas de prendre en compte l'évolution des coûts et leurs conséquences sur l'impact budgétaire (notamment pour les hospitalisations pour cause cardiovasculaire).	Réserve mineure												
Population d'analyse : population de l'indication		Restriction par rapport à la population de l'AMM : exclusion des patients diagnostiqué en classe NYHA IV.													
Scénarios comparés AVEC : tafamidis 61 mg associé au traitement standard ; traitement standard seul SANS : traitement standard actuel		Conforme L'impact de la mise à disposition du tafamidis sur l'implantation de dispositifs d'assistance circulatoire mécaniques et sur les transplantations n'est pas connu.													
Populations															
Population d'analyse : patients atteints d'ATTR-CM, éligibles au traitement tafamidis															
Population cible : patients prévalents hors NYHA IV (15% selon les données SNDS). <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>2021</th><th>2022</th><th>2023</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prévalente</td><td>5 687</td><td>6 637</td><td>7 487</td></tr> <tr> <td>Éligible</td><td>4 834</td><td>5 641</td><td>6 364</td></tr> </tbody> </table> Analyse de sensibilité : croissance annuelle +10% (IB +5%) et -10% (IB -6%), exclusion stade NYHA IV 8,5% (IB +8%).			2021	2022	2023	Prévalente	5 687	6 637	7 487	Éligible	4 834	5 641	6 364	La population cible ne correspond pas à la population de l'indication. Exclusion de 15% des patients dans l'AIB alors que dans l'efficience il est précisé que les données SNDS ne sont pas fiables et que l'on observe 8,5% dans la cohorte française (étude d'Henri Mondor).	
	2021	2022	2023												
Prévalente	5 687	6 637	7 487												
Éligible	4 834	5 641	6 364												

Méthode

Principe général : le coût total annuel est estimé en multipliant la population cible pondérée par les parts de marché par le coût moyen annuel spécifique au traitement reçu.

Parts de marché (PdM) :

- SANS : la prise en charge standards représente 100% des PdM
- AVEC : les PdM sur population incidente de tafamidis sont ■ % en 2021, ■ % en 2022 et ■ % en 2023.

Analyse de sensibilité : PdM ■ (IB -14%) et ■ (IB +5%)

Le modèle d'impact budgétaire est très simple. Il s'appuie sur le modèle développé pour l'analyse de l'efficacité.

Le nombre d'événements, tels que les hospitalisations, les consultations ou les décès, ne sont pas estimés dans le modèle d'impact budgétaire.

Parts de marché : définition insuffisamment présentée, fondée sur des hypothèses optimistes.

Réserve mineure : modèle très simpliste prenant en compte des coûts moyens annuels par poste, empêchant toute discussion sur l'évolution des coûts chaque année.

Estimation des coûts

Coûts pris en compte

- Acquisition du tafamidis : coût moyen simulé par le modèle d'efficacité.
- Hospitalisation : coût moyen simulé par le modèle d'efficacité.
- Suivi médical : coût moyen simulé par le modèle d'efficacité
- Événements indésirables : coût moyen simulé par le modèle d'efficacité.
- Fin de vie : coût moyen simulé par le modèle d'efficacité.

Analyse de sensibilité : prix de tafamidis +15,3% (IB +15%), -11,8% (IB -12%), -17,6% (IB -17%)

Coûts annuels moyens par patient et par poste

	Tafamidis	Traitement standard
Traitement	■ €	■ €
Hospitalisations	■ €	■ €
Événements indésirables	■ €	■ €
Suivi et gestion de la maladie	■ €	■ €
Fin de vie	■ €	■ €

L'estimation des coûts moyens souffre des limites identifiées dans l'analyse critique de l'étude d'efficacité.

Prise en compte de coûts moyens annuels, conduisant à une absence d'évolution sur les 3 premières années de traitement. Choix conservateur, mais considéré comme un excès de simplification.

Modèle Excel non mis à jour suite à l'échange technique (coûts de fin de vie non intégrés).

Réserve importante : les éléments fournis concernant la mesure et la valorisation des séjours hospitaliers ne permettent pas de juger de la conformité méthodologique des choix effectués.

Réserve mineure : modèle Excel et résultats présentés dans les réponses à l'échange technique non mis à jour, ne prenant pas en compte les coûts de fin de vie. Documents non cohérents avec le rapport technique.

Analyse de l'incertitude

Parts de marché (-13 points, +4 points), population cible (+/- 10%), exclusion stade NYHA IV (8,5%), prix de Vyndaqel (+15, -11,55%, -17,32%)

Absence d'AS sur le taux d'observance, les taux d'hospitalisation, les coûts unitaires et les hypothèses d'arrêt de traitement. L'impact est attendu mineur.

Absence d'analyse d'impact budgétaire sur les sous-populations, par stade NYHA et par type d'ATTR-CM.

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			
Population rejointe				Paramètre		Impact budgétaire	% de variation
	2021	2022	2023	Analyse de référence			
Scénario SANS tafamidis				Parts de marché	Borne basse		-14%
Prise en charge standard	4 834	5 641	6 364		Borne haute		+5%
Total	4 834	5 641	6 364	Population cible	Pessimiste (-10%)		-6%
Scénario AVEC tafamidis					Optimiste (+10%)		+5%
Tafamidis + prise en charge standard					Exclusion NYHA IV – 8,5%		+8%
Prise en charge standard				Prix de VYNDAQEL	+ 15,01%		+15%
Total	4 834	5 641	6 364		-11,55%		-12%
					-17,32%		-17%
Impact budgétaire							
Poste de coût	2021	2022	2023	Total			
Coûts du traitement							
Coûts des hospitalisations							
Coûts des événements indésirables							
Coûts de suivi et gestion de la maladie							
Coûts de fin de vie							
Total							

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

L'objectif de l'évaluation économique proposée est d'évaluer l'efficience du tafamidis chez des patients présentant une amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CM) de type sauvage ou héréditaire, comparativement à la prise en charge actuelle reposant sur le soulagement des symptômes de l'insuffisance cardiaque.

Analyse HAS

L'objectif de l'étude est cohérent avec la demande de remboursement dans cette extension d'indication dans le traitement des patients adultes présentant une amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CM) de type sauvage ou héréditaire.

Il doit cependant être reformulé : il s'agit d'évaluer l'efficience chez les patients adultes atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine, sauvage ou mutée, âgés de moins de 90 ans et dans des classes NYHA I à III.

De plus, en l'absence de comparaison à la transplantation chez les patients éligibles, l'efficience ne peut être évaluée chez ces patients (moins de 3% des patients selon l'industriel).

4.1.2. Choix structurant

Tableau 6. Choix structurant 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	-
Horizon temporel	Horizon temporel vie entière	Durée déterminée
Actualisation	2,5%	0% et 4%
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'amylose cardiaque à transthyrétine, sauvage ou mutée, âgés de moins de 90 ans et dans des classes NYHA I à III. Restriction par rapport à la population d'AMM et sur laquelle le remboursement est revendiqué. La part des patients exclus (plus de 90 ans et NYHA IV au diagnostic) est attendue peu importante. 4 analyses en sous-populations sont réalisées : – Patients avec un niveau de sévérité au diagnostic NYHA I et II ; – Patients avec un niveau de sévérité au diagnostic NYHA III ; – Patients avec un statut muté ; – Patients avec un statut sauvage.	
Comparateurs	Inclus :	

Choix structurant	Analyse principale	Analyses de sensibilité
	– Tafamidis 61 mg (en une prise journalière) + traitement standard symptomatologique ; – Placebo + traitement standard symptomatologique. La prise en charge symptomatologique est composée principalement de diurétiques, anti-thrombotiques et β-bloquants (respectivement 66-70%, 40% et 30% dans l'essai ATTR-ACT) : représentative de la prise en charge symptomatologique en France d'après les données d'ePACT et une étude française (sur 270 patients au CHU de Toulouse). Exclus : – Transplantation hépatique orthotopique (THO) pour les patients atteints de la forme héréditaire ; – Transplantation cardiaque orthotopique (TCO). – Association des deux transplantations (THO et TCO). Argument d'exclusion : les patients atteints d'une ATTR-CM sont rarement éligibles à ces transplantations (âge avancé, comorbidités et geste requérant un haut niveau d'expertise). – Dans l'essai clinique ATTR-ACT, seulement 2,7% des patients du bras tafamidis et 2,3% des patients du bras placebo ont été transplantés. – Dans l'étude ePACT réalisée sur des données de vie réelle françaises (SNDS), seulement 2,14% des patients prévalents avec une ATTR-CM sur la période 2011-2017 ont été transplantés (total des greffes cœur, foie, ou cœur-foie). – Dans la RTU, aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une transplantation cardiaque ou cœur-foie – Dans l'étude Obsamyl (Observatoire de l'amylose à TTR), aucun patient n'a arrêté le traitement en raison d'une transplantation.	

Analyse HAS

Type d'analyse

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

Perspective

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

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse : les postes de coûts médicaux directs liés à la prise en charge de la maladie et de ses complications, à la charge de tous les financeurs (assurance maladie, complémentaires, patients).

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

Horizon temporel et actualisation

La formulation d'un horizon temporel vie entière ne correspond pas à la modélisation réalisée puisqu'une durée de simulation de 10 ans est appliquée. 22% des patients sont encore en vie dans le bras tafamidis à 10 ans. L'analyse de référence est donc en fait réalisée sur un horizon temporel à durée déterminée.

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est un choix conservateur, acceptable dans ce dossier. Un horizon temporel à 15 ans (9% de patients encore en vie) se traduit par une réduction de 11% du RDCR. L'impact d'un horizon temporel vie entière n'est pas connu.

Les soumissions aux agences étrangères considèrent des horizons temporels :

- de 30 ans pour l'agence canadienne (CADTH) ;
- de 26 ans pour l'agence anglaise (NICE) ;
- vie entière dans la publication américaine (horizon est supérieur à 30 mois + 5 ans, soit 7,5 ans).

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

Population d'analyse

La population d'analyse est restreinte par rapport à celle de l'indication pour laquelle une ASMR I est revendiquée. La population d'analyse, considérée dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité, exclut les patients de plus de 90 ans et ayant un niveau de sévérité élevé (classe NYHA IV) à l'initiation du traitement. Cette exclusion n'est pas mentionnée dans la demande de remboursement et n'est pas non plus spécifiée dans l'AMM obtenue pour le tafamidis 61 mg dans cette indication.

Selon l'industriel, la part des patients exclus de la population d'analyse (et de la population simulée) est faible et est attendue être de plus en plus faible pour les patients diagnostiqués à un niveau de sévérité élevé (stade NYHA IV). Cependant, cette proportion de patients exclue de la population d'analyse, par rapport à la population d'AMM, n'est pas précisément quantifiée :

- la part de patients de plus de 90 ans serait estimée entre 6,8% (RTU) et 10% (étude ePACT)
- quant à la part de patients diagnostiqués au stade NYHA IV, aucune source de données française ne permet de l'estimer : 3 patients au stade NYHA IV ont été inclus dans la RTU, bien que l'indication de la RTU était restreinte au stade I à III ; 10,3% des patients étaient en stade

NYHA IV dans l'étude OBSAMYL ; et les données de l'étude ePACT (réalisée à partir des données du SNDS) ne permettent pas d'identifier les classes NYHA. Une analyse à partir d'un proxy, calculé à partir de la consommation de diurétiques, estime une proportion de 15% de patients dans un stade sévère.

La population d'analyse est donc restreinte par rapport à la population de l'AMM et de l'indication demandée au remboursement, dans une proportion pouvant atteindre 10% (estimation peu fiable). L'efficacité du tafamidis n'est pas évaluée dans cette population et la part que représente cette population en vie réelle n'est pas précisément quantifiée.

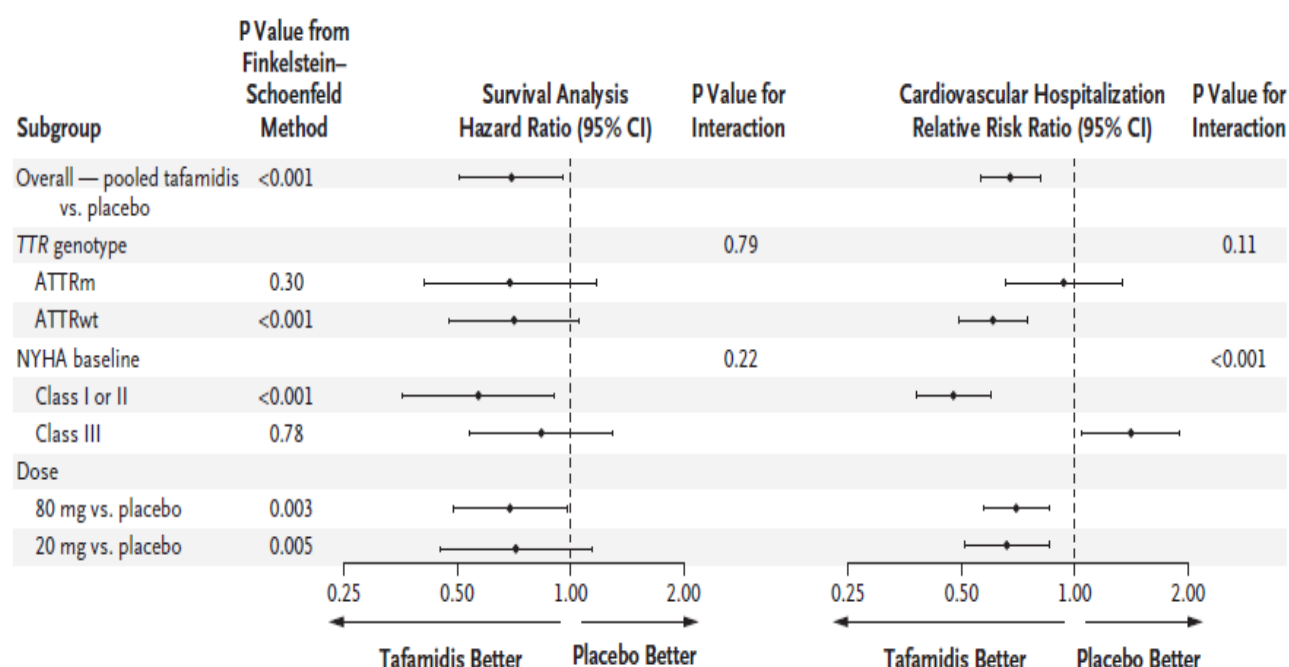
Analyses en sous-population

Quatre analyses en sous-population sont proposées, sans en discuter la pertinence. Aucun argument n'est apporté pour justifier d'une différence, attendue ou non, en termes de différentiels d'efficacité ou de coût du produit, en particulier selon le statut sauvage ou muté de la maladie, ou selon le degré de sévérité au diagnostic.

Les 4 sous-populations correspondent aux critères de stratification de la randomisation de l'essai ATTR-ACT : le génotype TTR (héréditaire ou sauvage) et la sévérité de la pathologie (selon la classification fonctionnelle d'insuffisance cardiaque NYHA : classe I et II combinées et classe III).

En termes de différentiels d'efficacité, le rapport d'analyse de l'étude ATTR-ACT indique des résultats différents en fonction des critères de stratification dans l'essai ATTR-ACT, avec notamment une différence significative sur le critère d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire selon la sévérité de la maladie.

Figure 1 : Résultats de l'analyse du critère primaire composite, de la mortalité toutes causes confondues et de la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire dans l'étude ATTR-ACT



Note : la mortalité toutes causes confondues a été évaluée à l'aide d'un modèle à risques proportionnels de Cox, le traitement et les facteurs de stratification étant traités comme des covariables. Les termes d'interaction de l'analyse de survie sont basés sur une analyse post-hoc. La fréquence des hospitalisations pour cause cardiovasculaire a été évaluée à l'aide d'un modèle de régression de Poisson.

En termes d'efficience, les analyses en sous-groupe par classe NYHA à l'inclusion ont été réalisées dans le rapport de l'agence canadienne (CADTH) et montrent que le tafamidis meglumine est associé à un RDCR moins élevé dans les stades moins sévères. Chez les patients initiant le traitement dans des classes I et II, le RDCR est de 411 053\$ /QALY versus le placebo et de 699 242\$/QALY s'il est initié dans la classe NYHA III.

Les 4 analyses en sous-population paraissent ainsi pertinentes, bien qu'elles ne puissent être considérées qu'à titre exploratoire en raison des effectifs de patients insuffisants pour réaliser une analyse statistique robuste (effectifs et données d'entrée du modèle non présentés par l'industriel).

Comparateurs

L'exclusion de la transplantation hépatique ou cardiaque est justifiée au regard du faible nombre de patients éligibles au moment du diagnostic. Il est rappelé que la faible utilisation en pratique n'est pas à elle seule un argument suffisant pour exclure un comparateur de l'analyse.

Dans le cadre de ce dossier, l'exclusion de la transplantation hépatique ou cardiaque comme comparateur est acceptable, compte tenu du faible nombre de patients éligibles à la transplantation (2,6% dans l'étude ePACT).

Le seul comparateur pertinent est donc le traitement standard symptomatologique. Sa composition correspond aux traitements observés dans l'essai ATTR-ACT (diurétiques, β -bloquants et antithrombotiques) et l'industriel discute de sa représentativité par rapport à la prise en charge standard en France. Les diurétiques et les β -bloquants font partie de la prise en charge en France. En revanche, d'après les données de l'étude ePact et d'une étude française dans le CHU de Toulouse, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine ou des récepteurs de l'angiotensine, les statines et les antiarythmiques sont fréquemment délivrés.

L'impact de ces différences de prise en charge, notamment dans le cadre de la mesure et de la valorisation des coûts de suivi de la maladie (poste intégrant la prise en charge médicamenteuse standard) n'est pas documenté.

4.1.3. Modélisation

4.1.3.1. Population simulée

Description de la population simulée

La population simulée correspond aux patients inclus dans l'essai de phase III ATTR-ACT, à savoir les patients adultes atteints d'une amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CM) de type sauvage ou héréditaire, âgés de 18 ans à 90 ans et ayant des symptômes d'insuffisance cardiaque légers à modérés (classe NYHA I, II et III).

L'essai ATTR-CM était stratifié selon le génotype TTR (héréditaire ou sauvage) du patient et également selon la sévérité de la pathologie selon la classe fonctionnelle d'insuffisance cardiaque NYHA (classe I/II et classe III).

L'âge moyen des patients inclus dans l'essai ATTR-CM était de 74,3 ans et 76% étaient atteints d'une ATTR-CM de type sauvage. Les caractéristiques des patients combinant les bras tafamidis 20 mg jour, tafamidis 80 mg par jour et le bras placebo, sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Analyse de la représentativité de la population simulée

La représentativité de la population simulée par rapport aux patients français est analysée à partir de 4 sources de données :

- Les caractéristiques des patients identifiés à partir des données du SNDS : l'étude ePACT ;
- Les caractéristiques des patients ayant reçu le tafamidis dans le cadre de la recommandation temporaire d'utilisation (RTU) mise en place depuis le 28 novembre 2018 : 978 patients inclus entre novembre 2018 et le 27 novembre 2019 ;
- Les caractéristiques d'une cohorte de 318 patients français atteints d'ATTR-CM à l'hôpital Henri Mondor de Créteil ;
- Les caractéristiques d'une cohorte de 507 patients italiens atteints d'ATTR-CM, suivis dans 5 centres de référence italien entre janvier 2010 et août 2018.
- Les caractéristiques des patients suivis dans l'étude OBSAMYL (Observatoire de l'amylose à TTR), ayant pour objectif d'estimer le nombre de patients atteints d'amylose à TTR en France au 1er juin 2017.

Des différences entre les patients de l'essai ATTR-ACT et les patients suivis en vie réelle sont notées :

- En matière d'âge : les patients de l'essai sont plus jeunes que les patients diagnostiqués et traités en vie réelle en France ; 74,3 ans versus 79,7 ans pour la cohorte de la RTU, 78,7 ans pour la cohorte ePACT (données du SNDS), 77 ans pour la cohorte d'Henri Mondor.
- En matière de genre : les patients de l'essai sont davantage des hommes ; 90,2% versus 66,9% dans l'étude ePACT, 84,5% dans la cohorte de la RTU et 81% pour la cohorte d'Henri Mondor.
- En matière de type d'ATTR-CM : 76% des patients de l'essai ont une ATTR-CM sauvage (24% une ATTR-CM héréditaire) versus 84% de patients avec une ATTR-CM sauvage dans la cohorte de la RTU (16% ont une ATTR-CM héréditaire) ; cependant 14,4% des données sont manquantes pour le génotype dans la cohorte RTU.

La répartition des patients dans les stades NYHA sont considérés comme très proches entre l'essai ATTR-ACT et la cohorte de la RTU (32% des patients classé en NYHA III dans les deux sources).

La répartition NYHA observée chez les patients français inclus dans l'essai ATTR-ACT est testée en analyse de sensibilité afin d'estimer l'impact sur les résultats d'une répartition différente à l'entrée du modèle.

Tableau 7. Caractéristiques des populations d'ATTR-ACT et des populations d'études en vie réelle (source : rapport technique de l'industriel. Mars 2020)

	Essai ATTR-ACT							Etudes en vie réelle			
	Placebo	20 mg	80 mg	Total tafamidis	Total	Patients européens	Patients français	ePACT (SNDS)	RTU	Cohorte française (hôpital Henri Mondor)	Cohorte italienne
N	177	88	176	264	441	142	28	4815	978	318	507
Caractéristiques de la population											
Age, moyenne (écart-type)	74,1 (6,7)	73,3 (7,1)	75,2 (7,2)	74,5 (7,2)	74,3 (7,0)	73,3 (6,7)	75,0 (7,3)	78,7 (10,0)	79,7 (7,3)	Médiane (étendue) 77 (30–96)	74,5 (8,7)
Homme (%)	88,7 %	94,3 %	89,8 %	91,3 %	90,2 %	91,5 %	85,7 %	66,9 %	84,5%	81 %	84,6 %
Type d'atteinte ATTR-CM											
Sénile	75,7 %	76,1 %	76,1 %	76,1 %	76,0 %	78,9 %	64,3 %	-	84%(1)		75,4 %
Mutée	24,3%	23,9 %	23,9 %	23,9 %	24,0%	21,1%	35,7 %	-	16%(1)		24,6 %
Sévérité de l'atteinte cardiaque à l'inclusion											
NYHA I	7,3 %	9,1 %	9,1 %	9,1 %	8,4 %	7,0 %	21,4 %	39,2 % (2)	12 %	0 %	20,9 %
NYHA II	57,1 %	64,8 %	59,7 %	61,4 %	59,6 %	64,1 %	39,3 %	27,3 % (2)	56,2 %	54,4 %	56,6 %
NYHA III	35,6 %	26,1 %	31,3 %	29,5 %	32 %	28,9 %	39,3 %	18,1 % (2)	31,5 %	37,0 %	22,1 %
NYHA IV	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	0 %	15,4 % (2)	0,3 %	8,5 %	0,4 %

(1) Ces pourcentages sont calculés sur les données non manquantes, soit sur 568 patients (sur 978).

(2) Classes NYHA non reportés dans l'étude ePACT, un proxy de la classe NYHA, basé sur la consommation de diurétiques et proposé et validé par le comité scientifique, a été calculé.

Analyse HAS

L'industriel présente les données issues de plusieurs sources en vie réelle, mais ne discute véritablement que la comparaison avec les données de RTU.

Seules quatre caractéristiques sont documentées : l'âge, le sexe, le type d'atteinte et la sévérité.

Les patients français ayant été traités dans le cadre de la RTU sont plus âgés, concernent davantage de femmes et de patients atteints de forme sauvage que ce qui est observé dans l'essai. La sur-représentation de patients âgés et d'hommes est confirmée par les données de l'étude ePact et de la cohorte française. En revanche, elles ne rapportent pas de données de répartition entre les atteintes séniles et mutées qui permettraient d'éclairer la représentativité de l'essai sur ce critère.

L'impact de ces différences sur les résultats d'efficacité n'est pas discuté par l'industriel.

La répartition des patients dans les stades NYHA I à III, lorsque l'on exclut les stades IV, est proche entre l'essai ATTR-ACT et la cohorte de la RTU. La représentativité de la population de l'essai peut être jugée satisfaisante sur ce critère dans le cadre strict d'une indication excluant ces patients en vie réelle.

En conséquence, les résultats de l'évaluation ne sont pas transposables à une population plus sévère que celle observée dans l'essai.

Malheureusement, les données françaises disponibles ne permettent pas d'estimer le taux de patients actuellement diagnostiqués au stade IV. En effet, d'une part, l'étude ePACT ne recueille pas directement cette donnée et le niveau de sévérité est estimé via la consommation de diurétique ; d'autre part, la répartition des grades de sévérité dans la cohorte française repose sur un taux nul de patients en grade I. Il semblerait cependant que les patients traités en vie réelle soient plus nombreux à être dans des stades avancés de la pathologie :

- 32% des patients sont classés en stade NYHA III à l'inclusion dans l'essai, versus
- 24,9% et 21,2% en stade III et IV respectivement dans l'étude ePACT,
- 37% et 8,5% en stade III et IV respectivement dans la cohorte d'Henri Mondor.

L'impact de ces différences sur les résultats d'efficacité n'est pas discuté par l'industriel.

En analyse de sensibilité, l'industriel teste une répartition NYHA différente : celle observée chez les patients français inclus dans l'essai ATTR-ACT (21,4% NYHA I, 39,3% NYHA II et 39,3% NYHA III).

4.1.3.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Le modèle développé pour l'évaluation médico-économique est un modèle de cohorte de Markov distinguant deux parties :

- une première partie de forme semi-markovienne d'une durée de 30 mois, correspondant à la durée de l'essai clinique ATTR-ACT à partir duquel les données d'efficacité sont dérivées ;
- une deuxième partie de forme chaîne de Markov à partir de la fin de la durée de suivi de l'essai ATTR-ACT.

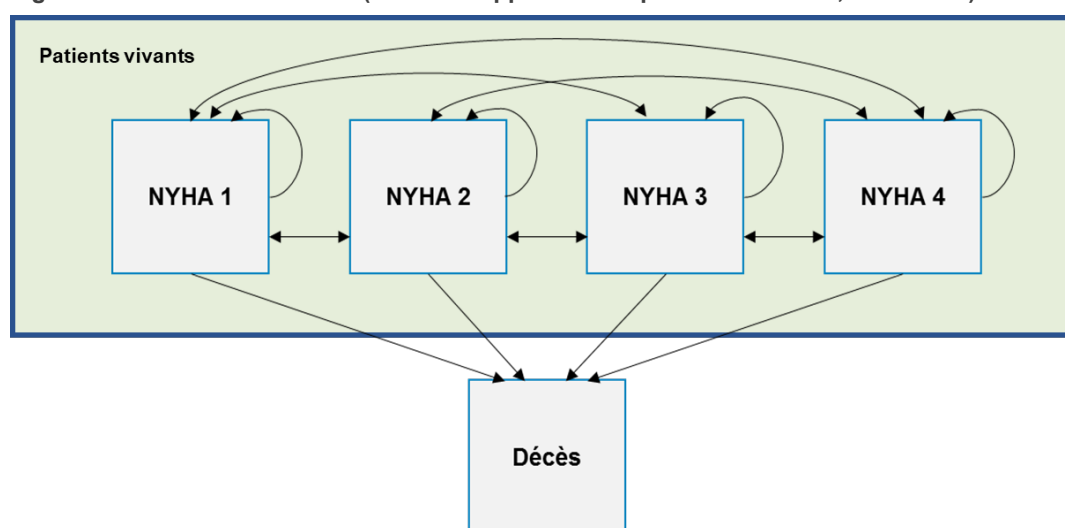
Les états du modèle se définissent par l'état vivant ou décédé du patient. Parmi les patients vivants, l'état de santé se définit par le niveau de sévérité de l'ATTR-CM, à partir de la classification de la New York Heart Association (NYHA) qui permet d'évaluer l'incapacité fonctionnelle dans l'insuffisance

cardiaque. La classification des patients par stade NYHA permet la prise en compte des différences de coûts (en particulier sur les coûts d'hospitalisation) et les différences de qualité de vie en fonction de la sévérité des symptômes de l'insuffisance cardiaque, conséquences de l'ATTR-CM.

Les patients peuvent donc évoluer au travers de deux états de santé, dont l'un est subdivisé en 4 sous-états de santé :

- Patient vivant
 - vivant en classe NYHA I ;
 - vivant en classe NYHA II ;
 - vivant en classe NYHA III ;
 - vivant en classe NYHA IV.
- Patient décédé (état absorbant).

Figure 2 : structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel, mars 2020)



A l'initiation du modèle, les patients sont répartis dans l'état vivant dans les classes NYHA I, II et III en appliquant la répartition observée dans l'essai ATTR-ACT à partir des données groupées des trois bras de traitement (tafamidis 20 mg jour, tafamidis 80 mg par jour, placebo). Aucun patient ne démarre dans le modèle, et donc initie le traitement, dans la classe NYHA IV, puisqu'il s'agit d'un critère d'exclusion de l'essai ATTR-ACT.

A chaque cycle, le patient peut décéder ou rester en vie en évoluant vers un autre état de santé ou en restant dans le même état de santé.

Événements intercurrents du modèle

- Événements indésirables

Les seuls événements pris en compte sont l'infection urinaire et la diarrhée.

La survenue de ces deux EI a un impact sur les coûts, via leurs coûts de traitement. Aucun décrétement d'utilité associé à la survenue d'un EI n'est appliqué, en faisant l'hypothèse que cette désutilité est prise en compte dans l'estimation des utilités spécifiques appliquée pour chaque traitement.

Considérant le caractère chronique de ces deux événements, les coûts sont appliqués à chaque cycle sur toute la durée de simulation.

- Arrêts de traitement

Aucune durée maximale de traitement n'est définie. Les arrêts de traitement modélisés sont ceux qui sont observés dans l'essai pivot. Dans l'essai ATTR-ACT, les motifs d'arrêt du tafamidis sont le décès

du patient (17,5% tous bras confondus), un événement indésirable (6,3%), le retrait du consentement (14,1%) ou la transplantation d'un organe (2,5%).

Il est considéré que le tafamidis est poursuivi jusqu'au décès si le patient n'arrête pas le traitement.

Les arrêts de traitement ont un impact uniquement sur les coûts via l'estimation du nombre de patients encore sous traitement à chaque cycle. Les données d'efficacité provenant de l'essai ATTR-ACT sur la population ITT modifiée (patients ayant reçu au moins une dose de tafamidis) intègrent déjà l'impact des arrêts de traitement. Au-delà de la période de suivi de l'essai, il n'y a plus aucun arrêt de traitement.

– Événements de prise en charge

Parmi les événements de prise en charge qui peuvent survenir en vie réelle (hospitalisation, implantation d'un dispositif médical, transplantation), seules les hospitalisations sont modélisées. Le modèle prend en compte les hospitalisations pour cause cardiovasculaire en analyse de référence, et les hospitalisations toutes causes confondues en analyse de sensibilité.

La survenue d'une hospitalisation a un impact uniquement sur les coûts, via l'estimation du nombre de patients hospitalisés à chaque cycle. Aucun décrétement d'utilité associé à la survenue d'une hospitalisation n'est appliqué, en faisant l'hypothèse que cette désutilité est prise en compte dans l'estimation des utilités spécifiques appliquée pour chaque traitement.

Les implantations d'un dispositif médical et les transplantations ne sont pas pris en compte :

- Dans l'essai ATTR-ACT, aucune implantation de dispositifs a été observée. En revanche, entre 5 et 7% des patients inclus dans l'essai avaient un dispositif d'assistance respiratoire. Dans l'étude ePACT, 24% des patients avaient une intervention pour implantation d'un dispositif d'assistance cardiaque, après le diagnostic d'ATTR-CM. Dans le centre de référence Henri Mondor, les proportions de patients ATTR-CM ayant recours à un dispositif d'assistance cardiaque sont plus élevées (33% avec un pacemaker, 20% avec un défibrillateur-cardiovertreur implantable), avec des proportions croissantes avec le stade NYHA.
- Dans l'essai ATTR-ACT, très peu de transplantations (moins de 3%) ont été observées dans l'essai pivot. Un faible nombre de transplantations est également observé dans le centre de référence Henri Mondor chez des patients avec une ATTR-CM héréditaire, aucune chez les patients avec une ATTR-CM sauvage.

Analyse HAS

Type de modèle

L'industriel justifie le choix de son modèle. Le choix d'une structure markovienne est adapté compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie.

Etats de santé modélisés

Les états de santé sont définis dans un premier temps en distinguant 2 états de santé : les patients décédés et les patients vivants. Parmi les patients vivants, l'évolution de l'état de santé des patients est prise en compte au travers des classes NYHA. Le fait de considérer les classes NYHA comme des sous-états de l'état « vivant » implique de considérer une hypothèse d'indépendance entre les probabilités de décès et la sévérité de la pathologie, définie par les classes NYHA. La principale limite de cette structure de modèle est de ne pas pouvoir prendre en compte les conséquences sur la mortalité de la simulation d'une population avec un profil de sévérité différent ou d'une évolution différente de la pathologie dans les classes NYHA.

En conséquence, sur la figure représentant le modèle mis en œuvre, la transition à l'état « décès » ne provient pas de chaque classe NYHA mais de l'état de santé « vivant ».

Justification du type de modèle et des états de santé

Dans ses réponses à l'échange technique, l'industriel précise que le modèle de Markov a été choisi pour pouvoir considérer une dépendance entre la mortalité et la progression de la maladie, déterminée par les états de santé (classe NYHA). Cette dépendance ne se retrouve pas dans la méthode d'intégration des données cliniques et diverge sur ce point par rapport aux modèles développés pour le NICE et le CADTH, qui considèrent les classes NYHA comme des états de santé et la définition de la mortalité dépendant de la classe NYHA :

- courbes de survie distinctes pour les classes NYHA I/II et la classe NYHA III dans l'évaluation déposée au CADTH
- risques relatifs de décès par classe NYHA pour l'évaluation déposée au NICE.

Un autre modèle dans cette pathologie a été développé pour l'évaluation du tafamidis aux Etats-Unis : il s'agit d'un modèle de Markov considérant deux états de santé « vivant » et « décédé », avec dans l'état « vivant » la survenue d'événements intercurrents (hospitalisations pour cause cardiovasculaire).

L'industriel ne justifie pas le choix de son modèle par rapport aux autres structures de modèle développés pour les autres agences. Les implications du choix de considérer les classes NYHA comme des sous-états de santé ne sont pas énoncées. Toute analyse modifiant le profil des patients quant à la sévérité de la pathologie ou toute analyse testant des évolutions différentes dans les classes NYHA, auront des limites, puisqu'elles ne prendront pas en compte les impacts sur la mortalité.

Evénements intercurrents du modèle

- Les événements indésirables

Les diarrhées et les infections urinaires sont les deux EI les plus fréquemment associés au traitement (incidence $\geq 5\%$), dont l'impact sur les coûts pouvait être estimé. Il s'agit par ailleurs de deux EI qui sont plus fréquents dans le bras placebo que dans le bras tafamidis. Selon l'industriel, la plus faible proportion de ces EI dans le groupe tafamidis pourrait trouver son origine dans l'effet du tafamidis au-delà du système cardiovasculaire, qui entraînerait moins d'effets indésirables liés à un dysfonctionnement autonome.

Le profil de tolérance du tafamidis étant plutôt bon, la sélection de ces deux EI paraît adaptée.

Un autre EI lié au traitement a une incidence $\geq 5\%$, il s'agit des infections des voies urinaires ; mais cet EI concerne finalement peu de patients (9 patients dans le bras tafamidis poolé et 8 patients dans le bras placebo).

- Les arrêts de traitement

La prise en compte des arrêts de traitement dans le modèle est adaptée

- Les événements de prise en charge

Le choix de modéliser les **hospitalisations** pour cause cardiovasculaire est adapté ; le critère de jugement dans l'essai clinique portant sur les hospitalisations pour cause cardiovasculaire.

Dans l'évaluation déposée auprès de l'agence canadienne, le choix a également été fait de ne prendre que les hospitalisations pour cause cardiovasculaire en analyse de référence. En analyse de sensibilité, les hospitalisations toutes causes sont prises en compte en termes de coûts ; du fait d'un faible impact sur les résultats, les résultats ne sont pas présentés.

Le choix d'exclure l'**implantation d'un dispositif médical** est justifié à partir des données de l'essai, de l'étude ePACT et de l'étude dans le centre de référence Henri Mondor. Cependant, dans ces études, les proportions de patients ayant recours à l'implantation d'un dispositif à assistance cardiaque ne sont pas négligeables. L'industriel considère que le fait de les exclure est un choix conservateur puisque le moindre recours attendu aux dispositifs médicaux avec Vyndaqel n'est pas pris en compte. Cependant, au vu des données de vie réelle, il aurait été pertinent de prendre en compte les implantations de dispositif médical pour en mesurer les impacts sur les résultats.

Le choix d'exclure les **transplantations** repose sur une faible incidence. Cet événement est comptabilisé comme un décès dans l'analyse, donc sans coût associé ce qui semble favorable à tafamidis. Aucune analyse de sensibilité n'a été réalisée, ce qui ne permet pas de quantifier l'incertitude autour de ce choix.

Dans l'évaluation déposée auprès de l'agence canadienne, la transplantation est prise en compte en analyse de référence, en tant qu'état de santé dans la modélisation. Une analyse en scénario, sans prise en compte de la transplantation, indique un impact faible sur les résultats d'efficience (augmentation de 8% du RDCR).

4.1.3.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation est fixée à 10 ans dans l'analyse de référence.

Cette durée a été retenue au regard de :

- la durée nécessaire pour simuler environ 100 % de décès dans le bras placebo (0,06% à 10 ans) ;
- l'avis des 3 experts du comité scientifique.

En analyse de sensibilité, des durées de simulation alternatives (5 ans et 15 ans) sont testées.

Durée des cycles du modèle

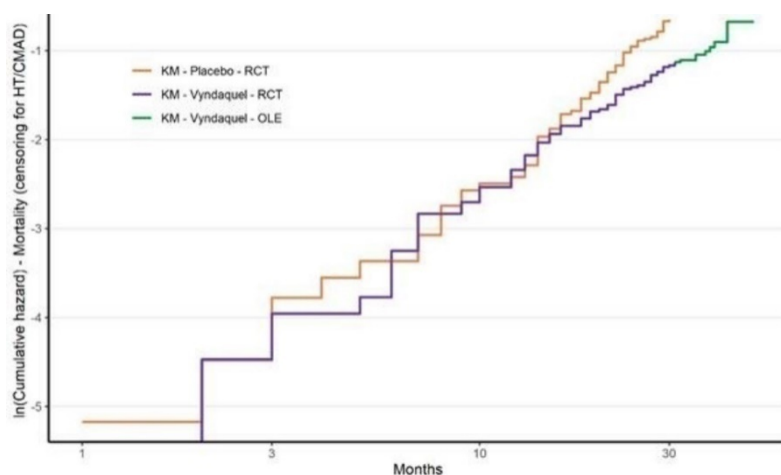
La durée d'un cycle dans le modèle est fixée à 1 mois.

Une correction de demi-cycle est appliquée, considérant que les transitions des patients ont lieu à mi-chemin du cycle.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

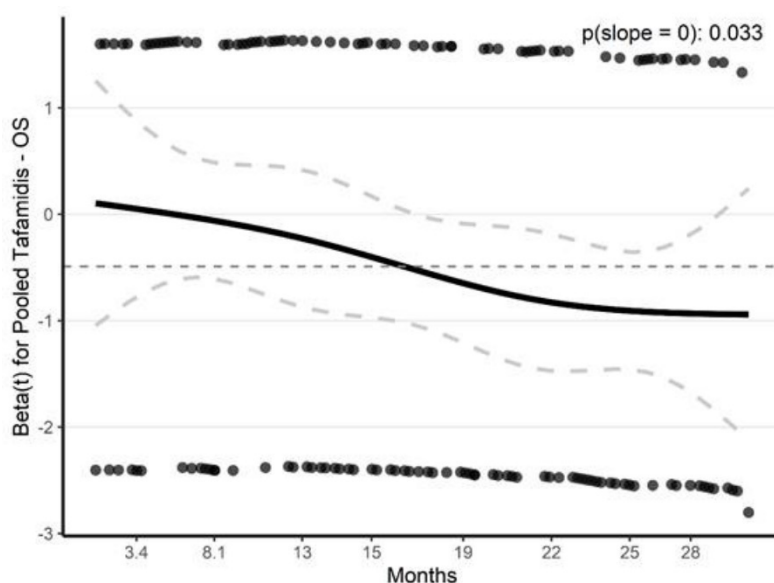
- L'hypothèse de proportionnalité des risques n'étant pas vérifiée, un modèle à risque proportionnel ne peut pas être utilisé :
 - L'écart entre les courbes du $\log(-\log(S(t)))$ – (avec $S(t)$ la fonction de survie et t , le temps) associés à chaque traitement n'est pas constant au cours du temps puisque les courbes se croisent à plusieurs temps, indiquant un effet traitement dépendant du temps.

Figure 3. Courbes transformées de fonction de risques cumulés pour la mortalité



- le test basé sur les résidus de Schoenfeld indique une p-value $< 0,05$ rejetant l'hypothèse de proportionnalité.

Figure 4. Analyse statistique des résidus de Schoenfeld pour la mortalité



Par conséquent, l'extrapolation des données de survie a été réalisée, en supposant que les données de survie observées dans l'essai ATTR-ACT pour les bras tafamidis et placebo, puis dans l'étude d'extension pour le tafamidis suivent une distribution statistique théorique, permettant leur extrapolation au-delà de la période de suivi (49 mois pour le bras tafamidis, 30 mois pour le bras placebo). Un ajustement en deux morceaux a été choisi : les courbes de Kaplan-Meier ont été conservées jusqu'au dernier point de suivi dans chacun des deux bras, puis ajustement par une fonction paramétrique.

- L'hypothèse d'un maintien de l'effet du tafamidis versus le placebo au-delà de 30 mois et jusqu'au décès du patient, que ce soit pour la mortalité, l'évolution de la maladie dans les

classes NYHA et les hospitalisations pour cause cardiovasculaire, est retenue. Cette hypothèse est soutenue par le fait que :

- l'effet bénéfique du tafamidis versus le placebo apparaît à 18 mois et continue à progresser jusqu'à 30 mois en termes de survie globale ;
 - la probabilité de transition vers une classe NYHA plus sévère dans le bras tafamidis diminue entre les intervalles de temps 24-30 mois (dernier cycle de l'essai ATTR-ACT) et 30-49 mois (étude d'extension) ; probabilités respectivement de 2,7% et 0,6%.
- Au-delà de la période de suivi de l'essai, il n'y a plus aucun arrêt de traitement, considérant que l'effet du traitement sur l'évolution de l'état de santé est constant de 30 mois, jusqu'à la fin de la durée de simulation et que cet effet a été estimé sur la proportion conservée de patients sous traitement à 30 mois.

Analyse HAS

La durée de simulation

Une durée de simulation de 10 ans est acceptable.

Selon les données du registre THAOS, la survie médiane depuis le diagnostic est de 3,1 ans pour les patients atteints d'ATTR-CM sénile et de 3,7 ans pour les patients atteints d'ATTR-CM héréditaire. De plus, chez les patients de plus de 70 ans, un taux de survie à 5 ans d'environ 20% pour les patients atteints d'ATTR-CM sénile (n=208) et entre 10 et 20% pour les patients ATTR-CM héréditaires (n=54) a été estimé.

L'étude ePACT (données du SNDS) a estimé un taux de survie de 75% à 7,7 mois, de 72% à 1 an, 64% à 2 ans et une médiane de survie de 33,7 mois (2,8 ans). Le nombre très important de perdu de vue à 5 ans ne permet pas une évaluation fiable du taux de survie à 5 ans.

La durée des cycles

La durée des cycles est discutable (1 mois) sachant qu'elle ne correspond pas aux fréquences des visites réalisées dans l'essai ATTR-ACT, qui ont lieu tous les 6 mois, et au cours desquelles des changements d'état de santé sont notés. Ce qui implique que durant les 6 premiers cycles, aucun changement de classe NYHA n'est opéré, seules des transitions vers l'état décès sont appliquées. Sur la suite de la modélisation, entre chaque intervalle de 6 mois (6-12 mois, 12-18 mois, 18-24 mois, 24-30 mois et 30-38 mois), des probabilités de transition identiques sont appliquées.

Selon l'industriel, des cycles courts permettent de prendre en compte de façon appropriée les cycles de traitements et les hospitalisations pour raison cardiovasculaire. Cependant, les taux d'hospitalisations toutes causes confondues sont estimées à partir de l'essai ATTR-ACT sur une durée de 6 mois.

L'intérêt de cycles courts n'est pas suffisamment argumenté et l'impact sur les résultats d'efficience n'est pas discuté.

Les hypothèses d'extrapolation

Suite à la vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques (hypothèse non vérifiée), une méthode d'extrapolation en deux morceaux a été choisie. Cette méthode permet de conserver les données observées des courbes de Kaplan-Meier ; un ajustement complet des données par une distribution statistique étant en faveur du bras tafamidis.

L'industriel fait l'hypothèse du maintien d'un effet traitement du tafamidis versus le placebo au-delà de 30 mois et jusqu'au décès du patient, à la fois pour la mortalité, pour l'évolution des patients dans les stades NYHA (probabilités de transition constantes d'un état à un autre) et pour les hospitalisations cardiovasculaires (probabilités constantes au cours du temps). Les justifications apportées par l'industriel ne sont pas suffisantes :

- le maintien de l'effet du tafamidis sur la mortalité est justifié par un effet bénéfique observé entre 18 mois et 30 mois. Aucune donnée ne permet de confirmer que cet effet, observé sur une durée d'1 an, va perdurer de façon constante pendant plus de 7 ans.
- Le maintien de l'effet du tafamidis sur l'évolution des patients dans les stades NYHA est justifié par des probabilités de transition vers un stade plus sévère décroissantes entre 30 mois et 49 mois dans l'étude d'extension. L'étude d'extension confirme l'effet bénéfique du tafamidis, mais ne permet pas de mesurer cet effet en différentiel par rapport au placebo. De plus, reste une incertitude à quantifier au-delà de 49 mois.
- Aucune discussion n'est apportée sur l'hypothèse de constance des probabilités d'hospitalisation.

Des analyses de sensibilité auraient dû à minima être réalisées sur :

- la mortalité, en testant des distributions statistiques conduisant à un effet traitement relatif décroissant dans le temps ;
- l'évolution des patients dans les stades NYHA, en appliquant par exemple la même matrice de probabilités de transition dans les deux bras, à partir de moments dans le temps à définir et à tester.

4.1.3.4. Estimation des proportions de patients par état et par cycle

Sources de données

La principale source de données pour estimer les proportions de patients dans les états de santé provient de l'essai clinique ATTR-ACT (étude B3461028).

Les résultats de l'essai d'extension de l'essai ATTR-ACT (étude B3461045) ont également été utilisés pour estimer la survie globale du tafamidis entre la fin de la période de suivi de l'essai ATTR-ACT (30 mois) et 49 mois.

➔ Essai ATTR-ACT

L'essai ATTR-ACT est une étude de phase 3, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée et en double aveugle, comparant deux bras de traitement avec le tafamidis méglumine, à une dose de 20 mg par jour et à une dose de 80 mg par jour, versus un bras placebo. La durée de suivi de l'essai est de 30 mois.

441 patients ont été randomisés entre le 9 décembre 2013 et août 2015, dans 48 centres dans 13 pays. Deux centres en France ont inclus 28 patients. Les patients ont été randomisés dans 3 bras de traitement : 88 patients dans le bras tafamidis à 20 mg, 176 patients dans le bras tafamidis à 80 mg et 177 patients dans le bras placebo.

Dans ces 3 bras de traitement, les patients recevaient également le traitement standard symptomatique.

La randomisation a été stratifiée selon :

- le génotype sauvage ou héréditaire de l'ATTR-CM ;
- la classification fonctionnelle NYHA à l'inclusion.

Tableau 8. Principales caractéristiques de l'essai ATTR-ACT et résultats sur le critère principal d'efficacité

Référence	Maurer, M. S. et al. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. N Engl J Med 379, 1007-1016, doi:10.1056/NEJMoa1805689 (2018)8.
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT01994889
Objectif principal de l'étude	Evaluer l'efficacité d'une dose orale journalière de 20 mg ou 80 mg de tafamidis sur la mortalité toutes causes confondues et la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire versus placebo ainsi que la sécurité et la tolérance du traitement.
Schéma de l'étude	Patients randomisés en 3 bras dont 2 expérimentaux et 1 contrôle. Les patients inclus dans les bras expérimentaux ont reçu une dose journalière de tafamidis de 20 mg ou 80 mg pendant 30 mois, en supplément de leur traitement de référence standard (par ex. diurétiques). Les patients inclus dans le bras placebo ont reçu une prise quotidienne de placebo pendant 30 mois en supplément de leur traitement de référence standard. Les visites de suivi étaient prévues à la 2ème semaine, au 1er mois et au 3ème mois, puis à intervalles de trois mois (6ème, 9ème, 12ème mois, etc.).
Traitements étudiés	Traitements concomitants : Les patients étaient autorisés à prendre d'autres médicaments au cours de l'étude, à l'exception de ceux définis au protocole (voir la rubrique critères de non-inclusion). Les traitements standards de référence (dans le traitement symptomatique de l'ATTR-CM) autorisés devaient être stables depuis au moins 4 semaines avant l'inclusion dans l'étude à l'exception des diurétiques, pour lesquels des modifications de dose étaient permises à partir de la 4ème semaine après la première visite. A l'inclusion, 90,9% des patients du bras tafamidis 20 mg, 89,2% des patients du bras tafamidis 80 mg et 91% des patients du bras placebo prenaient des traitements médicamenteux concomitants. Au total, des traitements médicamenteux concomitants ont été pris par l'ensemble (100%) des patients au cours de l'étude.
Critère de jugement principal	Critère composite hiérarchisé associant la mortalité toutes causes confondues à 30 mois et la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire (CV) sur 30 mois, évalué par la méthode statistique de Finkelstein-Schoenfeld (S-F). L'analyse a été effectuée sur une population ITT modifiée (ITTm), incluant tous les patients recrutés ayant reçu au moins une dose de tafamidis ou de placebo et ayant subi au moins une évaluation relative à l'efficacité du traitement reçu postérieure à leur inclusion dans l'étude (c.-à-d. une visite clinique, une hospitalisation ou un décès). Les transplantations cardiaques, cœur-foie et les implantations de dispositif d'assistance circulatoire mécanique étaient considérées comme des motifs d'arrêt de l'étude. Ces patients restaient cependant comptabilisés dans la population d'analyse et étaient traités comme des décès dans l'analyse principale d'efficacité.

Résultats sur le critère principal d'efficacité	Analyse Finkelstein-Schoenfeld	Groupe Tafamidis (N=264)	Groupe Placebo (N=177)
	Nombre de patients vivants, n (%)	186 (70,5)	101 (57,1)
	Fréquence moyenne des hospitalisations pour cause CV	0,297	0,455
	p-value	0,0006	-

Les résultats des analyses combinant les patients des groupes tafamidis 20 mg et tafamidis 80 mg versus les patients du groupe placebo sont utilisés dans la modélisation économique ; l'essai n'était pas conçu pour démontrer une différence statistique entre l'efficacité du tafamidis à la dose de 20 mg et celle à la dose de 80 mg, mais pour démontrer une différence statistique entre l'efficacité du tafamidis et celle du placebo.

Dans des analyses exploratoires par dose, une meilleure efficacité est observée dans le bras 80 mg comparée au bras 20 mg, notamment en termes de survie globale : différence statistiquement significative entre le bras placebo et le bras 80 mg mais pas entre le bras placebo et le bras 20 mg.

– Etude d'extension de l'essai ATTR-ACT

L'objectif de cette étude était de collecter des données additionnelles de tolérance sur l'utilisation du tafamidis chez les patients atteints d'ATTR-CM. Les patients ayant terminé l'essai ATTR-ACT pouvait poursuivre le tafamidis selon le même schéma posologique ou démarrer le traitement par tafamidis pour ceux qui étaient dans le groupe placebo (randomisé 1 :2 20 mg ou 80 mg).

Au troisième amendement du protocole de l'étude (20 juillet 2018), tous les patients traités par tafamidis 20 mg ou 80 mg ont reçu une dose unique de 61 mg par jour.

Une nouvelle cohorte a également inclus des patients additionnels atteints d'ATTR-CM et n'ayant pas participé à l'étude initiale ATTR-ACT.

Tableau 9. Critères d'évaluation de l'étude d'extension B3461045

Critères de jugement	Etude d'extension de l'étude ATTR-ACT
Critère d'évaluation principal	Tolérance, mesurée au moyen des paramètres suivants : Mortalité toutes causes confondues ; Incidence des EI liés au traitement.
Autres critères d'évaluation clés	Mortalité pour cause CV ; Fréquence d'hospitalisation toutes causes confondues ; Fréquence d'hospitalisation pour cause CV ; Evolution du score global au questionnaire KCCQ ; Classification NYHA.

Tableau 10. Résultats de l'analyse combinée de la mortalité toutes causes confondues des études ATTR-ACT et d'extension

	Groupe tafamidis (ATTR-ACT) / tafamidis (extension) (N=264)	Groupe placebo (ATTR-ACT) / tafamidis (extension) (N=177)
Rapport de risques issus d'un modèle à risques proportionnels de Cox.	0,64	
IC95%	[0,47, 0,85]	
p-value	0,001	

– Etude pivot de bioéquivalence B3461056

Une nouvelle formulation galénique a été développée afin de faciliter l'administration du traitement et son adhérence chez les patients avec la prise d'une seule capsule par jour (vs 4 gélules de 20 mg par jour).

L'étude pivot de bioéquivalence B3461056 était une étude de phase 1, ouverte, randomisée, en cross-over, à doses multiples conduite afin de démontrer la bioéquivalence du tafamidis sous sa forme d'acide libre à la dose de 61 mg par rapport au tafamidis méglumine à la dose de 80 mg (4 x 20 mg) chez des volontaires sains. Cette étude de bioéquivalence s'est déroulée au cours de l'étude pivot ATTR-ACT.

Les résultats ont montré que la dose de 61 mg d'acide libre de tafamidis était bioéquivalente à l'état d'équilibre à la dose de 80 mg de tafamidis méglumine, pour les deux paramètres étudiés (C_{max,eq} et AUC₀₋₂₄), selon les critères de bioéquivalence définis par l'EMA.

Analyse HAS

Essai ATTR-ACT

Les résultats d'efficacité combinés des deux bras tafamidis (dose à 80 mg et dose à 20 mg) sont pris en compte dans la modélisation économique, alors que l'AMM est octroyée au tafamidis 61 mg (1 gélule quotidienne de 61 mg) qui a une bioéquivalence avec le tafamidis méglumine à 80 mg (4 gélules quotidiennes de 20 mg). L'industriel mentionne que des analyses exploratoires par dose ont été réalisées, et aboutissent à une meilleure efficacité dans le bras tafamidis 80 mg par rapport au bras tafamidis 20 mg, notamment sur la survie globale (différence significative entre le placebo et le tafamidis 80 mg, différence non significative entre le placebo et le tafamidis 20 mg).

L'industriel considère que cette méthode est conservatrice en termes d'efficacité. L'impact de pooler les résultats d'efficacité des deux bras tafamidis de l'essai ATTR-ACT sur les résultats d'efficience n'est pas discuté.

Méthode d'estimation

La méthode d'estimation des proportions de patients dans les états de santé est effectuée en deux étapes.

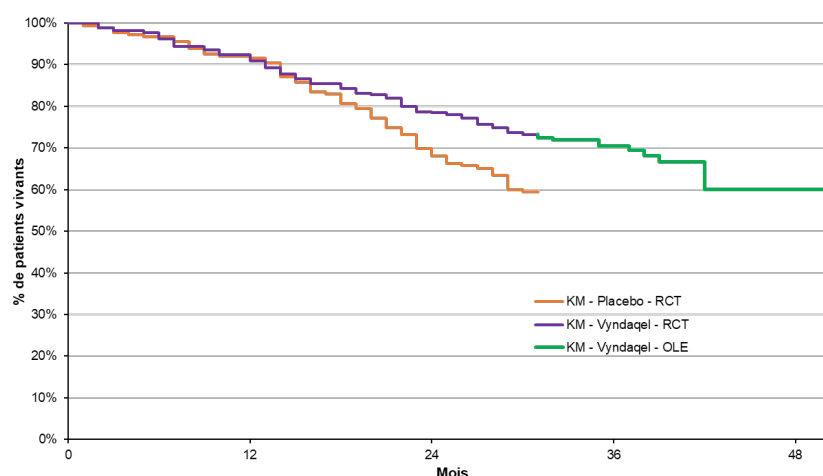
1. Estimation de la proportion de patients décédés à chaque cycle (%Décès), à partir des courbes de survie ajustées et extrapolées, observées dans les essais cliniques ATTR-ACT et d'extension.
2. Parmi les patients vivants ($\% \text{vivants} = 1 - \% \text{Décès}$), estimation des proportions de patients dans les sous-états NYHA, à partir des répartitions observées dans l'essai clinique ATTR-ACT, puis extrapolées au-delà de 30 mois en appliquant une matrice de probabilités de transition.

➔ Estimation de la proportion de patients dans l'état décès

Les proportions de patients décédés sont estimées à chaque cycle à partir des courbes de Kaplan-Meier observées dans l'essai ATTR-ACT jusqu'à 30 mois pour le bras tafamidis et le bras placebo, et dans l'essai d'extension B3461045 complétant les données de survie de 30 mois à 49 mois pour le bras tafamidis.

Les patients suivis dans l'essai d'extension et pris en compte pour renseigner les données de survie de 30 à 49 mois dans la modélisation sont ceux qui ont été traités par du tafamidis 20 mg ou du tafamidis 80 mg dans l'essai ATTR-ACT.

Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier sur la survie globale, à partir de l'essai ATTR-ACT pour le placebo et ATTR-ACT et étude d'extension pour le tafamidis (Source : rapport industriel, mars 2020)



Au-delà des données disponibles (49 mois pour le bras tafamidis et 30 mois pour le bras placebo), les proportions de patients sont estimées à partir d'une même fonction paramétrique pour les deux bras.

Six distributions classiques ont été testées (Exponentielle, Weibull, Log-logistic, Log-normale, Gompertz et Gamma). Le modèle paramétrique a été sélectionné en fonction de la qualité de l'adéquation aux courbes de Kaplan Meier (inspection visuelle, critères AIC et BIC) ainsi que de la plausibilité clinique des données de survie extrapolées estimées à 5 ans, 10 ans et 15 ans dans les deux bras de traitement tafamidis et placebo.

Figure 6. Ajustement et extrapolation des courbes de survie globale (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

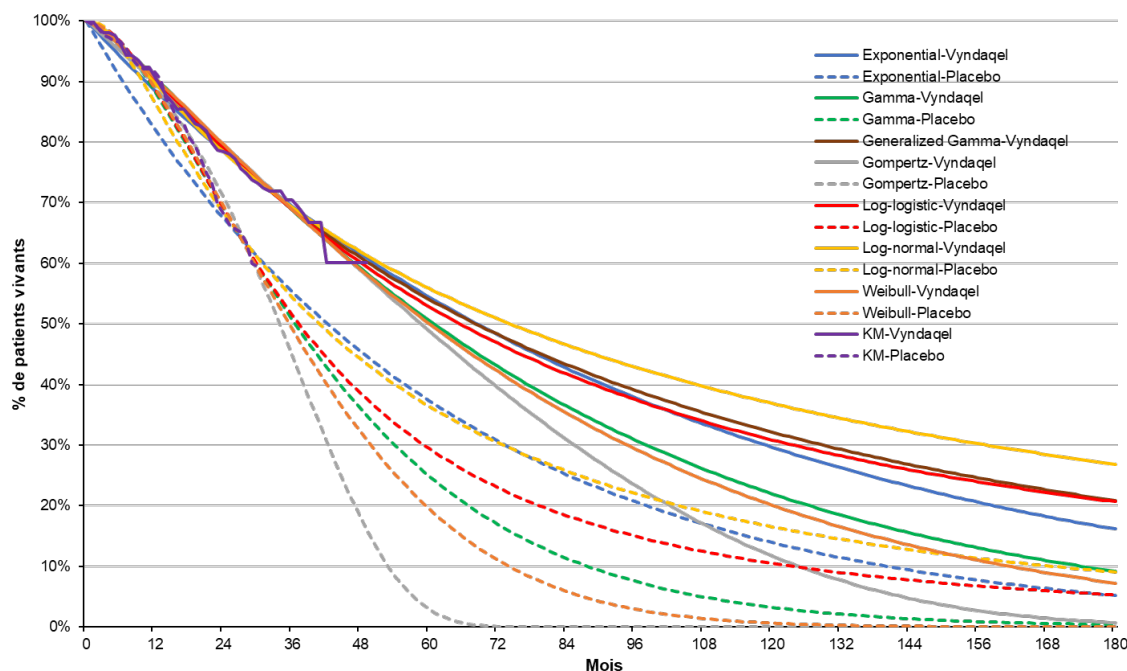


Tableau 11. Critères AIC et BIC pour l'extrapolation de la mortalité

	Tafamidis doses combinées		Prise en charge standard	
	AIC	BIC	AIC	BIC
Exponentielle	885,48	889,05	737,81	740,79
Weibull	884,37	891,53	723,08	729,43
Gompertz	886,27	893,42	722,62	728,97
Log-Normal	883,50	890,65	733,41	739,76
Log-Logistique	883,60	890,75	724,67	731,03
Gamma	884,06	891,21	724,43	730,78
Gamma généralisée	885,13	895,85	NA	NA

Les critères AIC et BIC étant très proches les uns des autres, les données de survie extrapolées pour le bras placebo sont comparées aux données de vie réelles disponibles :

- Une durée médiane de survie de 3,1 ans est estimée dans le registre international THAOS pour les patients atteints d'une ATTR-CM sauvage et 3,7 ans pour les patients atteints d'une ATTR-CM héréditaire. Par ailleurs, dans cette étude, les patients de plus de 70 ans ont un taux de survie à 5 ans d'environ 20% pour l'ATTR-CM sauvage et entre 10 et 20% pour l'ATTR-CM héréditaire.
- Les résultats de l'étude ePACT, à partir des données du SNDS, indiquent une médiane de survie de 2,8 ans et un taux de survie de 64% à 2 ans. Cependant, les données disponibles ne permettent pas d'estimer un taux de survie à 5 ans.

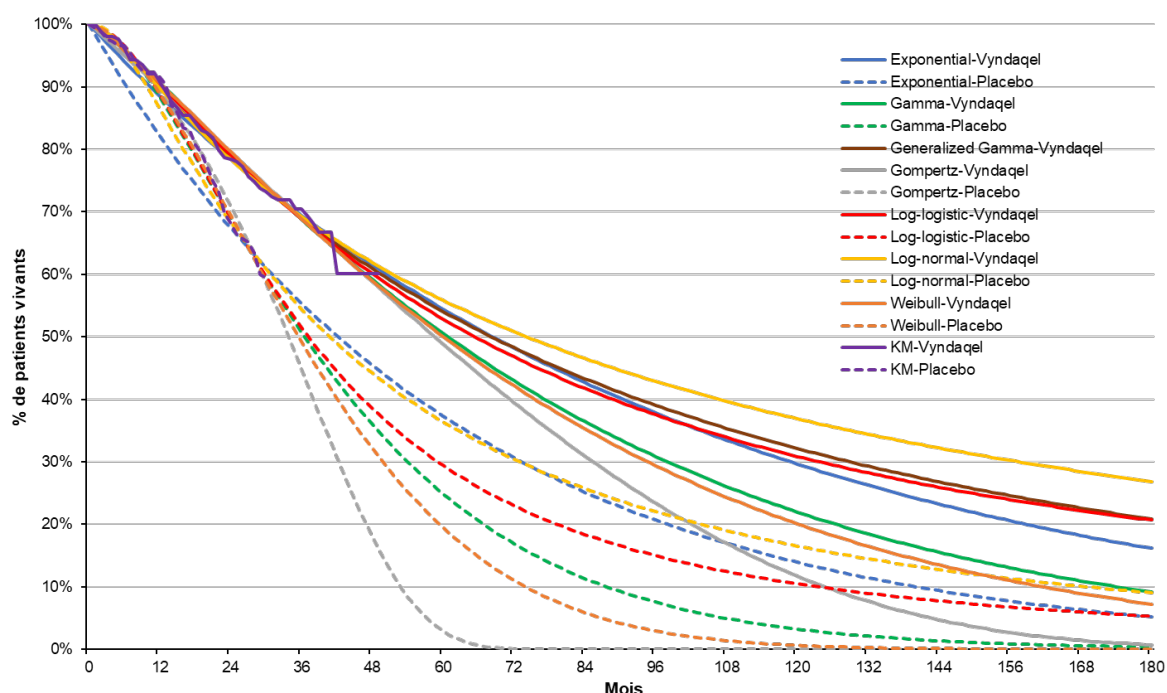
Tableau 12. Estimation de la survie médiane et taux de survie à 5, 10 et 15 ans selon les extrapolations (Source : rapport industriel, mars 2020)

	tafamidis				Prise en charge standard			
	Survie médiane	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans	Survie médiane	Survie à 5 ans	Survie à 10 ans	Survie à 15 ans
Exponentielle	5,7 ans	54%	30%	16%	3,5 ans	37%	14%	5%
Weibull	5 ans	50%	20%	7%	2,9 ans	19%	1%	0%
Gompertz	4,9 ans	49%	12%	1%	2,8 ans	3%	0%	0%
Log-Normal	6,2 ans	56%	37%	27%	3,4 ans	36%	17%	9%
Log-Logistique	5,4 ans	53%	31%	21%	3,1 ans	29%	10%	5%
Gamma	5 ans	50%	22%	9%	3,1 ans	25%	3%	0%

Les modèles paramétriques permettant les extrapolations les plus plausibles à long terme sont la distribution de Gamma et de Weibull. En analyse de référence, la distribution Gamma est utilisée pour les deux bras de traitement. En analyse de sensibilité, la distribution de Weibull est utilisée pour les deux bras de traitement.

Les courbes de survie globale du tafamidis et du placebo ainsi extrapolées sont présentées ci-dessous.

Tableau 13. Extrapolations des courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)



➔ Probabilités de transition entre les sous-états NYHA de l'initiation à 30 mois

A l'initiation, la répartition observée dans les sous-états NYHA dans l'essai ATTR-ACT en combinant les bras de traitement tafamidis et placebo est appliquée du cycle 1 au cycle 5. Sur ces 5 premiers cycles, les patients vivants ne changent pas d'état de santé, seules les proportions entre patients vivants et décédés varient du fait de l'application des courbes de survie globale.

Entre 6 mois et 30 mois, les distributions des patients dans chaque classe NYHA à 6 mois, 12 mois, 18 mois, 24 mois et 30 mois reproduisent les données observées dans l'essai ATTR-ACT et sont estimées en fonction de la classe NYHA d'appartenance à l'initiation. Entre chaque intervalle de 6 mois (6-12 mois, 12-18 mois, 18-24 mois, 24-30 mois), les matrices de distributions sont fixes..

Les matrices de distribution appliquées à chaque période de temps de 6 mois, jusqu'à 30 mois, sont présentées ci-dessous.

Tableau 14: Transition des patients de la classe NYHA d'origine (à l'initiation) aux autres classes NYHA à chaque temps d'observation, exprimée en pourcentage- Bras tafamidis – Données observées dans l'essai ATTR-ACT (Source : rapport technique de l'industriel, mars 2020)

	NYHA I				NYHA II				NYHA III				NYHA IV			
Inclu-sion*	8,39%				59,64%				31,97%				0,00%			
Mois	NYHA I à I	NYHA II à I	NYHA III à I	NYHA IV à I	NYHA I à II	NYHA II à II	NYHA III à II	NYHA IV à II	NYHA I à III	NYHA II à III	NYHA III à III	NYHA IV à III	NYHA I à IV	NYHA II à IV	NYHA III à IV	NYHA IV à IV
6	56,5%	7,2%	0,0%	0,0%	39,2%	75,1%	29,0%	0,0%	4,3%	17,0%	67,8%	0,0%	0,0%	0,7%	3,2%	100,0%
12	52,2%	6,9%	1,9%	0,0%	47,8%	75,8%	39,6%	0,0%	0,0%	16,6%	56,6%	0,0%	0,0%	0,7%	1,9%	100,0%
18	38,1%	9,6%	2,3%	0,0%	47,6%	69,7%	27,3%	0,0%	14,3%	20,7%	68,1%	0,0%	0,0%	0,0%	2,3%	100,0%
24	50,0%	10,3%	0,0%	0,0%	30,0%	67,5%	27,0%	0,0%	15,0%	21,4%	62,2%	0,0%	5,0%	0,8%	10,8%	100,0%
30	36,8%	11,5%	0,0%	0,0%	36,8%	59,8%	30,0%	0,0%	21,1%	28,7%	63,3%	0,0%	5,3%	0,0%	6,7%	100,0%
* Pour l'inclusion, la répartition dans la cohorte complète est considérée																

Tableau 15: Transition des patients de la classe NYHA d'origine (à l'initiation) aux autres classes NYHA à chaque temps d'observation, exprimée en pourcentage- Bras placebo – Données observées dans l'essai ATTR-ACT (Source : rapport technique de l'industriel, mars 2020)

	NYHA I				NYHA II				NYHA III				NYHA IV			
Inclu-sion*	8,39%				59,64%				31,97%				0,00%			
Mois	NYHA I à I	NYHA II à I	NYHA III à I	NYHA IV à I	NYHA I à II	NYHA II à II	NYHA III à II	NYHA IV à II	NYHA I à III	NYHA II à III	NYHA III à III	NYHA IV à III	NYHA I à IV	NYHA II à IV	NYHA III à IV	NYHA IV à IV
6	53,8%	6,2%	3,9%	0,0%	46,2%	76,3%	21,6%	0,0%	0,0%	17,5%	70,6%	0,0%	0,0%	0,0%	3,9%	100,0%
12	27,3%	7,0%	0,0%	0,0%	54,5%	65,1%	23,9%	0,0%	18,2%	26,7%	69,6%	0,0%	0,0%	1,2%	6,5%	100,0%
18	22,2%	3,9%	5,4%	0,0%	55,6%	64,9%	24,3%	0,0%	11,1%	29,9%	67,6%	0,0%	11,1%	1,3%	2,7%	100,0%
24	12,5%	1,6%	0,0%	0,0%	75,0%	50,0%	28,0%	0,0%	12,5%	45,2%	60,0%	0,0%	0,0%	3,2%	12,0%	100,0%
30	16,7%	5,3%	0,0%	0,0%	66,6%	49,1%	26,3%	0,0%	16,7%	38,6%	63,2%	0,0%	0,0%	7,0%	10,5%	100,0%
* Pour l'inclusion, la répartition dans la cohorte complète est considérée																

→ Probabilités de transition entre les sous-états NYHA au-delà de 30 mois

Aucune donnée n'est disponible sur l'évolution des patients dans les classes NYHA au-delà de 30 mois. L'estimation des proportions de patients est ainsi effectuée en deux étapes :

1. A partir des courbes de survie globale extrapolées dans les deux bras de traitement, le nombre de patients décédés à chaque cycle est estimé et est ventilé dans chaque classe NYHA, à partir de la répartition des décès par classe NYHA observée dans l'essai ATTR-ACT (Cf. tableau ci-dessous).

Afin de s'assurer de la bonne prise en compte de tous les décès par classe NYHA, une règle est vérifiée : si le nombre de décès estimé pour une classe NYHA est supérieur au nombre de patients encore en vie dans cette classe, alors tous les patients de cette classe sont considérés comme décédés, et le surplus de patients décédés est ponctionné dans la classe NYHA ayant la fréquence la plus élevée.

Tableau 16. Répartition des décès dans les classes NYHA, observée dans l'essai ATTR-ACT (Source : rapport technique de l'industriel, mars 2020)

Classe NYHA au moment du décès	tafamidis	placebo
NYHA I	4,2%	2,8%
NYHA II	25,0%	29,6%
NYHA III	63,9%	59,2%
NYHA IV	6,9%*	8,5%*

* La majorité des patients meurent avant d'atteindre la classe NYHA IV, il n'y a donc pas beaucoup de patients dans la classe NYHA IV. Comme il n'y a pas beaucoup de patients cette classe, proportionnellement aux autres classes NYHA (avec plus de patients), une faible proportion de patients meure en classe NYHA IV.

2. A partir du nombre de patients vivants estimés dans chaque classe NYHA, une matrice de probabilités de transition est appliquée afin de faire évoluer les patients dans les stades NYHA.

Cette matrice de probabilités est estimée à partir des répartitions observées à la fin de l'essai ATTR-ACT entre le mois 24 et le mois 30 ; elle est ensuite appliquée à chaque cycle sur toute la durée de simulation restante (Cf. tableau ci-dessous).

Tableau 17. Probabilités de transition d'une classe NYHA à un autre, basées sur les répartitions observées entre les mois 24 et 30 de l'étude ATTR-ACT (Source : rapport technique de l'industriel, mars 2020)

	tafamidis				Placebo			
	→NYHA I	→ NYHA II	→NYHA III	→NYHA IV	→NYHA I	→NYHA II	→NYHA III	→NYHA IV
De NYHA I	0,936	0,049	0,015	0,000	0,803	0,167	0,030	0,000
De NYHA II	0,009	0,952	0,037	0,002	0,009	0,945	0,047	0,000
De NYHA III	0,004	0,033	0,959	0,004	0,000	0,040	0,936	0,024
De NYHA IV	0,000	0,065	0,065	0,869	0,000	0,000	0,000	1,000

En analyse de sensibilité, une autre matrice de probabilités est estimée à partir des répartitions observées entre le mois 18 et le mois 24 dans l'essai ATTR-ACT.

Tableau 18. Probabilités de transition d'une classe NYHA à une autre, basées sur les répartitions observées entre les mois 18 et 24 de l'étude ATTR-ACT – Analyse de sensibilité (Source : rapport technique de l'industriel, mars 2020)

	tafamidis				placebo			
	→NYHA I	→NYHA II	→NYHA III	→NYHA IV	→NYHA I	→NYHA II	→NYHA III	→NYHA IV
De NYHA I	0,945	0,055	0,000	0,000	0,803	0,167	0,030	0,000
De NYHA II	0,011	0,956	0,031	0,002	0,003	0,925	0,062	0,010
De NYHA III	0,003	0,041	0,942	0,014	0,000	0,033	0,962	0,005
De NYHA IV	0,000	0,000	0,000	1,000	0,000	0,109	0,000	0,891

Analyse HAS

Estimation de la survie globale

La survie globale est estimée à partir des courbes de Kaplan-Meier des deux bras de traitement observées dans l'essai ATTR-ACT, indépendamment de l'évolution des patients dans les états de santé, définies au travers des classes NYHA. Toutes modifications de la cohorte à l'initiation ou de l'évolution de la pathologie au travers des classes NYHA n'auront aucun impact sur l'estimation de la survie globale. La courbe de survie globale est représentative du profil de patients inclus dans l'essai ATTR-ACT et de l'évolution de la pathologie observée dans l'essai ATTR-ACT.

La méthode d'estimation de la survie globale, par les courbes de survie, est acceptable, bien qu'elle ne soit pas correctement présentée dans le rapport technique, avec des éléments contradictoires par rapport aux éléments de réponse à l'échange technique (ajustement des courbes de Kaplan-Meier par une distribution statistique dans le rapport technique).

Le choix de modéliser les données observées dans l'essai ATTR-ACT et l'essai d'extension est justifié et permet de prendre en compte l'absence d'effet entre les bras tafamidis et placebo qui est observé au moins jusqu'à 18 mois.

Les limites suivantes sont notées dans la méthode d'estimation de la survie globale :

- Le choix de modéliser les courbes de Kaplan-Meier jusqu'au dernier point de suivi n'est pas discuté par l'industriel. Notamment pour le bras tafamidis, les données de l'essai d'extension portent sur peu de patients à risque à partir du mois 43 (moins de 10 patients) conduisant à des ruptures en escalier importantes dans la courbe de Kaplan-Meier. Une date différente à partir de laquelle les données observées sont extrapolées n'a pas été testée. L'impact de ce choix sur les résultats n'est pas connu.
- Le choix de prendre en compte les données observées de Kaplan-Meier semble être un choix conservateur ; l'industriel a en effet montré dans le cadre de l'échange technique, que l'ajustement des données observées par une distribution statistique dès le temps 0 était en faveur du tafamidis. Cependant, une analyse de sensibilité ajustant et extrapolant les données de survie par une distribution statistique aurait permis d'en mesurer l'impact sur les résultats.

L'extrapolation des courbes de survie, au-delà des durées de suivi, par une autre distribution statistique (Weibull, plutôt que Gamma) a un faible impact sur les résultats d'efficacité (RDCR - 4%).

En termes d'interprétation, l'effet bénéfique du tafamidis sur la survie globale est observé à partir de 18 mois environ. Avant 18 mois, les courbes de survie du tafamidis et du placebo se superposent. Cette observation se fonde uniquement sur une inspection visuelle des courbes de Kaplan-Meier pour la mortalité, l'industriel n'ayant pas fourni les hazard ratio à différents temps (avant 18 mois et

après 18 mois par exemple). Cet effet bénéfique sur la mortalité ne peut pas être mis en relation avec un état de santé meilleur avec le tafamidis par rapport au placebo, du fait d'une indépendance des deux paramètres. Aucun élément de discussion n'est apporté par l'industriel.

Estimation des probabilités de transition entre les sous-états NYHA

Entre 6 mois et 30 mois, les répartitions des patients dans les différentes classes NYHA reproduisent les données observées tous les 6 mois dans l'essai ATTR-ACT.

Deux limites sont notées :

- Cette méthode permet de reproduire exactement les données observées dans l'essai ATTR-ACT, cependant elle ne permet pas de connaître l'évolution des patients d'une classe NYHA à une autre à chaque cycle et d'en tester l'incertitude. Ce ne sont pas des matrices de transition qui sont définies mais des volumes de patients qui sont répartis dans les états de santé à chaque cycle en fonction de la répartition initiale dans les stades NYHA, sans tenir compte de la répartition de ce volume dans le cycle précédent. A l'initiation, des répartitions différentes dans les classes NYHA peuvent être testées ; elles auront un impact sur les volumes de patients de chaque classe NYHA à répartir à chaque cycle. En revanche, une évolution différente dans les classes NYHA ne peut pas être testée ; les résultats ne sont ainsi valables que dans un contexte où l'évolution de la sévérité de la pathologie, au travers des classes NYHA, serait la même que celle observée dans l'essai ATTR-ACT.
- Les données de l'essai ATTR-ACT sont collectées tous les 6 mois, ce qui amène l'industriel à considérer des répartitions de patients fixes dans les classes NYHA entre chaque intervalle d'observation. Ainsi, durant 6 cycles, les patients restent dans la même classe NYHA, alors que des événements tels que le décès et les hospitalisations cardiovasculaires peuvent survenir mensuellement. Cette hypothèse simplificatrice de modélisation et de sa transposabilité en vie réelle n'est pas justifiée par l'industriel ; il est peu probable qu'en pratique courante, les patients évoluent d'état de santé uniquement dans des intervalles de 6 mois. Par ailleurs, l'intérêt d'une correction de demi-cycle pour les transitions d'un état de santé à un autre, alors que les patients ne changent pas d'état pendant 6 mois, est limité et difficilement compréhensible. L'impact de cette hypothèse sur les résultats d'efficacité n'est pas connu.

Au-delà de 30 mois, la répartition des décès par classe NYHA observée tout au long de l'essai ATTR-ACT est prise en compte afin de les ventiler à chaque cycle. A noter que la répartition pour le bras tafamidis n'est pas similaire dans le rapport technique et dans le modèle Excel (onglet « Mortality by NYHA »). Cette répartition est considérée comme stable sur toute la durée de la simulation à partir de 30 mois. Aucune justification n'est apportée par l'industriel pour valider cette hypothèse.

Sur la base du nombre de patients estimés encore en vie dans chaque classe NYHA, une unique matrice de probabilités de transition, pour faire évoluer les patients de classes NYHA, est appliquée sur tout l'horizon temporel. Deux limites sont notées :

- La matrice de probabilités de transition est estimée sur une période de temps de 6 mois (transitions observées entre le mois 24 et le mois 30 dans l'essai ATTR-ACT) et est appliquée à chaque cycle (1 mois). L'industriel ne mentionne ni dans le rapport technique, ni dans les réponses à l'échange technique la façon dont le calcul des probabilités prend en compte cette différence de mesure dans le temps. Seule une analyse des formules du modèle Excel permet d'appréhender ce point.
- La matrice de probabilités de transition est considérée comme constante au cours du temps, impliquant une hypothèse d'effet constant du tafamidis sur l'évolution de la sévérité de la pathologie au cours du temps et sur tout l'horizon temporel.

La matrice de transition estimée à partir des transitions observées entre 18 et 24 mois est testée en analyse de sensibilité. La comparaison des matrices de transition estimées à des temps différents montre :

- Pour le bras tafamidis : des probabilités de maintien ou d'amélioration d'état de santé plus élevées à 18-24 mois par rapport à 24-30 mois pour les classes NYHA I et II, et au contraire des probabilités de maintien ou d'amélioration d'état de santé plus élevées à 24-30 mois pour les classes NYHA III et IV par rapport à 18-24 mois. L'évolution dans le temps de l'effet du tafamidis sur l'état de santé serait ainsi différente entre les classes NYHA I/ II versus III/IV.
- Pour le bras placebo : des probabilités identiques pour la classe NYHA I, des probabilités de maintien ou d'amélioration d'état de santé plus élevées à 18-24 mois par rapport à 24-30 mois pour les classes NYHA III et IV, et au contraire des probabilités de maintien ou d'amélioration d'état de santé plus élevées à 24-30 mois pour la classe II par rapport à 18-24 mois. La matrice de transition estimée à 24-30 mois serait ainsi plus favorable au placebo pour les classes sévères.

L'application de la matrice de transition estimée à 18-24 mois a un impact important sur le résultat d'efficacité (RDCR + 30%), du fait d'un effet moins favorable à tafamidis pour les stades sévères avec cette matrice, contrairement au placebo. L'industriel estime cette analyse peu réaliste et trop en défaveur du tafamidis, dont les effets sont plus importants au-delà de 24 mois. Ceci est vrai en effet pour les stades sévères, mais pas pour les stades I et II.

Le résultat de cette analyse de sensibilité renforce la nécessité et l'importance de tester des hypothèses différentes sur l'évolution de l'effet du tafamidis dans le temps.

Données introduites dans le modèle

Figure 7. Extrapolation des courbes de survie globale avec une fonction Gamma (analyse de référence) ou une fonction Weibull (analyse de sensibilité) (Source : réponses à l'échange technique, septembre 2020)

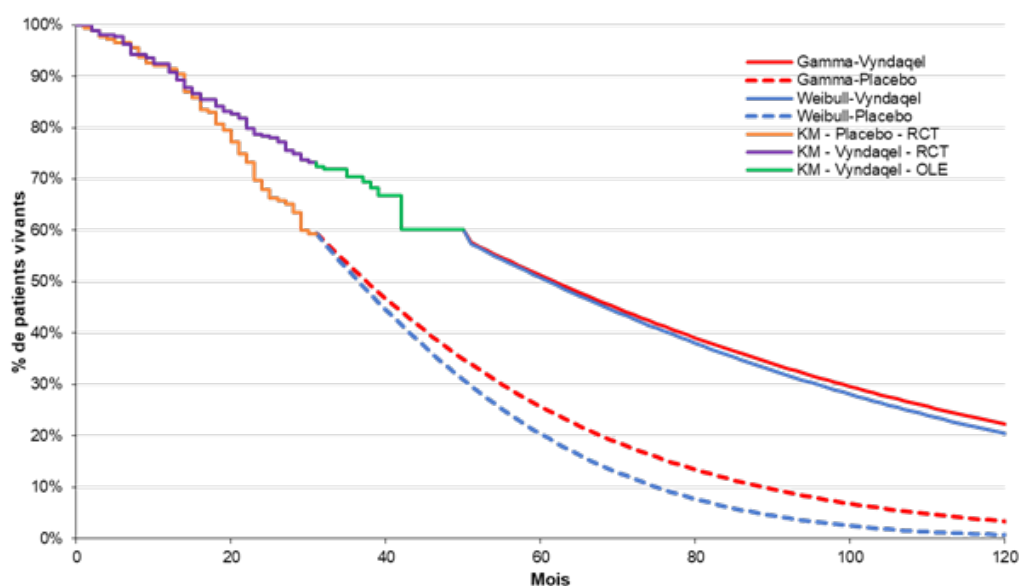


Tableau 19. Répartition d'une cohorte de 1000

patients dans les classes NYHA et l'état Mort / Perdu de vue selon la répartition observée dans ATTR-ACT (Source : rapport technique de l'industriel, mars 2020)

CYCLE	tafamidis	Placebo
-------	-----------	---------

	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Mort / perdu de vue	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV	Mort / perdu de vue
0	84	596	320	0	0	84	596	320	0	0
1	84	594	318	0	4	84	595	319	0	2
2	83	590	316	0	10	83	593	318	0	6
3	82	586	314	0	17	83	589	316	0	12
4	82	582	312	0	24	82	585	314	0	19
5	81	577	309	0	32	82	580	311	0	28
6	87	550	309	14	40	91	542	318	12	37
7	86	545	306	14	49	90	536	314	12	48
8	85	541	303	14	57	89	530	311	12	59
9	84	535	300	13	66	88	523	307	12	71
10	84	530	298	13	75	87	516	302	11	84
11	83	525	295	13	84	85	508	298	11	97
12	83	561	254	9	93	57	454	353	25	111
13	82	555	251	9	103	57	446	347	24	126
14	81	550	249	9	112	56	439	341	24	141
15	80	544	246	9	121	55	431	335	24	156
16	79	538	243	9	130	54	423	329	23	172
17	78	532	241	9	140	53	414	322	23	188
18	82	462	301	6	149	47	407	321	20	204
19	81	457	297	6	158	46	398	315	20	221
20	80	452	294	6	168	45	390	308	20	238
21	79	447	291	6	177	44	381	301	19	255
22	79	442	287	6	186	43	372	294	19	272
23	78	437	284	6	196	42	364	287	18	289
24	82	409	270	35	205	14	313	327	40	306
25	81	404	267	34	214	14	305	319	39	324
26	80	399	263	34	223	13	297	311	38	341
27	79	395	260	33	232	13	289	303	37	358
28	78	390	257	33	241	13	281	295	36	375
29	77	385	254	33	250	12	274	287	35	393
30	74	358	290	19	259	27	256	264	44	410

4.1.3.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

– Sélection

Les événements indésirables sélectionnés (EI) proviennent de l'essai ATTR-ACT, il s'agit des diarrhées et des infections urinaires, les seuls EI liés au traitement dont l'incidence est $\geq 5\%$ et dont l'impact sur les coûts pouvait être calculé.

Les survenues de ces deux EI sont prises en compte, en termes de nombre d'événements prenant ainsi en considération les récurrences possibles et quelle que soit leur sévérité.

– Méthode d'estimation des probabilités

Les taux de survenue observés dans le bras poolé tafamidis et le bras placebo dans l'essai ATTR-ACT sont pris en compte sur la durée moyenne d'exposition au traitement. Un taux d'événements en patient-mois est calculé et est appliqué à chaque cycle de la modélisation, sur toute la durée de la simulation.

Tableau 20. Taux de survenue par cycle des EI sélectionnés dans le modèle (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

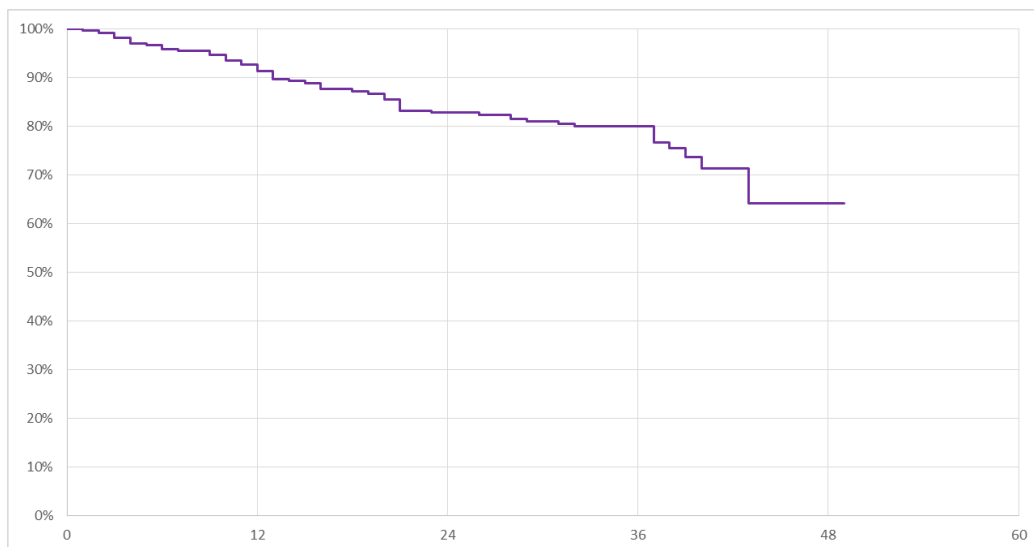
Temps moyen d'exposition au traitement	Exposition totale en patients-mois	Nombre de patients avec au moins l'EI	Nombre total d'événements (dont sévères)	Taux d'événements (%) en patient-mois
Tafamidis (N=264)				
Diarrhée (liée au traitement)				
24,22861	6396,35	16	36 (0)	0,563
Infection urinaire (liée au traitement)				
24,22861	6396,35	9	32 (1)	0,500
Placebo (N=177)				
Diarrhée (liée au traitement)				
22,29706	3946,58	18	53 (1)	1,343
Infection urinaire (liée au traitement)				
22,29706	3946,58	8	39 (2)	0,988

Arrêts de traitement

Le traitement est pris jusqu'au décès du patient. Les possibles arrêts de traitement sont pris en compte à chaque cycle du modèle en ajustant la proportion de patients sous traitement observée dans l'essai ATTR-ACT. Environ 20% des patients ont arrêté leur traitement au cours de l'essai tafamidis.

La courbe de Kaplan-Meier des arrêts de traitement est observée jusqu'à 30 mois dans l'essai ATTR-ACT puis dans l'essai d'extension. Cette courbe est prise en compte pour ajuster à chaque cycle les proportions de patients encore sous traitement. Au-delà de 49 mois, aucun arrêt de traitement n'est pris en compte.

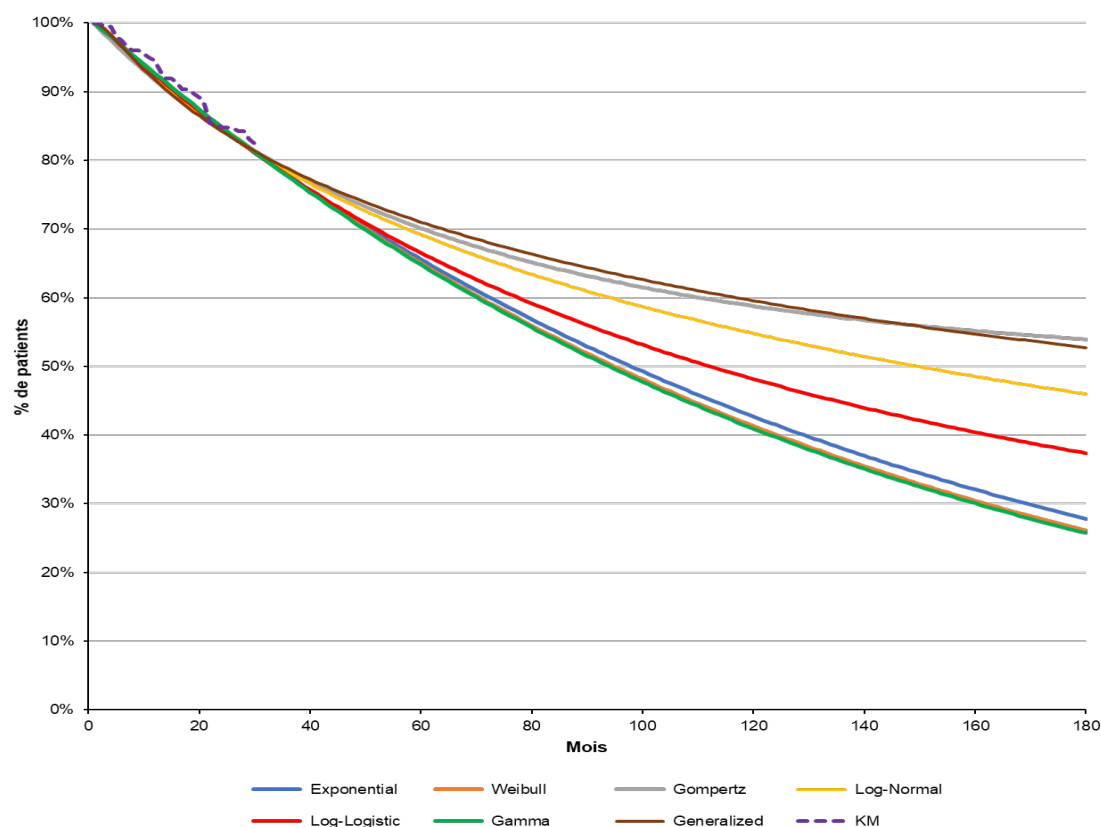
Figure 8. Courbe de Kaplan-Meier de l'arrêt de traitement pour le tafamidis doses combinées (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)



Des analyses de sensibilité sont réalisées en faisant varier l'hypothèse d'arrêt de traitement :

- Aucun arrêt de traitement sur toute la durée de simulation ; les coûts sont pris en compte à 100% sans impact sur l'efficacité du traitement.
- La courbe de Kaplan-Meier observée dans l'essai ATTR-ACT est ajustée selon une fonction paramétrique, permettant son extrapolation au-delà de la durée de suivi de l'essai ATTR-ACT. Plusieurs distributions statistiques théoriques sont testées : les distributions exponentielle, Weibull, Gompertz, log-normale, log-logistique, gamma et gamma généralisée. La distribution log-normale est choisie car elle permet la meilleure cohérence en termes d'inspection visuelle, de critères AIC et BIC et de plausibilité clinique.

Figure 9. Courbe de KM de l'arrêt du traitement tafamidis (bras tafamidis poolé) et distributions statistiques permettant son extrapolation au-delà de 30 mois (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)



Hospitalisations pour cause cardiovasculaire

Les hospitalisations pour cause cardiovasculaire sont prises en compte à chaque cycle du modèle. Les taux d'hospitalisation sur 6 mois proviennent de l'essai ATTR-ACT et sont estimées en fonction de la classe NYHA et du bras traitement, à partir d'une régression de Poisson à effets fixes et aléatoires, avec le stade NYHA comme covariable. A partir de ces taux d'hospitalisation, des probabilités mensuelles d'hospitalisation sont calculées. Elles sont appliquées à chaque cycle et sont considérées comme constantes sur toute la durée de la simulation.

Tableau 21. Taux bruts de patients hospitalisés sur 6 mois et probabilités d'hospitalisation mensuelle (Source : rapport technique industriel, septembre 2020)

	Taux d'hospitalisations sur 6 mois	Probabilité par cycle (1 mois) = $1 - \text{EXP}(-(\text{taux sur 6 mois})/6)$	Source de données
Tafamidis doses combinées– hospitalisations cardiovasculaires (analyse de référence)			
NYHA I	0,1026	1,70%	ATTR-ACT
NYHA II	0,2747	4,48%	ATTR-ACT
NYHA III	0,7668	12,00%	ATTR-ACT
NYHA IV	1,4888	21,97%	ATTR-ACT
Comparateur– hospitalisations cardiovasculaires (analyse de référence)			
NYHA I	0,3073	4,99%	ATTR-ACT
NYHA II	0,3641	5,89%	ATTR-ACT
NYHA III	0,8081	12,60%	ATTR-ACT
NYHA IV	0,325	5,27%	ATTR-ACT
Tafamidis doses combinées – hospitalisations toutes causes (Scenario 5A)			
NYHA I	0,3549	5,74%	ATTR-ACT
NYHA II	0,5773	9,17%	ATTR-ACT
NYHA III	1,0864	16,56%	ATTR-ACT
NYHA IV	1,7057	24,74%	ATTR-ACT
Comparateur– hospitalisations toutes causes (Scenario 5A)			
NYHA I	0,4900	7,84%	ATTR-ACT
NYHA II	0,6699	10,56%	ATTR-ACT
NYHA III	1,3009	19,49%	ATTR-ACT
NYHA IV	1,1110	16,90%	ATTR-ACT
Placebo & Tafamidis doses combinées– hospitalisations cardiovasculaires (Scenario 5B)			
NYHA I	0,1683	2,80%	ATTR-ACT
NYHA II	0,3107	5,00%	ATTR-ACT
NYHA III	0,698	11,00%	ATTR-ACT
NYHA IV	0,8627	13,4%	ATTR-ACT

Analyse HAS

Événements indésirables

Compte tenu du bon profil de tolérance, la sélection de seulement deux EI est justifiée. Cependant, la proportion d'EI liés au traitement modélisés n'est pas mentionnée par l'industriel.

Les EI pris en compte sont considérés comme des événements non graves n'entraînant pas d'hospitalisation. La durée de gestion de ces événements n'est ainsi pas modélisée et n'a pas d'impact sur les coûts.

Une analyse de sensibilité ne prenant pas en compte les EI montre qu'il n'y a pas d'impact sur les résultats d'efficience.

Arrêts de traitement

La méthode mise en œuvre pour prendre en compte les arrêts de traitement est adaptée. Elle est cohérente avec l'hypothèse d'un effet du tafamidis constant sur l'évolution des patients dans les classes NYHA (matrice de transition stable de 30 mois jusqu'à la fin de la simulation) qui est estimé sur un effectif donné de patients sous traitement. Cependant, l'absence d'arrêt de traitement est appliquée à partir de 49 mois (fin de l'essai d'extension) et non 30 mois. A 30 mois, le taux d'arrêt de traitement était de 80,9%, il était de 64,1% à 49 mois. Ainsi, une décroissance du pourcentage de patients sous traitement est tout de même prise en compte (entre 30 mois et 49 mois), impactant en conséquence les coûts à la baisse, sans pour autant impacter l'efficacité.

Une analyse de sensibilité (analyse SEESP) considérant un taux d'arrêt de traitement fixe dès 30 mois, soit en adéquation avec les données d'efficacité sur l'évolution des patients dans les classes NYHA, conduit à une augmentation du RDCR de 10%.

Cette hypothèse d'absence d'arrêt de traitement est considérée comme forte et peu réaliste en pratique mais est en cohérence avec les données d'efficacité modélisées, dans la mesure où l'industriel n'a pas proposé de solution pour modéliser également l'impact des arrêts de traitement, au-delà de 30 mois, sur l'efficacité.

Des analyses de sensibilité sont réalisées pour mesurer l'incertitude autour de l'hypothèse d'une absence d'arrêt de traitement :

- Absence totale d'arrêt de traitement sur toute la simulation : augmentation du RDCR de 29%
- Extrapolation de la courbe de Kaplan-Meier au-delà de la durée de suivi de l'essai, soit des arrêts de traitement supérieurs à ceux de l'analyse de référence : diminution de moins de 1% du RDCR. Cette analyse aboutit à des projections optimistes avec une durée médiane de traitement de presque 10 ans. Dans la précédente indication (polyneuropathie amyloïde familiale à transthyrétine), la durée médiane de traitement était estimée à 4,5 ans à partir des données du SNDS, et à 6 ans à partir des résultats de l'étude OBSAMYL.

Hospitalisations pour cause cardiovasculaire

La méthode d'estimation des probabilités d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire est acceptable, bien qu'il soit fait l'hypothèse que ces probabilités sont constantes au cours du temps. L'industriel n'a pas été en mesure de présenter les taux bruts d'hospitalisations, avec le nombre d'hospitalisations, le nombre de patients hospitalisés, le nombre de patients concernés par classe NYHA et leur évolution sur la durée de l'essai ATTR-ACT.

Pour une même classe NYHA, la probabilité d'être hospitalisé est différente selon le bras traitement et est toujours supérieure dans le bras placebo par rapport au bras tafamidis, excepté dans la classe

NYHA IV, ce qui est en ligne avec les résultats de l'essai ATTR-ACT : il est observé une différence statistiquement significative sur la fréquence des hospitalisations cardiovasculaires entre les 2 bras et en faveur de VYNDAQEL : RR (IC 95%) = 0,68 (0,56 ; 0,81).

Cependant, en pratique, un risque d'hospitalisation identique pour un même état de santé pourrait être attendu. Une analyse de sensibilité, testant des probabilités d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire variant uniquement selon la classe NYHA, quel que soit le bras de traitement, montre qu'il n'y a pas d'impact sur les résultats d'efficacité (diminution de moins de 1% du RDCR). De même, la prise en compte des hospitalisations toutes causes confondues n'a pas d'impact sur les résultats d'efficacité.

Enfin, un manque de détail est noté sur les raisons des hospitalisations cardiovasculaires ou toutes causes confondues, du fait d'un manque de détail dans l'essai.

4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Sources de données

Les scores d'utilité ont été estimés à partir des données recueillies dans l'essai ATTR-ACT via le questionnaire EQ-5D-3L. Le patient devait remplir le questionnaire à la visite d'inclusion puis tous les 6 mois jusqu'au 30^e mois.

Ces données sont jugées suffisamment robustes pour permettre de dériver des utilités par bras et par classe NYHA.

Tableau 22. Nombre de patients ayant rempli un questionnaire EQ-5D, par visite

Visite	Tafamidis (N=264)	Placebo (N=177)	Total (N=441)
Inclusion	264 (100 %)	177 (100 %)	441 (100 %)
Mois 6	240 (90,9 %)	158 (89,3 %)	398 (90,2 %)
Mois 12	221 (83,7 %)	145 (81,9 %)	366 (83 %)
Mois 18	201 (76,1 %)	123 (69,5 %)	324 (73,5 %)
Mois 24	181 (68,6 %)	96 (54,2 %)	277 (62,8 %)
Mois 30	169 (64 %)	84 (47,5 %)	253 (57,4 %)
Total	1276 (80,6 %)	783 (73,7 %)	2059 (77,8 %)

Méthode d'estimation

Un score d'utilité moyen a été estimé par classe NYHA et par bras de traitement à partir des données individuelles. L'algorithme français a été utilisé pour valoriser les profils EQ-5D-3L en un score d'utilité.

Une différence significative entre les groupes tafamidis doses combinées et placebo a été observée pour la première fois au 18^e mois (p=0,0006) et est restée significative jusqu'au 30^e mois.

Il est supposé que les scores dépendant du traitement intègrent l'impact sur la qualité de vie d'un différentiel d'hospitalisations ou de tolérance. Aucun décrement d'utilité associé à une hospitalisation ou à un événement indésirable n'a été considéré.

Peu de questionnaires ont été recueillis pour la classe NYHA IV (14 dans le bras tafamidis et 18 dans le bras placebo). Cependant, les écart-types estimés ne sont pas extrêmement élevés dans cette classe NYHA.

Tableau 23. Valeurs d'utilité en fonction de la classe NYHA et du traitement

Etat de santé	Tafamidis (N=264)		Placebo (N=177)	
	N	Moyenne (écart-type)	N	Moyenne (écart-type)
NYHA I	137	0,838 (0,1866)	51	0,863 (0,1938)
NYHA II	752	0,747 (0,2379)	413	0,693 (0,2782)
NYHA III	373	0,506 (0,2701)	301	0,512 (0,2734)
NYHA IV	14	0,295 (0,3100)	18	0,091 (0,3320)

Analyse HAS

Sources de données

Aucun argument ne permet de soutenir que les données sont suffisamment robustes pour permettre de dériver des utilités par bras et par classe NYHA. En particulier, le nombre de questionnaires pour la classe IV est trop faible pour fonder une différence entre les deux bras de traitement, d'autant que cette différence en faveur du tafamidis est bien plus importante que dans les autres classes et qu'elle est contradictoire avec les probabilités d'hospitalisation pour causes cardiaques (21,97% sous tafamidis versus 5,27% sous placebo) et les probabilités toutes causes confondues (24,74% sous tafamidis versus 16,9% sous placebo). L'industriel justifie pourtant le choix de prendre en compte des scores d'utilité différents selon le traitement pour une même classe NYHA, et notamment meilleurs pour le tafamidis, du fait d'une réduction du nombre d'hospitalisations et d'un meilleur état général. Cet argument n'est pas recevable pour le stade NYHA IV.

Par ailleurs, l'industriel ne précise pas le nombre de patients ayant rempli les questionnaires dans chaque classe NYHA. Une méthode prenant en compte les mesures répétées aurait pu être mise en œuvre.

Méthode d'estimation

Aucun décrétement d'utilité est appliqué pour les hospitalisations et les événements indésirables, y compris dans le cas des analyses de sensibilité appliquant des utilités identiques pour les deux traitements par classe NYHA.

Les deux analyses de sensibilité appliquant des scores d'utilité indépendants du traitement (RDCR +15% et +10% selon que l'on retient les scores du bras tafamidis ou placebo) ne sont pas interprétables car elles ne prennent pas en compte l'impact sur la qualité de vie d'une différence d'hospitalisations et d'événement indésirable, d'autant plus que la probabilité d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire dans le stade NYHA IV est nettement plus élevée pour tafamidis. Selon l'industriel, la programmation du modèle ne permettait pas d'appliquer des désutilités aux hospitalisations et aux événements indésirables. Ce point est difficilement compréhensible sachant que le modèle applique des probabilités mensuelles d'hospitalisations et comptabilise à chaque cycle un nombre d'hospitalisation par stade NYHA.

La seule analyse de sensibilité qui aurait été interprétable pour estimer l'impact de la méthode choisie par l'industriel est celle utilisant les données de l'étude SHIFT chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque. L'industriel n'a pas réalisé cette analyse de sensibilité.

4.1.5. Mesure et valorisation des coûts

4.1.5.1. Coûts pris en compte

Les postes de coûts suivants sont pris en compte dans la modélisation économique :

- le coût d'acquisition du tafamidis ;
- le coût des hospitalisations toutes causes ;
- le coût de suivi de la maladie par classe NYHA ;
- le coût de gestion des événements indésirables (infection urinaire et diarrhée).

4.1.5.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros2019.

Tableau 24 : ressources consommées et coûts unitaires en analyse de référence

Ressource	Volume/fréquence	Coûts/mois	Données et sources
Tafamidis 61mg	1 gélule de 61mg par jour	██████ € TTC/jour ██████ € TTC/mois	Prix revendiqué : ██████ € TTC par an, ██████ €TTC /bte 30 cps, ██████ € TTC par jour Posologie AMM Honoraires dispensation : 3,11€ /bte Observance : 97,2% (essai ATTR-ACT)
Hospitalisation pour causes cardiovasculaires	Fréquences – 1,70% à 21,97% – 4,99% à 12,60%*	Coût moyes / NYHA : 4 853,47€ / 4821,84€ / 4767,7€ / 4680,80€	Fréquences : essai ATTR-ACT Valorisation : étude ePACT (données SNDS)
Suivi de la maladie		Coût moyen / NYHA : 181,28€ / 209,79€ / 229,76€ / 227,97€	Étude ePACT (données SNDS)
Événements indésirables	1 consultation d'un médecin spécialiste	Gastro : 40,46€ Urologue : 44,77€	Fréquence : essai ATTR-ACT Tarif CCAM (30€) Dépassement : Ameli 2017
Coût de fin de vie	Appliqué une fois au cycle précédent le décès.	7 446€	Mesure : GHM soins palliatifs Valorisation : coût de production ENC 2017 (public / privé)

* Dans l'essai ATTR-ACT, la fréquence des hospitalisations au grade NYHA IV dans le bras placebo est inférieure à celle observée au grade III. Les fréquences et le coût/hospitalisation maximum correspondent donc au grade NYHA III.

Source de données utilisées : l'étude ePACT

L'étude ePACT se fonde sur les données du SNDS et a pour objectif principal d'estimer la prévalence de l'ATTR-CM en France entre 2011 et 2017 chez les personnes de 50 ans et plus. Les objectifs secondaires sont d'estimer l'incidence, décrire les caractéristiques des patients et de décrire les ressources consommées. L'absence de code diagnostic spécifique à l'ATTR-CM a nécessité de construire un algorithme de sélection pour identifier les patients avec un diagnostic d'ATTR-CM :

- Patients de 50 ans et plus ayant un code CIM 10 E85 d'amylose, codé lors d'un séjour hospitalier, en ALD ou en cause médicales de décès ;
- Et présentant également une pathologie cardiaque.

Les patients ayant une prise en charge ou des codes diagnostics spécifiques d'une amylose à chaîne légère ou d'une angiopathie amyloïde étaient exclus.

Les patients ayant eu une consommation de tafamidis ont été identifiés. Par ailleurs, les classes NYHA n'étant pas recueillies dans le SNDS, un proxy a été calculé à partir de la consommation de diurétiques permettant de refléter la sévérité de la maladie et ainsi reconstruire les classes NYHA.

4 815 personnes ayant eu un diagnostic d'ATTR-CM entre 2011 et 2017 ont été inclus dans l'étude ePACT (incidence), avec un âge moyen au diagnostic de 78,74 ans et 66,9% d'hommes. La médiane de survie était de 33,7 mois (2,8 ans).

Coût d'acquisition du tafamidis

La méthode pour estimer le coût du tafamidis (██████ €/mois) prend en compte :

- le coût du tafamidis 61mg ([REDACTED] TTC/bte 30 gl) selon une posologie journalière d'une gélule de 61 mg ;
- les honoraires de dispensation calculés sur les tarifs au 01/01/2020, cumulant l'honoraire par boîte pour un conditionnement normal (1,02€) et l'honoraire d'exécution d'une ordonnance (0,51€) pour un patient âgé de plus de 70 ans (1,58€) ;
- l'observance au traitement, estimée via l'intensité de la dose relative¹ observée dans l'essai ATTR-ACT (97,2%).

A chaque cycle de la modélisation, le coût d'acquisition du tafamidis est pondéré par la proportion de patients encore sous traitement (courbe d'arrêt de traitement ajustée et extrapolée par une distribution log-normale, Cf. 4.1.3.5. Arrêts de traitement).

Coût des hospitalisations pour cause cardiovasculaire

Un coût moyen par hospitalisation cardiovasculaire est estimé à partir des données de l'étude ePACT en distinguant les classes NYHA.

En analyse de référence, seules les hospitalisations pour cause cardiovasculaire sont mesurées et valorisées. L'hospitalisation liée à un problème cardiovasculaire a été définie comme toute hospitalisation avec un diagnostic à la sortie de l'hôpital comprenant un motif d'hospitalisation cardiovasculaire, notamment une insuffisance cardiaque, une arythmie, un infarctus du myocarde, un accident ischémique transitoire ou un accident vasculaire cérébral, et d'autres causes cardiovasculaires.

En analyse de sensibilité, les hospitalisations toutes causes confondues sont prises en compte.

Tableau 25. Coût par hospitalisation (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

NYHA	Somme des couts de séjours ENC 2017	Nombre total de séjours valorisés	Coût moyen par séjour ENC 2017	actualisé à 2019
Coût par hospitalisation cardiovasculaire (analyse de référence) ePACT				
NYHA I	19 393 786,33 €	4 080	4753,38 €	4 853,47 €
NYHA II	20 051 328,59 €	4 246	4722,40 €	4 821,84 €
NYHA III	15 8291 93,62 €	3 390	4669,38 €	4 767,70 €
NYHA IV	15 1785 17,82 €	3 311	4584,27 €	4 680,80 €
Coût par hospitalisation toutes causes (scénario 5A) ePACT				
NYHA I	58 809 957,9 €	13 773	4269,95 €	4359,86 €
NYHA II	40 815 654,39 €	9 756	4183,65 €	4271,74 €
NYHA III	28 866 388,39 €	6 557	4402,38 €	4495,07 €
NYHA IV	28 198 524,93 €	6 328	4456,15 €	4549,98 €

Coût de suivi et de gestion de la maladie

¹ L'intensité de la dose relative (RDI) permet de prendre en compte les doses réellement prises par les patients traités par le tafamidis par rapport aux doses qui auraient dû être prises selon le schéma thérapeutique.

Un coût mensuel de suivi par classe NYHA est estimé à partir des données du SNDS (étude ePACT). Toutes les ressources consommées durant les 3 mois suite à la date d'entrée dans l'étude ont été prise en compte : actes d'imagerie, actes de biologie, consultations/visites de cardiologue, médecin généraliste, infirmier, kinésithérapeute et traitements de la prise en charge standard. La valorisation des actes et consultations intègre les tarifs conventionnels et les restes à charge.

Un coût moyen mensuel est calculé, prenant en compte également les patients non consommant.

Tableau 26. Coût total mensuel et coût moyen mensuel de suivi, par classe NYHA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

Ressources	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
<i>Radiographie</i>	3706	2728	2513	1420
<i>Scanographie</i>	2355	1399	928	463
<i>IRM</i>	1967	1731	906	547
<i>Autre imagerie</i>	7	118	0	0
<i>Prise de sang</i>	14216	13317	11732	9977
<i>Analyse d'urine</i>	822	758	664	361
<i>Consultation et visite cardiologue</i>	4710	5517	3928	2988
<i>Consultation généraliste</i>	10194	12008	9270	7487
<i>Visite domicile généraliste</i>	10472	8990	6079	4290
<i>Consultation et visite autre spécialiste</i>	15933	8918	6231	4707
<i>Infirmière au cabinet</i>	20288	16524	18225	12298
<i>Infirmière à domicile</i>	84971	75540	49129	38047
<i>Kiné au cabinet</i>	21244	11855	8737	5166
<i>Kiné à domicile</i>	16107	14727	7790	5430
<i>Visite aux urgences</i>	1308	1214	892	447
<i>Bêtabloquants</i>	2055	2032	1341	1053
<i>Diurétiques</i>	836	3068	3214	6591
<i>Autres médicaments ATC Cxx</i>	11235	9000	5586	4051
Total	222426	189444	137165	105323
Nombre de patients par groupe	1227	903	597	462
Coût moyen par patient	181.28	209.79	229.76	227.97

Coût de prise en charge des effets indésirables

Il est fait l'hypothèse que les deux événements indésirables modélisés (infections urinaires ; diarrhées) n'impliquent pas d'hospitalisation et nécessitent uniquement une visite chez un médecin spécialiste : un gastro-entérologue en cas de diarrhée ou un urologue en cas d'infection urinaire.

Le coût total d'une consultation est estimé par le tarif conventionnel chez un médecin spécialiste (30€) auquel est ajouté un dépassement d'honoraire (10,46€ pour un gastro-entérologue ou 14,77€ pour un

urologue) estimé à partir des données issues de l'observatoire des pratiques tarifaires publié par l'assurance maladie en 2017.

Le taux de dépassement d'honoraire pour l'année 2020 est estimé en appliquant un taux de croissance annuel moyen estimé sur la période 2011-2016 (resp. -0,23% pour un gastro-entérologue et -1,60% pour un urologue) au taux de dépassement moyen par spécialité estimé en 2016 (resp. 35,2% pour un gastro-entérologue et 34,88% pour un urologue).

Les urologues n'étant pas répertoriés dans le document de l'observatoire des pratiques tarifaires, l'estimation de leur dépassement d'honoraire se base sur la moyenne des autres spécialistes.

Coût de fin de vie

Un coût moyen de fin de vie de 7 446€, calculé à partir des GHM de soins palliatifs pour les établissements publics et privés, est appliqué au dernier cycle précédent le décès.

Tableau 27. Coût de fin de vie moyen pondéré (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

Sec-teur	GHM	Libellé	Nombre de séjours National 2017 (DGF et OQN)	Coût complet hors structure (ENC 2017)
Public	23Z02T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	5 123	768 €
Public	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	70 169	7 942 €
Privé	23Z02T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	734	521 €
Privé	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	21 002	6 949 €
Coût moyen pondéré				7 292 €
Coût moyen pondéré actualisé (2019)				7 446 €

Analyse HAS

Coût d'acquisition du tafamidis

La méthode d'estimation du coût d'acquisition du tafamidis est acceptable, à l'exclusion de l'application d'un taux d'observance. Dans le cas d'une prescription de ville, la prescription totale est délivrée : le coût n'est pas réduit par l'inobservance du patient. Le défaut de persistance, qui a un impact sur les coûts, est pris en compte à partir des courbes Kaplan-Meier issues de l'essai.

La prise en compte d'un taux d'observance de 100% a un faible impact sur les résultats d'efficience (RDCR +3%).

Coût des hospitalisations toutes causes

Le coût moyen d'un séjour hospitalier par classe NYHA est estimé à partir de l'étude ePACT.

Dans l'étude ePACT, les hospitalisations pour cause cardiovasculaire et toutes causes confondues survenues dans un délai de 3 mois après la date de diagnostic sont identifiées. 1 026 patients ont eu au moins une hospitalisation cardiaque durant les 3 mois après le diagnostic.

En termes de **mesure des ressources consommées** pour les hospitalisations, la méthode telle que présentée par les auteurs n'est pas acceptable. Les GHM des séjours observés sur cette période de 3 mois et leurs répartitions par classe NYHA ne sont pas présentés. Par ailleurs, la provenance du nombre total de séjours valorisés par classe NYHA n'est pas indiquée. Enfin, la durée de recueil de 3 mois post-diagnostic est courte ; il est fait l'hypothèse que les hospitalisations survenant pendant 10 ans auront le même profil de sévérité que celles survenues à très court terme.

En termes de **valorisation des séjours**, la méthode est insuffisamment présentée et est incohérente. Le rapport de l'étude ePACT indique que les dépenses totales sont prises en compte (sans plus de détail), les réponses à l'échange technique indiquent que les coûts de production de l'ENC sont pris en compte et le rapport technique précise en annexe que les tarifs des GHS sont utilisés pour valoriser les séjours hospitaliers. L'industriel présente une somme des coûts de séjours ENC 2017 par classe NYHA, sans préciser les GHM d'intérêt selon la classe NYHA, leurs répartitions par classe NYHA et les coûts de production unitaire de l'ENC associés à ces séjours d'intérêt.

Par ailleurs, cette méthode présente une limite importante puisque la classe NYHA n'est pas recueillie dans les données du SNDS, ce qui nécessite de reconstruire cette classification à partir de la consommation de diurétiques. Les coûts moyens obtenus par classe NYHA ne sont pas cohérents : les coûts moyens d'un séjour pour un patient en classe NYHA III ou IV sont moins élevés que pour un patient en classe NYHA I ou II, alors que des GHM avec des niveaux de sévérité plus élevés sont censés survenir chez les patients ayant un état de santé plus dégradé. Aucun élément de discussion n'est proposé par l'industriel.

Aucune autre méthode de mesure et valorisation n'est proposée pour valider les choix faits en analyse de référence. Par exemple, l'utilisation des données du SNDS pour estimer un coût moyen d'une hospitalisation, quelle que soit la classe NYHA, aurait pu être testée.

Coût de suivi et de gestion de la maladie

Des coûts de suivi de la maladie sont estimés en distinguant les classes NYHA. La classification NYHA n'est pas recueillie dans les données du SNDS, ce qui nécessite de reconstruire cette classification à partir de la consommation de diurétiques. La qualité de cette classification reconstruite est à évaluer. Les faibles différences de coût de suivi de la maladie entre les classes NYHA III et IV questionnent la validité de cette classification reconstruite, ou le recueil des ressources consommées.

Coût de prise en charge des événements indésirables

La méthode utilisée pour estimer le coût associé à la prise en charge des événements indésirables est clairement présentée par l'industriel. L'évolution des taux de dépassement pour les médecins spécialistes concernés est prise en compte. Les coûts associés aux traitements médicamenteux nécessaires à la gestion des infections urinaires et diarrhées ne sont pas pris en compte ; l'impact attendu de ce choix sur les résultats est supposé mineur.

Coût de fin de vie

Les coûts de fin de vie sont appliqués au cycle précédent le décès, en supposant que tous les patients décèdent à l'hôpital (coût valorisé par un séjour de soins palliatifs). La possibilité de décéder au domicile, en EHPAD ou en HAD n'est pas prise en compte.

4.1.6. Validation

Vérification technique

Le modèle conceptuel, les données d'entrées initiales ont été validés lors d'une réunion du comité scientifique, composé de 6 experts cliniques et 2 experts économiques. L'identité des experts ainsi que le compte-rendu de la réunion ont été transmis à la HAS. Les données mises à jour avec l'étude d'extension d'ATTR-ACT et les données issues de l'étude ePACT ont été commentées par les experts par échange email.

Une vérification de tous les calculs et données d'entrées, ainsi que de nombreux tests (p.ex. test de valeurs extrêmes, tests de programmation, tests de cohérence) ont été réalisés par un prestataire autre que celui qui a créé le modèle. Le rapport de vérification du prestataire ainsi que le descriptif des corrections apportées par l'industriel ont été transmis à la HAS.

Enfin, une vérification de la concordance entre les données d'entrées dans le modèle et les données des sources mentionnées a été effectuée par un collègue indépendant de l'équipe qui a travaillé sur le dossier.

Validation interne

Aucune validation interne n'est réalisée.

Validation externe

Aucune validation externe n'a été proposée dans la mesure où les données disponibles en vie réelle ont été utilisées pour le choix de la meilleure fonction d'ajustement des données du bras comparateur (registre THAOS, étude ePACT).

Validation croisée

En l'absence de modèle en amylose cardiaque disponible dans la littérature, l'analogie avec l'insuffisance cardiaque en termes de profils patients, symptômes et évolution de la maladie a amené à adopter un modèle correspondant aux modèles d'insuffisance cardiaque. Néanmoins, la comparaison des données simulées par le modèle aux données simulées par les modèles développés dans l'insuffisance cardiaque n'est pas pertinente en raison de la différence de sévérité des deux pathologies.

Trois évaluations économiques réalisées sur les données de l'essai ATTR-ACT sont disponibles, dans une perspective anglaise (NICE, juillet 2020) canadienne (CADTH, 2020) et américaine (Kazi, 2020).

Tableau 28. Comparaison des 3 modèles Pfizer (française, anglais, canadien) avec le modèle américain (Source : réponses à l'échante technique, septembre 2020)

	Modèle soumis pour la France	Modèle canadien	Modèle anglais	Modèle américain
Structure	– Modèle de Markov, avec états de santé mort / NYHA I / NYHA II / NYHA III / NYHA IV – Etats de santé possibles à l'entrée du modèle : NYHA I / NYHA II / NYHA III – Distribution dans les états de santé identique à celle de l'essai ATTR-ACT (jusqu'à 30 mois), puis extrapolation de cette distribution à l'aide d'une matrice de transition			– Modèle de Markov, avec états de santé non clairement présentés, mais comprenant vraisemblablement mort/sans événement CV, avec événement CV. – La progression de la maladie est représentée par une réduction des utilités avec le temps (les stades NYHA ne sont pas utilisés)
Type d'analyse	Analyse sur la population complète (NYHA I, II et III à l'entrée du modèle)	Analyse pondérée sur deux sous-populations (NYHA I et II à l'entrée du modèle, et NYHA III à l'entrée du modèle)	Analyse sur la population complète (NYHA I, II et III à l'entrée du modèle)	Non applicable
Comparateurs	Prise en charge standard, représenté par le bras comparateur de l'essai ATTR-ACT			
Horizon temporel	Vie entière (durée de simulation 10 ans)	Vie entière	Vie entière (durée de simulation 26 ans)	Vie entière (durée de simulation non précisée)
Durée des cycles	1 mois			1 mois
Source des utilités	ATTR-ACT			Mapping KCCQ-OS, Maurer et al17, CDER18
Sources des données cliniques	ATTR-ACT (données individuelles pour l'essai et son extension)			ATTR-ACT (données agrégées pour l'essai)
Hospitalisations	– Hospitalisations cardiovasculaires retenues en analyse de référence – Hospitalisations toutes causes testées en scénario : impact <1%	– Hospitalisations cardiovasculaires retenues en analyse de référence – Impact de retenir les hospitalisations toutes cause non testé	– Hospitalisations cardiovasculaires retenues en analyse de référence – Impact de retenir les hospitalisations toutes cause non testé	– Hospitalisations cardiovasculaires retenues en analyse de référence – Impact de retenir les hospitalisations toutes cause non testé
Transplantations cardiaques	– Non incluses dans l'analyse de référence – Inclusion non testée en scénario	– Inclues dans l'analyse de référence – Exclusion testée, + 8% sur l'ICER	– Non incluses dans l'analyse de référence – Inclusion non testée en scénario	– Considérées comme des événements de mortalité (sous-estimation de l'effet traitement sur la mortalité) – Pas de scénario testé

La plupart des choix structurant de l'évaluation française, anglaise et canadienne sont similaire, ainsi que les choix de modélisation.

Les choix qui diffèrent portent sur :

- Le regroupement des patients dans les classes NYHA I et II dans le modèle canadien, et une pondération des coûts et des résultats en fonction de la distribution à l'entrée dans le modèle entre les classes I/II et III. Dans le modèle français, la distinction des classes I / II versus III a été réalisée dans le cadre d'analyses de sous-groupe. L'analyse de référence porte sur la population totale.
- La prise en compte de la transplantation cardiaque dans le modèle canadien : 443 694\$/QALY versus 479 925\$/QALY sans une analyse de sensibilité sans transplantation (+8%).

Analyse HAS

La vérification technique du modèle a été réalisée selon les standards méthodologiques.

Aucune validation interne n'a été proposée (validation des simulations par rapport aux données de l'essai pivot sur lequel repose l'évaluation), du fait que la modélisation reproduit les données de l'essai ATTR-ACT sur la durée de suivi de l'essai.

Aucune validation externe de la survie globale n'a été proposée en raison du manque de données française en vie réelle, autres que l'étude ePACT et le registre THAOS. Aucune autre source de données n'a été identifiée.

Aucune validation externe n'a été réalisée sur les résultats intermédiaires que sont la répartition des patients par classe NYHA, le taux d'hospitalisation ou la durée sous traitement.

La validation croisée avec les modèles anglais, canadiens et américains est présentée. La plupart des différences de choix méthodologique et des impacts de ces choix sur les résultats a été discutée. Deux différences non mentionnées par l'industriel sont notées entre le modèle français et anglais :

- Une modélisation différente de la mortalité, avec l'estimation de risques relatifs de décès par classe NYHA dans le modèle anglais ;
- Une hypothèse d'arrêt de traitement dès lors que le patient atteint le stade IV appliquée dans le modèle anglais.

Dans le modèle canadien, le RDCR a été estimé à CAN\$443,694/QALY. Les modifications portaient sur :

- Le choix de la fonction paramétrique pour la survie globale ;
- Application d'une durée identique pour chacun des événements d'hospitalisation ;
- Suppression des arrêts de traitement après 30 mois (hypothèse cohérente avec l'extrapolation des probabilités de transition entre NYHA après 30 mois)
- Suppression des utilités spécifiques aux traitements
- Correction des consommations de ressources
- Taux d'observance de 100%.

Dans le modèle U.S., les coûts des soins aux E.U. ainsi que certaines erreurs ne permettent pas de comparer les coûts et donc le coût/QALY. On observe qu'une hypothèse de risque proportionnel est appliquée. Le gain en QALY est de 1,29 QALY contre 1,45 QALY dans le modèle français.

Dans le modèle canadien, revu par la CADTH, le gain est de 2,02 QALYs.

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

Population d'analyse

Le RDCR de tafamidis est estimé par l'industriel à 231 568 €/QALY (214 271 €/AVG) versus le traitement standard.

Tableau 29. Résultats de l'analyse de référence, en QALY (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

Résultats	VYND AQEL	Comparateur	Différentiel
QALYs - Total actualisé	3,28	1,83	1,45
QALYs - Total non actualisé	3,59	1,92	1,67
Coûts (€) - Total actualisé	367 337 €	31 064 €	336 273 €
Coûts (€) - Total non actualisé	398 590 €	33 153 €	365 437 €
Coût incrémental par QALY gagné actualisé (RDCR)			231 568 €
Coût incrémental par QALY gagné non actualisé (RDCR)			219 298 €

Tableau 30. Résultats de l'analyse de référence, en année de vie (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

Résultats	VYND AQEL	Comparateur	Différentiel
Années de vie - Total actualisé	4,98	3,41	1,57
Année de vie - Total non actualisé	5,45	3,63	1,82
Coûts (€) - Total actualisé	367 337 €	31 064 €	336 273 €
Coûts (€) - Total non actualisé	398 590 €	33 153 €	365 437 €
Coût incrémental par année de vie gagnée actualisé			214 271 €
Coût incrémental par année de vie gagnée non actualisé			201 126 €

Sous-population

Tableau 31. Résultats des analyses dans les sous-populations (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

	Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
ATTR-CM muté	Comparateur	24 546	1,21	2,39		
	Tafamidis	304 989	2,26	3,76	204 630	268 102
ATTR-CM sauvage	Comparateur	33 109	2,03	3,78		
	Tafamidis	383 102	3,48	5,27	234 777	242 066
NYHA I/II	Comparateur	34 040	2,20	4,07		
	Tafamidis	482 190	4,27	6,34	197 751	215 903

NYHA III	Comparateur	26 975	1,21	2,46		
	Tafamidis	197 177	1,61	2,86	422 630	424 178

4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Le coût total sous tafamidis est estimé sur 10 ans à 367 337 € versus 31 064 € sous traitement symptomatologique standard, soit un différentiel de 336 273 €. L'acquisition du tafamidis représente environ  % du coût total.

Le coût d'hospitalisation dans le bras comparateur est inférieur de 5 275 € au coût des patients sous tafamidis, en raison de l'allongement de la durée de vie des patients. Les coûts d'hospitalisations liés aux classes NYHA II et III sont plus élevés que ceux des classes I et IV. Ceci s'explique par le fait que les patients sous tafamidis et le comparateur passent la majorité de leurs années de vie gagnées dans les classes NYHA II et III (89% pour les patients sous tafamidis et 78% pour les patients sous comparateur).

Tableau 32. Coût total par poste et par classe NYHA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

Coûts	VYNDAQEL	Comparateur	Différentiel
Traitement			
NYHA I			
NYHA II			
NYHA III			
NYHA IV			
Total			
Hospitalisations cardiovasculaires			
NYHA I			
NYHA II			
NYHA III			
NYHA IV			
Total	 €		
Evénements indésirables			
NYHA I			
NYHA II			
NYHA III			
NYHA IV			
Total			
Suivi et gestion de la maladie			
NYHA I		 €	
NYHA II			
NYHA III	 €		

NYHA IV	■	■	■
Total	■	■	■
Fin de vie			
Total	■	■	■
Total actualisé	367 337 €	31 064 €	336 273 €
Total non actualisé	398 590 €	33 153 €	365 437 €

4.2.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Le gain en année de vie et en QALY avec tafamidis est respectivement de +1,57 année de vie (+46%) et +1,45 QALYs (+79%).

L'industriel observe une augmentation du temps passé dans les états moins sévères : le temps passé dans la classe NYHA I est presque triplé, le temps passé dans la classe NYHA II, ou III est presque doublé. Le temps passé dans la classe NYHA IV est moins important dans la stratégie avec tafamidis (-87%).

Tableau 33. Résultats de santé en année de vie et QALY par classe NYHA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

	VYNDAREL	Comparateur	Incrément
Années de vie			
NYHA I	0,48	0,16	0,32
NYHA II	2,57	1,54	1,03
NYHA III	1,85	1,11	0,74
NYHA IV	0,08	0,60	-0,52
Total actualisé	4,98	3,41	1,57
Total non actualisé	5,45	3,63	1,82
QALYs			
NYHA I	0,41	0,14	0,27
NYHA II	1,92	1,07	0,85
NYHA III	0,94	0,57	0,37
NYHA IV	0,02	0,05	-0,03
Total actualisé	3,28	1,83	1,45
Total non actualisé	3,59	1,92	1,67

Selon les simulations, les patients sous tafamidis vivent plus longtemps avec une sévérité moindre que les patients non traités par le tafamidis.

Cette plus grande longévité des patients du bras tafamidis explique que le nombre d'hospitalisations pour cause cardiovasculaire dans ce bras est plus important (4,79 vs 3,47, +38%). Le nombre moyen

d'hospitalisations simulées par année de vie est plus faible dans le bras tafamidis que dans le bras comparateur (0,96 vs 1,02).

Tableau 34. Nombre total moyen d'hospitalisations pour causes cardiovasculaires par classe NYHA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

Résultats cliniques	VYNDALCEL	Comparateur	Différentiel
NYHA I	0,11	0,10	0,01
NYHA II	1,51	1,16	0,35
NYHA III	2,95	1,78	1,17
NYHA IV	0,22	0,43	-0,21
Total	4,79	3,47	1,31

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

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurant

Tableau 35 : analyses de sensibilité sur les choix structurant de l'évaluation

Libellé	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Horizon temporel/durée de simulation	10 ans	5 ans	405 352	+75 %
		15 ans	205 380	-11%
Actualisation	2,5%	0%	219 298	-5%
		4%	239 204	+3%

4.2.2.2. Incertitude liée aux choix de modélisation

Tableau 36 : analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR
Population simulée			
Distribution NYHA à l'entrée du modèle basée sur tous les patients de l'essai ATTR-ACT (8,4% / 59,6% / 32% / 0%)	Distribution basée sur les patients français de l'essai ATTR-ACT (21,4% / 39,3% / 39,3% / 0%)	235 701	+1,78%
Choix méthodologiques pour simuler l'efficacité du traitement			
Extrapolation de la survie par une fonction Gamma pour les deux bras de traitement	Extrapolation de la survie par une fonction Weibull pour les deux bras de traitement	222 927	-4%
Probabilités de transition entre les classes NYHA après 30 mois : probabilités de transition observées entre 24 à 30 mois dans l'essai ATTR-ACT, et appliquées sur tout l'horizon temporel.	Probabilités de transition observées entre 18 à 24 mois dans l'essai ATTR-ACT.	301 645	+30%

Choix méthodologiques pour estimer les taux de survenue des événements indésirables

Taux de survie observés dans l'essai ATTR-ACT (les deux bras de traitements poolés).	Absence de pris en compte des événements indésirables.	231 582	+0,006%
Choix méthodologiques pour estimer les scores d'utilité			
Scores d'utilité dépendants du traitement	Utilités indépendantes du traitement (bras tafamidis)	267 245	+15%
	Utilités indépendantes du traitement (bras comparateur)	254 466	+10%
Choix méthodologiques pour estimer les coûts			
Courbe de Kaplan-Meier des arrêts de traitement jusqu'à 49 mois. A 49 mois, plus d'arrêt de traitement.	Pas d'arrêt du traitement	299 463	+29%
	Extrapolation de la courbe d'arrêt de traitement par une fonction lognormale.	230 555	-1%
Probabilités de survie des hospitalisations pour cause cardiovasculaire par bras de traitement et coûts associés	Probabilités de survie des hospitalisations toutes causes confondues par bras de traitement et coûts associés	231 312	-0,11%
	Probabilités de survie des hospitalisations pour cause cardiovasculaire identiques dans les deux bras de traitement et coûts associés	230 868	-0,30%
Coût de fin de vie appliqué au cycle précédant le décès (à partir des GHM de soins palliatifs).	Pas de prise en compte des coûts de fin de vie.	232 524	+0,41%

4.2.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

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

Analyse déterministe

Le tableau ci-dessous reprend les bornes hautes et basses des 10 variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR. Les résultats de l'analyse de sensibilité sur le prix de tafamidis sont présentés dans le Tableau 38.

Tableau 37. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres intégrés dans le modèle

Analyse principale 231 568 €/QALY			RDCR associé à la		% de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	Max
Score d'utilité de la classe NYHA II sous tafamidis	0,75	0,63 – 0,86 (+/-15%)	288 722	193 303	+24,7%	-16,5%
Taux d'observance sous tafamidis	97,07%	77,66% - 100%	186 325	238 396	-19,5%	+2,9%
Score d'utilité de la classe NYHA II sous placebo	0,69	0,59 – 0,80 (+/-15%)	208 601	260 218	-9,9%	+12,4%

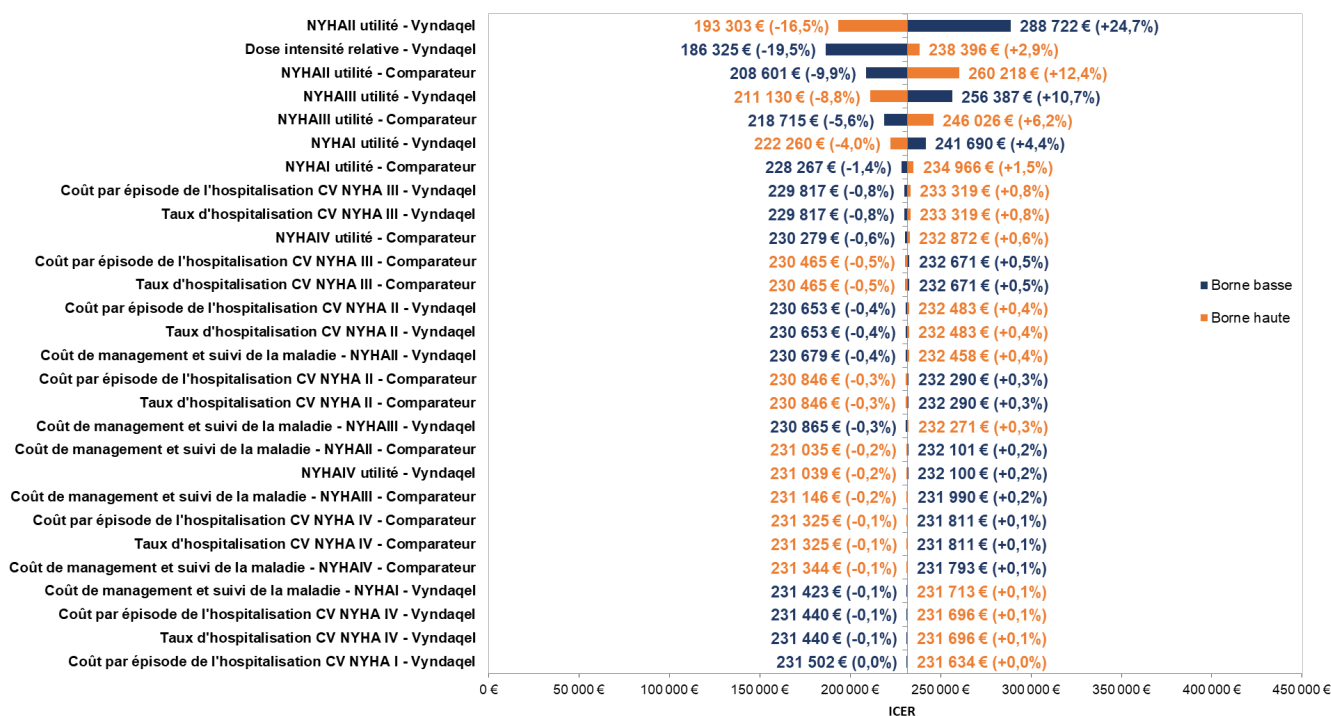
Score d'utilité de la classe NYHA III sous tafamidis	0,51	0,43 – 0,58 (+/-15%)	256 387	211 130	+10,7%	-8,8%
Score d'utilité de la classe NYHA III sous placebo	0,51	0,44 – 0,59 (+/-15%)	218 715	246 026	-5,6%	+6,2%
Score d'utilité de la classe NYHA I sous tafamidis	0,84	0,71 – 0,96 (+/-15%)	241 690	222 260	+4,4%	-4%
Score d'utilité de la classe NYHA IV sous placebo	0,09	0,08 – 0,1 (+/-15%)	228 267	234 966	-1,4%	+1,5%
Coût par hospitalisation cardiovasculaire dans la classe NYHA III sous tafamidis	4 767,70	3 814,16 – 5 721,24 (+/-20%)	229 817	233 319	-0,8%	+0,8%
Taux d'hospitalisation cardiovasculaire dans la classe NYHA III sous tafamidis	12%	9,6% - 14,4% (+/-20%)	229 817	233 319	-0,8%	+0,8%
Score d'utilité de la classe NYHA I sous placebo	0,86	0,73 – 0,99 (+/-15%)	230 279	232 872	-0,6%	+0,6%

Tableau 38. Analyses de sensibilité sur le prix du tafamidis

Prix	RDCR	Variation	DAP pour 80% d'efficience
Réduction de [REDACTED] %	192 388	-17%	NR
Réduction de [REDACTED] %	205 440	-11%	NR
Augmentation de [REDACTED] %	265 523	+15%	NR

Figure 10. Graphique de Tornado (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

Graphique Tornado - Coût par QALY



Analyse probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 10 000 simulations.

- La distribution bêta, limitée par l'intervalle [0 ; 1], a été utilisée pour le taux d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire, le taux d'observance sous tafamidis et les valeurs d'utilité. De plus, tous les paramètres d'utilité ont été modifiés en utilisant le même nombre aléatoire pour garantir que les tendances des différences d'utilité entre les états de santé restaient alignées avec celles issues de l'étude ATTR-ACT.
- La distribution gamma, limitée par l'intervalle [0 ; +∞], a été utilisée pour les coûts (coûts d'hospitalisation, coûts des EI et coûts de suivi et gestion de la maladie).
- La distribution de Dirichlet a été utilisée pour la répartition des patients par classe NYHA à l'entrée du modèle, la répartition de la mortalité dans chacun des bras de traitement par classe NYHA et les probabilités de transition d'une classe NYHA à une autre dans chacun des bras de traitement.
- Les estimations de survie (mortalité toutes causes et arrêt de traitement) ont été simulées dans ce modèle en utilisant la décomposition de Cholesky, incorporant la variance et la covariance des paramètres via une matrice de variance-covariance.

Le RDCR moyen du tafamidis versus le placebo est estimé à 203 030 € par QALY (-12%).

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que le tafamidis est efficient à 80% avec un seuil d'environ 245 000€/QALY (+6%).

Figure 11. Plan coût-efficacité

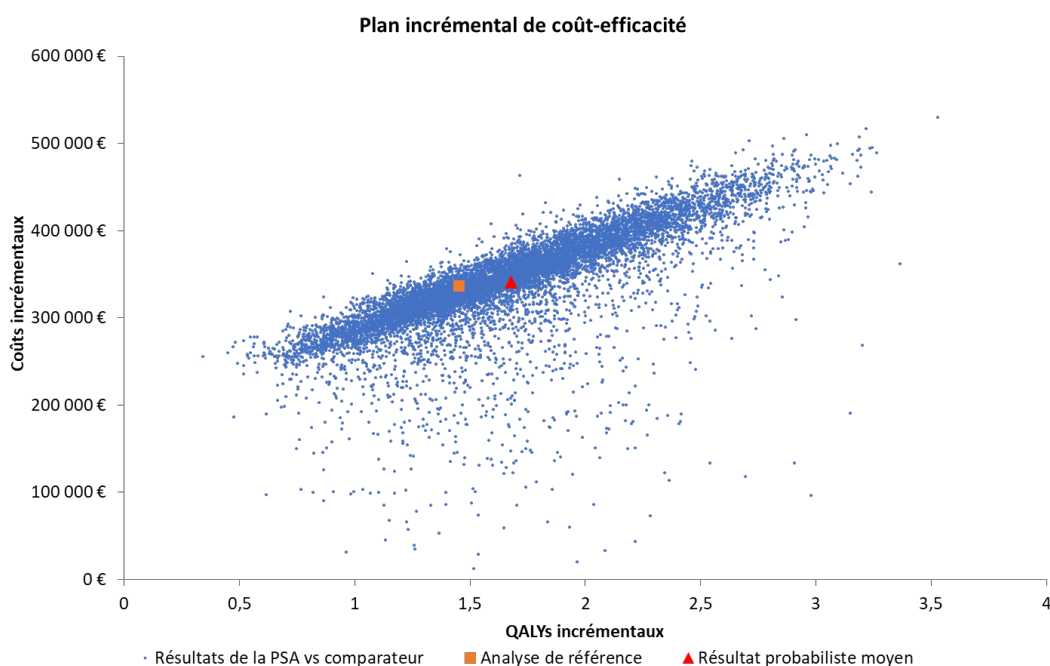
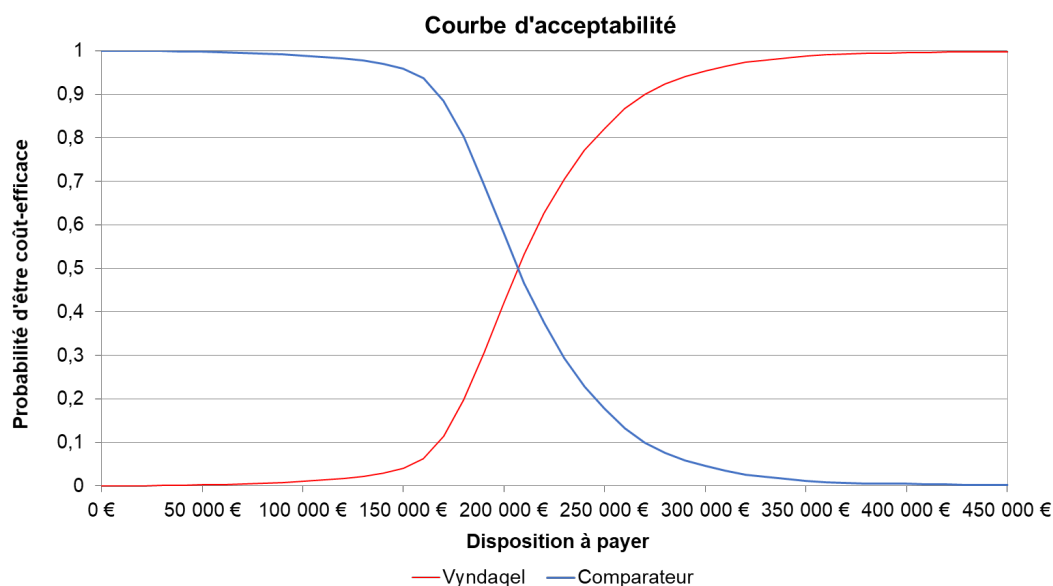


Figure 12. Courbe d'acceptabilité



4.3. Conclusion et discussion

4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel

La stratégie avec le tafamidis est supérieure à la stratégie avec le placebo : elle permet d'apporter 1,45 QALY et 1,57 années supplémentaires, avec une augmentation du temps passé dans des états moins sévères pour les patients sous tafamidis. Ce résultat traduit l'efficacité du tafamidis observée dans l'essai ATTR-ACT sur la survie et le ralentissement de la progression de la maladie.

Le coût incrémental de la stratégie avec tafamidis est de 336 273 € par patient sur 10 ans par rapport à la stratégie avec le placebo ; ■ % de ce coût incrémental provient du coût d'acquisition du tafamidis.

Compte tenu des résultats de santé et des coûts incrémentaux, le RDCR du tafamidis est de 231 568 €/QALY considérant un horizon temporel de 10 ans. Ce résultat reflète les données d'efficacité observées dans l'essai ATTR-ACT qui a eu une durée de suivi de 30 mois puis dans l'essai d'extension poussant la durée de suivi à 49 mois pour le tafamidis.

Les analyses de sensibilité réalisées montrent un bon niveau de confiance dans le résultat de l'analyse de référence. Les principales sources d'incertitude portent sur les données d'utilité et sur les hypothèses autour de la prise du traitement (taux d'observance et taux d'arrêt du traitement) qui vont impacter le coût du traitement par tafamidis :

- Les données d'utilité sont dérivées à partir de l'EQ-5D et constituent la source de données la plus robuste : l'EQ-5D a été rempli dans le cadre de l'essai ATTR-ACT, un nombre important d'évaluations a été réalisé (2059) permettant d'estimer des scores d'utilité par bras de traitement et prenant en compte les désutilités associées aux événements indésirables et aux hospitalisations.
- Les hypothèses sur les arrêts de traitement ont un impact important sur les résultats. Cependant considérer une hypothèse d'absence d'arrêt de traitement est irréaliste. L'hypothèse considérant un taux croissant d'arrêt de traitement tel qu'observé dans l'essai ATTR-ACT et l'essai d'extension suivi à 49 mois par une absence d'arrêt de traitement est la plus réaliste et la plus robuste.
- Le taux d'observance de 97% est directement lié aux résultats d'efficacité observés dans l'essai ATTR-ACT et utilisés dans le modèle ; le faire varier a un impact sur les coûts de traitement. Cependant une diminution du taux d'observance est difficilement interprétable avec une efficacité inchangée.

Par ailleurs, le résultat est significativement plus élevé avec un horizon temporel plus court : le RDCR est estimé à 405 352€/QALY à 5 ans. Cependant, à un horizon temporel de 5 ans, tous les effets du tafamidis ne sont pas pris en compte.

Les autres paramètres ont un impact faible sur les résultats (extrapolation de la courbe de survie, prise en compte des événements indésirables, probabilités de survenue d'une hospitalisation pour cause cardiovasculaire).

L'analyse de sensibilité probabilité indique que tafamidis a une probabilité de 80% d'être la stratégie la plus coût-efficace à partir d'un seuil de 245 000€/QALY.

Enfin, les analyses en sous-population montrent des résultats d'efficacité différents mais elles ne peuvent être considérées qu'à titre exploratoire compte tenu des faibles effectifs.

Les limites suivantes sont notées par l'industriel :

- Une partie de la population de l'AMM n'est pas prise en compte : les patients de plus de 90 ans et les patients diagnostiqués en classe NYHA IV. Aucun scénario ne peut être réalisé pour en mesurer l'impact sur les résultats.
- La classification NYHA est considérée comme un proxy de l'évolution clinique des patients, aucun autre critère n'existe pour évaluer la sévérité de la maladie.
- L'hypothèse que la trajectoire des patients dans les classes NYHA est constante sur tout l'horizon temporel sous-estime le bénéfice attendu du tafamidis sur le long terme.

4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS

Sous les hypothèses et choix retenus par l'industriel, le RDCR du tafamidis est estimé par l'industriel à 231 568€/QALY versus le placebo dans la population atteinte d'ATTR-CM, sauvage ou mutée, de moins de 90 ans et diagnostiquée avec un niveau de sévérité classé en NYHA I, II ou III (prix de ████████ € TTC par an, horizon temporel de 10 ans). Une partie de la population d'AMM, dont la proportion n'est pas connue, est exclue de l'analyse d'efficacité (patients de plus de 90 ans ou diagnostiqués en NYHA IV).

Le tafamidis permet de ralentir la progression de la maladie en maintenant plus longtemps les patients dans les classes NYHA les moins sévères, impactant ainsi favorablement leur qualité de vie : le temps passé dans la classe NYHA I est presque triplé, le temps passé dans la classe NYHA II, ou III est presque doublé. Ils atteignent par ailleurs plus tardivement le niveau de sévérité le plus élevé et y restent moins longtemps (-87%). Ce bénéfice pour le tafamidis se traduit par un gain de 1,45 QALY versus le placebo. Il reflète les données observées entre le tafamidis et le placebo dans l'essai ATTR-ACT sur la survie globale et la progression des patients dans les classes NYHA sur une durée de suivi de 30 mois.

Pour obtenir ces impacts de santé, il faut consentir à un surcoût moyen par patient de 336 273 € sur 10 ans, dont █████% proviennent des surcoûts d'acquisition du tafamidis. La stratégie avec le tafamidis conduit également à un surcoût associé aux hospitalisations pour cause cardiovasculaire, du fait d'un allongement de la durée de vie des patients et par conséquent à un recours plus élevé à l'hospitalisation. En revanche, de légères économies sont notées sur la gestion des événements indésirables et la fin de vie.

Analyse de l'efficacité dans les sous-populations

➔ Sous-population ATTR-CM sauvage ou muté

De façon générale, les résultats de santé accumulés en termes de QALY, sont plus élevés dans la population sauvage que dans la population mutée. Le tafamidis accentue cette différence, puisque le

différentiel de QALY en faveur du tafamidis est plus élevé dans la population sauvage que dans la population mutée (1,45 QALY vs 1,05). Les résultats sur les coûts étant corrélés aux nombres d'années de vie gagnées, les surcoûts des patients avec une ATTR-CM sauvage sont plus élevés que ceux des patients avec une ATTR-CM mutée (349 993 € versus 280 444 €). Le surcoût plus élevé dans la population sauvage est cependant contrebalancé par le gain de QALY plus élevé : le RDCR de la population sauvage est moins élevé que celui de la population mutée (242 066 versus 268 102). Il est tout de même supérieur de 5% à celui de la population totale.

Les différentiels de coûts associés aux hospitalisations pour cause cardiovasculaire ne semblent pas cohérents : les coûts d'hospitalisations sont plus élevés dans la population mutée pour le bras tafamidis, ils sont en revanche plus élevés dans la population sauvage pour le bras placebo. Les différentiels de coûts sont ainsi très différents entre les deux populations (9 fois plus élevé dans la population mutée). Aucun élément fourni par l'industriel ne permet d'interpréter ces résultats, notamment les probabilités d'hospitalisation pour chaque population ne sont pas présentées.

Dans ces deux sous-populations, les RDCR obtenus sont proches de celui de l'analyse de référence sur la population totale. Les résultats sont à considérer à titre exploratoire, sachant que les effectifs n'ont pas été présentés par l'industriel mais sont probablement faibles notamment dans la population mutée. Par ailleurs, les données d'entrée du modèle (répartition de la cohorte dans les classes NYHA, courbes de survie globale, matrice de probabilités de transition dans les classes NYHA, probabilités d'hospitalisation et courbes de durée de traitement) ne sont ni présentées, ni discutées par l'industriel.

➔ Sous-population diagnostiquée au stade NYHA I/II ou III

De façon logique, les résultats de santé accumulés en termes de QALY sont plus élevés dans la population moins sévère (NYHA I/II), que dans la population plus sévère (NYHA III). Le tafamidis accentue cette différence, puisque dans la sous-population diagnostiquée dans une classe NYHA I ou II, le tafamidis permet de gagner 2,08 QALY supplémentaire par rapport au placebo. En revanche, dans la sous-population plus sévère (NYHA III), le nombre d'année de vie ajustée sur la qualité de vie est faible dans les deux groupes de traitement (1,61 dans le bras tafamidis, 1,21 dans le bras placebo) et le tafamidis ne permet pas d'accumuler plus de QALY (+0,40). Pour obtenir ces résultats de santé, il faut dépenser davantage dans la population moins sévère (surcoût de 448 150€ versus 170 201€). Cependant ce surcoût plus élevé dans la population NYHA I/II est contrebalancé par le gain de QALY plus élevé : le RDCR de la population NYHA I/II est moins élevé que celui de la population NYHA III (215 903 versus 424 178). Il est inférieur de 7% à celui de la population totale, tandis que le RDCR de la population NYHA III est supérieur de 83%. Le tafamidis est plus efficient lorsqu'il est initié à un stade précoce, c'est-à-dire pour des patients dans des stades de sévérité NYHA I ou II. Ces résultats sont à prendre tout de même avec précaution sachant que les données d'entrée du modèle (répartition de la cohorte dans les classes NYHA, courbes de survie globale et courbes de durée de traitement) ne sont ni présentées, ni discutées par l'industriel.

Les coûts associés aux hospitalisations cardiovasculaires dans les populations selon le stade NYHA sont interprétables : les coûts associés aux hospitalisations sont plus élevés dans la population NYHA I/II que dans la population NYHA III et ceci dans les deux bras de traitement. Ce résultat peut s'expliquer par des patients vivants plus longtemps dans la population NYHA I/II et par conséquent ayant potentiellement davantage recours à l'hospitalisation.

Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

L'incertitude générée par la valeur des paramètres est faible : pour atteindre un degré de confiance de 80% que le tafamidis soit efficace, la collectivité doit être disposée à payer environ 245 000€/QALY (+6%). Il est à noter que les sources de données pour estimer les paramètres des distributions choisies n'ont pas été précisées par l'industriel.

La principale source d'incertitude est associée à l'estimation des scores d'utilité. En particulier, une diminution de 15% du score d'utilité associé à la classe NYHA II du bras tafamidis augmente de 25% le RDCR (288 722€/QALY) ; l'impact associé à cette classe de sévérité est plus important du fait d'un temps passé dans cet état plus long que dans les autres classes de sévérité.

L'incertitude paramétrique est cependant faible autour de ce paramètre. Néanmoins, il n'est pas certain que l'incertitude ait été toute captée et quantifiée au travers des analyses paramétriques réalisées par l'industriel : les bornes de variation sont choisies arbitrairement et ne testent pas l'impact de scores d'utilité différents notamment pour la classe NYHA IV dont la robustesse de l'estimation est incertaine. D'autres scores d'utilité associés à la classe NYHA IV moins favorables pour les patients sous tafamidis ont été testés par le SEESP (en appliquant le différentiel le plus grand observé dans les autres stades soit un score de 0,145, ou le même score que le placebo) et conduisent à des augmentations très faibles du RDCR (1%). Dans le cas le plus défavorable (scores d'utilité du tafamidis identiques à ceux du placebo), le RDCR augmente de 15% ; sachant qu'aucune désutilité liée aux hospitalisations n'est prise en compte dans cette analyse et que la probabilité d'hospitalisation est nettement supérieure dans la classe NYHA IV sous tafamidis.

En revanche, une part non quantifiable d'incertitude n'est pas captée par l'analyse probabiliste, du fait de l'indépendance entre la mortalité et la sévérité de la pathologie : les deux critères d'efficacité varient de façon indépendante, alors qu'un effet cumulatif des deux critères est attendu avec un impact plus important sur les résultats. L'analyse de l'incertitude paramétrique mais aussi en scénario est par conséquent très limitée. L'analyse en sous-population réalisée chez les patients diagnostiqués au stade NYHA III, intégrant l'évolution de la maladie et la courbe de survie globale chez ces patients, donne une information sur le niveau de RDCR si la cohorte simulée est plus sévère, avec l'impact observé sur la mortalité : le RDCR augmente de 83% (424 178€/QALY).

Une autre source d'incertitude n'a pas été mesurée par l'industriel : l'impact de l'hypothèse forte d'un maintien de l'effet relatif du tafamidis dans le temps sur l'évolution de la sévérité de la maladie et sur la survie globale. Aucune donnée externe ne permet de valider cette hypothèse et des analyses testant des scénarios moins favorables étaient attendues. L'analyse de cette hypothèse est d'autant plus importante que l'impact du choix de la matrice de probabilités de transition dans les classes NYHA appliquée sur tout l'horizon temporel a un impact important : une matrice moins favorable au tafamidis augmente le RDCR de 30%. Des hypothèses de décroissance de l'effet traitement relatif auront probablement un impact plus important sur les résultats d'efficacité. Concernant cette hypothèse de maintien de l'effet relatif du tafamidis sur la survie globale, aucune analyse ne permet de borner l'incertitude.

Enfin, le prix du tafamidis est également un élément clé de l'évaluation, sachant que les coûts de traitement représentent [REDACTED] % du coût total de la stratégie tafamidis et [REDACTED] % du surcoût par rapport au placebo : [REDACTED] le RDCR.

Au-delà du prix du tafamidis, les paramètres liés au coût du traitement, telles que l'observance ou la proportion de patients encore sous traitement, ont également un impact sur les résultats. Notamment, considérer une absence totale d'arrêt de traitement conduit à augmenter le RDCR de 29%. Cette hypothèse forte permet de mesurer une borne haute du RDCR.

En conclusion, le RDCR est probablement sous-estimé, notamment pour des populations plus sévères que ce qui est observé dans l'essai ATTR-ACT (fourchette haute +83%) ou si les effets du tafamidis sur la survie globale et l'évolution de la maladie ne se révèlent pas constants en vie réelle sur le moyen et long terme (fourchette haute + 38%).

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, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité et l'estimation des coûts par patient sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

5.1.1. Objectif de l'analyse proposée

L'analyse d'impact budgétaire présentée dans ce rapport a pour objectif d'évaluer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction dans le panier de soins remboursables de VYNDAQEL (tafamidis) dans la prise en charge de l'amylose cardiaque à transthyrétine (ATTR-CM).

Cette analyse se limite à l'impact financier de VYNDAQEL (tafamidis) 61 mg chez des patients atteints d'ATTR-CM, l'impact financier de VYNDAQEL (tafamidis méglumine) 20 mg chez des patients atteints de polyneuropathie amyloïde familiale à TTR (ATTR-PN) n'est donc pas considéré.

Analyse HAS

L'objectif est conforme avec l'indication faisant l'objet de l'évaluation

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

Perspective et horizon temporel

La perspective est celle de l'Assurance Maladie obligatoire.

L'horizon temporel est de 3 ans (2021, 2022 et 2023), une inscription au remboursement pour fin 2020 étant attendue.

Aucune actualisation n'est appliquée.

Population d'analyse et population cible

La population d'analyse est définie par les patients atteints d'ATTR-CM et éligibles à un traitement par tafamidis.

La population annuelle de patients atteints d'ATTR-CM est estimée sur la base de la population prévalente estimée dans l'étude ePACT (données du SNDS) en 2017 et sous l'hypothèse d'une augmentation du nombre de patients incidents jusqu'en 2023, s'expliquant par :

- le nombre de cas prévalents estimés dans l'étude ePACT augmente entre 2011 et 2017 avec des pourcentages d'évolution estimés entre 21% et 30% chaque année, excepté une augmentation de 66% entre 2011 et 2012.
- le nombre de patients inclus dans la RTU augmente linéairement depuis décembre 2018 ;
- l'amélioration du diagnostic couplée au renforcement du réseau de soins et à une meilleure communication médicale sur la maladie

En 2023, il est supposé que cette tendance est ralentie en raison de la diminution progressive du nombre de patients qui étaient en retard de diagnostic.

La population cible est définie en excluant les patients en classe NYHA IV (population non incluse dans l'étude ATTR-ACT, ni dans la RTU). D'après l'étude ePACT, il est estimé que 15% des patients prévalents sont à un stade sévère de la maladie d'après une consommation importante en diurétiques (données 2017). 15% sont donc retirés de la population cible prévalente.

Une analyse de sensibilité est réalisée en considérant un pourcentage de patients diagnostiqué en classe NYHA IV de 8,5% (résultats d'une étude sur la cohorte d'Henri Mondor, centre de référence).

Figure 13. Nombre de patients ATTR-CM prévalents par année – Etude ePACT
(Source : réponses à l'échange technique, septembre 2020)

An- née	Nombre de cas prévalents	Différence vs l'année précédente	% de variation
2011	519		
2012	859	340	+66%
2013	1104	245	+28%
2014	1438	334	+30%
2015	1811	373	+26%
2016	2189	378	+21%
2017	2787	598	+27%

Figure 14. Evolution de la population cible prévalente

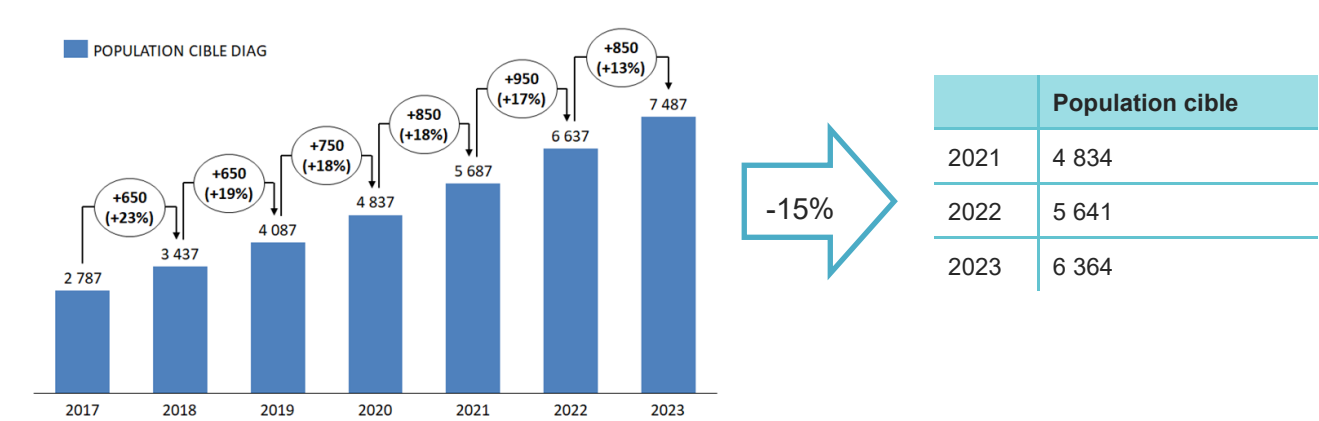


Tableau 39. Population cible utilisée dans le modèle (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

	2021	2022	2023
Analyse de référence	4 834	5 641	6 364
Taille de population – Optimiste (+10%)	5 025	5 913	6 661
Taille de population – Pessimiste (-10%)	4 643	5 369	5 905
Taille de population- excluant 8,5% de NYHA IV	5 204	6 073	6 851

Scénarios comparés

L'impact budgétaire est estimé à partir de deux scénarios.

SANS tafamidis : prise en charge actuelle standard pour soulager les symptômes du patient, traiter les complications d'organes et améliorer la qualité de vie. La prise en charge standard repose sur la mise en place de règles hygiéno-diététiques, notamment la restriction sodée, et la prescription de diurétiques de l'anse et d'un antagoniste du récepteur de l'aldostérone, ainsi que sur les examens et actes nécessaires au suivi de la maladie.

Des dispositifs d'assistance circulatoire mécaniques peuvent également être utilisés, mais ils ne sont pas considérés dans l'analyse d'impact budgétaire.

Quelques patients éligibles peuvent bénéficier d'une transplantation hépatique, cardiaque ou transplantation combinée cœur-foie, mais ils ne sont pas considérés dans l'analyse d'impact budgétaire.

AVEC tafamidis : l'arsenal thérapeutique est constitué de tafamidis associé à la prise en charge standard et de la prise en charge standard sans tafamidis.

Analyse HAS

Horizon temporel

L'horizon temporel de 3 ans est trop court et ne permet pas de prendre en compte l'évolution des coûts et leurs conséquences sur l'impact budgétaire. Notamment pour les coûts associés aux hospitalisations pour cause cardiovasculaire, des économies sont engendrées en année 1 et 2 seulement. En année 3, la stratégie incluant le tafamidis conduit à un surcoût sur ce poste. Sachant que ce surcoût va se poursuivre en année 4 et 5, un horizon temporel de 5 ans aboutirait à un surcoût sur le poste associé aux hospitalisations, et non à une économie. L'impact budgétaire sur 3 ans serait donc sous-estimé.

Population cible

Dans le dossier d'efficience, la population cible associée au tafamidis 61 mg a été estimée avec une fourchette très large : entre 2500 et 7500 patients. Dans le cadre de l'AIB, l'industriel affine son estimation de la population cible prévalente éligible au tafamidis. Il est fait le choix d'appliquer des taux d'évolution de 23% à 13% entre 2017 et 2023, progression inférieure à ce qui est observée entre 2011 et 2017 (entre 21% et 30%).

Une autre source possible de sous-estimation de la population cible porte sur les patients diagnostiqués au stade NYHA IV et n'étant pas éligibles au tafamidis. L'industriel exclut 15% de la population prévalente, considérant que ce sont des patients diagnostiqués au stade IV de la maladie (source ePACT). Cette estimation est fragile et souffre de l'absence de la classification NYHA dans le SNDS, nécessitant une reconstruction des stades de sévérité. Une analyse de sensibilité teste un pourcentage de 8,5% de patients exclus car en stade IV (IB +8%).

Scénarios comparés :

L'impact de la mise à disposition du tafamidis sur l'implantation de dispositifs d'assistance circulatoire mécaniques et sur les transplantations n'est pas connu.

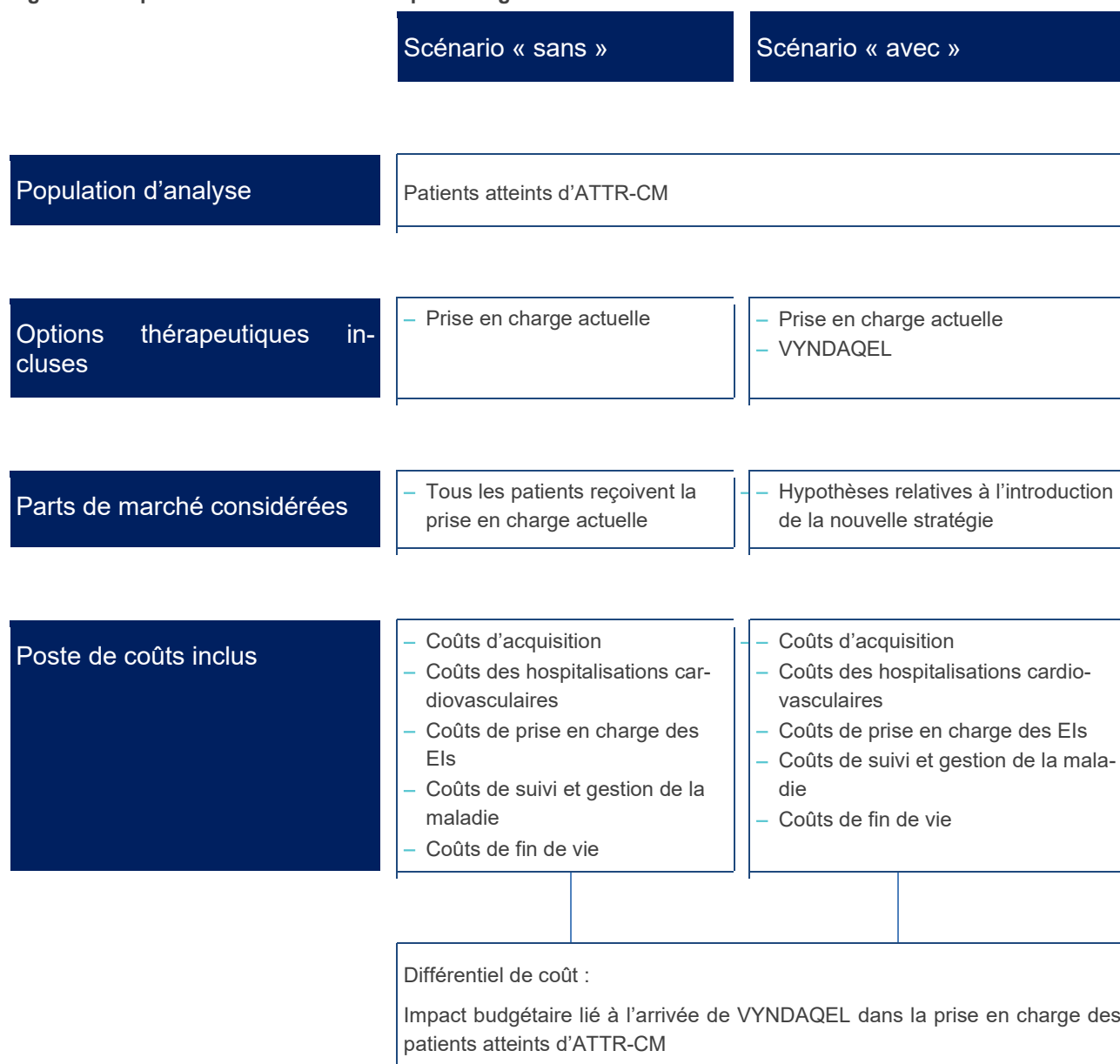
5.1.3. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Le modèle d'impact budgétaire calcule à partir de la population cible, les parts de marché des différentes interventions retenues, des paramètres cliniques et des paramètres de coûts, le coût total annuel moyen et cumulé à 3 ans de chaque intervention dans les deux scénarios comparés. La différence de coût total entre les 2 scénarios comparés constitue l'impact budgétaire.

L'analyse d'impact budgétaire utilise le modèle développé pour l'évaluation de l'efficacité, sur un horizon temporel de 3 ans et selon une perspective assurance maladie.

Figure 15. Représentation du calcul d'impact budgétaire



Parts de marché

Dans le scénario SANS, la prise en charge standard représente 100% des parts de marché.

Dans le scénario AVEC, deux hypothèses sont considérées :

- au moment de l'inscription, tous les patients de la RTU sous tafamidis méglumine (20 mg ou 80 mg) recevront tafamidis (61 mg) ;
- jusqu'au 31 décembre 2023, tafamidis (61 mg) est le seul traitement de l'ATTR-CM.

En 2019, la RTU a permis d'inclure 1 030 patients, pour lesquels une fiche d'inclusion avait été retournée. Il est estimé que 369 patients supplémentaires ont reçu tafamidis méglumine (20 mg ou 80 mg) sans fiche retournée (cf. données GERS et d'Open-data), soit un total de presque 1 400 patients.

En 2020, il est anticipé que l'augmentation de la proportion de patients inclus dans la RTU et traités par tafamidis méglumine (20 mg) continuera, le temps que les procédures d'inscription soient terminées. Il est estimé qu'environ 2500 patients seront inclus dans la RTU fin 2020 (1 579 patients en cours de traitement en septembre 2020).

La dynamique observée des prescriptions depuis 2019 est attendue se poursuivre pour les années suivantes. Entre 2021 et 2023, il est anticipé que la proportion de patients traités au moins une fois par tafamidis (61 mg) sera de ■■■■ %.

Tableau 40 : parts de marché appliquées dans les scénarios AVEC et SANS tafamidis (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

Parts de marché	2021	2022	2023
SCENARIO SANS VYND AQEL - Analyse de référence			
VYND AQEL	0%	0%	0%
Prise en charge standard	100%	100%	100%
SCENARIO AVEC VYND AQEL - Analyse de référence			
VYND AQEL	■■■■	■■■■	■■■■
Prise en charge standard	■■■■	■■■■	■■■■
Borne basse			
VYND AQEL	■■■■	■■■■	■■■■
Prise en charge standard	■■■■	■■■■	■■■■
Borne haute			
VYND AQEL	■■■■	■■■■	■■■■
Prise en charge standard	■■■■	■■■■	■■■■

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'efficience.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent au coût d'acquisition du traitement, au coût associé aux hospitalisations pour cause cardiovasculaire, au coût de suivi et de gestion de la maladie et au coût des effets indésirables.

Les coûts sont valorisés selon la perspective de l'assurance maladie, ce qui amène à considérer les coûts unitaires suivants pour chaque poste de coût :

- Pour le coût d'acquisition du tafamidis : un coût annuel TTC de ■■■■■■■■■■ € par patient (■■■■■■■■■■ € TTC / jour). Le calcul effectué est le même que celui réalisé dans le cadre de l'analyse d'efficience,

prenant en compte le coût du tafamidis, les honoraires de dispensation, l'observance du traitement et le pourcentage de patients sous traitement chaque année.

- Pour le coût des hospitalisations pour cause cardiovasculaire : un coût moyen par classe NYHA est calculé à partir de l'étude ePACT (données du SNDS), avec la valorisation des séjours retenus par les tarifs des GHS.

Tableau 41. Coûts associés aux hospitalisations pour cause cardiovasculaire par classe NYHA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

NYHA	Somme des coûts de séjours T2A 2017	Nombre total de séjours valorisés	Coût moyen par séjour T2A 2017	actualisé à 2019
Coût par hospitalisation cardiovasculaire (analyse pour le modèle d'impact budgétaire) ePACT				
NYHA I	8 004 376,2 €	4 080	1961,86	2003,17
NYHA II	8 401 786,21 €	4 246	1978,75	2020,42
NYHA III	6 851 176,19 €	3 390	2021,00	2063,55
NYHA IV	6 466 479,65 €	3 311	1953,03	1994,15

- Pour le coût de suivi et gestion de la maladie : un coût moyen mensuel par classe NYHA est calculé à partir de l'étude ePACT (données du SNDS), avec la valorisation des ressources consommées par les tarifs.

Tableau 42. Coûts associés au suivi et à la gestion de la maladie par classe NYHA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

Ressources	NYHA I	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
Radiographie	3336	2414	2386	1361
Scanographie	2112	1202	886	457
IRM	1737	1590	862	547
Autre imagerie	7	118	0	0
Prise de sang	13308	12306	11065	9519
Analyse d'urine	706	676	622	333
Consultation et visite cardiologue	4147	4744	3613	2752
Consultation généraliste	9310	11178	8650	6975
Visite domicile généraliste	9106	7907	5515	3934
Consultation et visite autre spécialiste	13158	7121	5306	4276
Infirmière au cabinet	19493	15633	17272	11993
Infirmière à domicile	81660	72421	46766	37234
Kiné au cabinet	18902	10558	7954	4927
Kiné à domicile	15111	13826	7277	5207
Visite aux urgences	1221	838	868	435
Bêtabloquants	1925	1905	1268	1010
Diurétiques	784	2895	3010	6388

Autres médicaments ATC Cxx	10462	8469	5341	3918
Total	206485	175801	128661	101266
Nombre de patients par groupe	1227	903	597	462
Coût moyen mensuel par patient	166.28	194.69	215.51	219.19

- Pour le coût associé aux événements indésirables (infection urinaire et diarrhée) : le tarif d'une consultation chez un spécialiste est pris en compte.
- Pour le coût associé à la fin de vie : un coût moyen par séjour est calculé en considérant les séjours pour soins palliatifs, valorisé par les tarifs des GHS.

Tableau 43. Coûts associés à la fin de vie (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

Secteur	GHM	Libellé	Nombre de séjours National 2017 (DGF et OQN) 5	Coût complet hors structure (ENC 2017)5	Tarif T2A 20193	Coût/tarif considéré
Public	23Z02T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	5 123	768 €	538 €	538 €
Public	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	70 169	7 942 €	GHS 7992 4 026€ GHS 7993 5 231 € GHS 7w 6 038 € Moyenne des trois = 5 098 €	5 098 €
Privé	23Z02T	Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	734	521 €	423 €	423 €
Privé	23Z02Z	Soins Palliatifs, avec ou sans acte	21 002	6 949 €	GHS 7992 3 007 € GHS 7993 3 907 € GHS 7994 4 508 € Moyenne des trois = 3 807 €	3 807 €
Coût moyen pondéré				7 292 €		4 542 €
Coût moyen pondéré actualisé (2019)				7 446 €		4 542 €

L'analyse principale d'efficacité avec un horizon temporel de 3 ans a été utilisée pour l'obtention des coûts moyens annuels par patient pour chaque poste de coûts considéré.

Tableau 44. Coûts annuels moyens par poste (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

Coûts	VYNDAQEL		Prise en charge standard	
	Coûts moyens patient sur 3 ans	Coûts annuels moyens patient par	Coûts moyens patient sur 3 ans	Coûts annuels moyens patient par
Coûts du traitement	██████	██████	██	██
Coûts des hospitalisations	██████	██████	██████	██████
Coûts des événements indésirables	██	██	██████	██
Coûts de suivi et gestion de la maladie	██████	██████	██████	██████
Coûts de fin de vie	██████	██████	██████	██████

Analyse HAS

Le modèle développé pour l'analyse d'impact budgétaire est très simple. Il s'appuie sur le modèle développé pour l'analyse de l'efficacité, avec des données d'entrée cliniques et d'estimation des coûts unitaires identiques. Les limites et réserves émises dans la partie efficacité sur les sources de données, les méthodes d'estimation de l'effet du traitement et les méthodes d'estimations des coûts sont identiques pour l'analyse d'impact budgétaire.

Le nombre d'événements, tels que les hospitalisations, les consultations ou les décès, ne sont pas estimés dans le modèle d'impact budgétaire.

Parts de marché

La définition des parts de marché est insuffisamment présentée. Un taux de pénétration du marché ████████ est appliqué dès la 1^{ère} année, pour atteindre ███% en année 3. Ces hypothèses se fondent sur le nombre de patients traités par tafamidis dans la RTU en 2019 et 2020 et sur l'hypothèse d'une croissance continue. En 2019 et 2020, les pourcentages de patients traités par tafamidis seraient de ████████ respectivement (chiffres recalculés - non fournis par l'industriel). Une augmentation du même ordre en 2020 et 2021 n'est pas garantie.

Mesure et valorisation des coûts

De même que dans l'analyse d'efficacité :

- une observance du traitement de 100% devrait être prise en compte.
- La mesure et la valorisation des séjours hospitaliers sont insuffisamment détaillées ; des résultats incohérents par classe NYHA sont notés.

Par ailleurs, le modèle Excel transmis n'a pas été mis à jour suite à l'échange technique car les coûts de fin de vie ne sont pas intégrés.

L'industriel fait le choix d'introduire des coûts moyens annuels, conduisant à une absence d'évolution de ces coûts sur les 3 premières années de traitement. Bien que ce choix puisse être considéré comme conservateur, car conduisant à surestimer les coûts totaux (les coûts annuels ont tendance à diminuer chaque année, alors que la population cible augmente), ce choix est considéré comme un excès de simplification. Par ailleurs, cette simplification empêche de discuter de

l'évolution des coûts, notamment concernant l'évolution des coûts associés aux hospitalisations, qui génèrent des économies au cours des années 1 et 2, puis se transforment en surcoût en année 3 et au-delà.

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

La population rejointe qui sera traitée par la prise en charge standard + /- Vyndaqel correspond à la population cible, à savoir les patients atteints d'une ATTR-CM et éligibles à un traitement par tafamidis.

D'après les hypothèses de l'industriel en termes de population cible évoluant sur les 3 années de simulation et de part de marché, la population rejointe traitée par Vyndaqel est estimée à [REDACTED] patients en 2021, [REDACTED] patients en 2022 et [REDACTED] patients en 2023.

Tableau 45. Populations rejointes sur les 3 années de simulation (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

	2021	2022	2023
Scénario SANS VYNDAQEL			
Prise en charge standard	4 834	5 641	6 364
Total	4 834	5 641	6 364
Scénario AVEC VYNDAQEL			
VYNDAQEL + prise en charge standard	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Prise en charge standard	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total	4 834	5 641	6 364

Coûts totaux et désagrégés par poste

Les estimations des coûts totaux annuels sont présentées par poste de coût sur l'horizon temporel selon le scénario considéré.

Tableau 46. Coûts annuels et cumulés par poste de coûts, SANS VYNDAQEL (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

	2021	2022	2023	Total
Prise en charge standard				
Coûts du traitement	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coûts des hospitalisations	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coûts des événements indésirables	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coûts de suivi et gestion de la maladie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Coûts de fin de vie	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Total	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tableau 47. Coûts annuels et cumulés par poste de coûts, AVEC VYNDAQEL (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

	2021	2022	2023	Total
VYNDAQEL + prise en charge standard				
Coûts du traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts des hospitalisations	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts des événements indésirables	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts de suivi et gestion de la maladie	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts de fin de vie	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
Prise en charge standard				
Coûts du traitement	██	██	██	██
Coûts des hospitalisations	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts des événements indésirables	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts de suivi et gestion de la maladie	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts de fin de vie	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████

Impact budgétaire

Tableau 48. Impact budgétaire (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)

Poste de coût	2021	2022	2023	Total
Coûts du traitement	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts des hospitalisations	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts des événements indésirables	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts de suivi et gestion de la maladie	██████████	██████████	██████████	██████████
Coûts de fin de vie	██████████	██████████	██████████	██████████
Total	██████████	██████████	██████████	██████████

Analyse HAS

Pour une population cible cumulée de 16 839 patients sur un horizon temporel de 3 ans, l'impact budgétaire de l'introduction de VYNDAQEL est estimé à ██████████ d'euros. Cela correspond à une augmentation des dépenses de l'assurance maladie de 1 391% sur 3 ans, pour une population traitée par VYNDAQEL estimée entre ██████ et ██████ patients par an.

Le poste de coût le plus impacté est celui associé au coût de traitement par VYNDAQEL avec une augmentation nette de près ██████████ d'euros sur 3 ans. Dans le scénario avec VYNDAQEL, les

coûts de traitement proviennent uniquement de l'acquisition du produit et représente 94% des coûts totaux de prise en charge de ce scénario.

Une augmentation nette de 1,9 millions d'euros est notée sur le poste de suivi et de gestion de la maladie.

Des économies sont générées sur les postes relatifs :

- aux hospitalisations, avec une diminution de 2,5 millions d'euros avec l'introduction de VYNDAQEL, en raison d'une diminution du nombre des hospitalisations pour cause cardiovasculaire observée sur 3 ans. Cette diminution du nombre d'hospitalisation ne s'observe pas dans l'analyse de l'efficacité sur une horizon temporel plus long puisque les patients sous VYNDAQEL vivent plus longtemps et vont donc avoir plus d'hospitalisations que ceux sous placebo.
- à la fin de vie, avec une diminution de 4,3 millions d'euros avec l'introduction de VYNDAQEL.
- Aux événements indésirables, avec une diminution de 57 820 € sur 3 ans avec l'introduction de VYNDAQEL.

L'introduction de VYNDAQEL modifie en profondeur la répartition des dépenses, avec 2,3% et 3,2% des dépenses consacrées aux hospitalisations cardiaques et au suivi de la maladie dans le scénario avec VYNDAQEL, versus 38% et 45% dans le scénario sans VYNDAQEL.

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

Analyses de sensibilité

Tableau 49. Résultats des analyses de sensibilité sur l'impact budgétaire

Paramètre		Impact budgétaire	% de variation
Analyse de référence			
Parts de marché	Borne basse		-14%
	Borne haute		+5%
Population cible	Pessimiste (-10%)		-6%
	Optimiste (+10%)		+5%
	Exclusion NYHA IV – 8,5%		+8%
Prix de VYNDAQEL	+ 15,01%		+15%
	-11,55%		-12%
	-17,32%		-17%

Analyse HAS

Les analyses de sensibilité réalisées dans l'analyse d'efficacité sur le taux d'observance, les taux d'hospitalisation, les coûts unitaires et les hypothèses d'arrêt de traitement n'ont pas été reproduites pour l'analyse d'impact budgétaire.

Les hypothèses entraînant la plus forte variation sur l'impact budgétaire sont :

- La baisse du prix de VYNDAQEL : une baisse de 17% entraîne une réduction de l'impact budgétaire de 17%, soit un impact budgétaire de près de [REDACTED] d'euros sur les dépenses de

l'assurance maladie sur 3 ans. Le surcoût associé au traitement par VYNDAQEL est de [REDACTED] d'euros (versus près de [REDACTED] en l'analyse de référence).

- Les parts de marché de VYNDAQEL : une diffusion moins importante de VYNDAQEL (-13 points) entraîne une réduction de l'impact budgétaire de 14%, soit un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros. Le surcoût associé au traitement par VYNDAQEL est de [REDACTED] d'euros (versus près de [REDACTED] en l'analyse de référence).

L'industriel n'a pas réalisé d'analyse d'impact budgétaire sur les sous-populations, par stade NYHA et par type d'ATTR-CM.

5.3. Discussion et conclusion

Le modèle est basé sur une cohorte prévalente de patients atteints d'ATTR-CM, proposant une projection sur les années 2021, 2022 et 2023. L'estimation de l'effectif de la population cible se fonde sur les données de l'étude ePACT. Cette étude souffre de l'absence de la classification NYHA dans le SNDS, qui a nécessité de la reconstruire sur la base d'hypothèses, ce qui peut potentiellement conduire à une sous-estimation de la prévalence et de l'incidence de cette pathologie.

Les estimations de pénétration de VYNDAQEL (tafamidis) 61 mg sont basées notamment sur les données de la RTU, avec une proportion de patients traités par VYNDAQEL estimée à [REDACTED] % en année 3 (2023).

Le coût annuel par stratégie est calculé par le modèle d'efficience, en considérant un coût moyen des trois premières années simulées sous une perspective assurance maladie.

L'impact budgétaire lié à l'introduction de VYNDAQEL est estimé à [REDACTED] d'euros sur 3 ans.

L'introduction de VYNDAQEL (tafamidis) 61 mg permettrait une économie globale sur 3 ans des coûts d'hospitalisations, de gestion des événements indésirables et de fin de vie de respectivement de 2,5 millions d'euros, 58 000 € et 4 millions d'euros et engendrerait une augmentation du suivi et de gestion de la maladie de 1,9 millions d'euros.

L'impact budgétaire est fortement dominé par le coût associé à l'acquisition du traitement ; ce poste de coût est estimé à près de [REDACTED] d'euros, et les économies réalisées sur les autres postes de coûts, à 3 ans, ne permettent pas de compenser ce coût additionnel.

En fonction des analyses de sensibilité, cet impact sur 3 ans varierait entre [REDACTED] d'euros et [REDACTED] d'euros.

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports.....	92
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel.....	93

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 18/03/2020) ;
- Rapport technique « VYNDAQEL_Rapport technique CE » (version 17/03/2020) ;
- Rapport technique « VYNDAQEL_Rapport technique AIB » (version 17/03/2020) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version 17/03/2020)
- Version électronique de l'analyse d'impact budgétaire au format Excel (version 17/03/2020)
- Rapport technique « VYNDAQEL_Rapport_technique_CE_version surlignée pour modifications_17SEP2020 » (version actualisée du 17/09/2020) ;
- Rapport technique « VYNDAQEL_Rapport_technique_AIB_version surlignée pour modifications_17SEP2020 » (version actualisée du 17/09/2020) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 17/09/2020) ;
- Version électronique de l'analyse d'impact budgétaire au format Excel (version actualisée du 17/09/2020) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 17/09/2020.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- Guide utilisateur du modèle excel (version du 17/03/2020)

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

Analyse d'efficience

SYNTHESE DES MODIFICATIONS ATTENDUES

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 50. Principaux éléments d'attention

Choix méthodologique	Analyse principale actuelle	Analyse principale recommandée	Question
Population d'analyse	Absence d'analyse en sous-population	Présentation d'analyses en sous-population sur les critères de stratification de l'essai : — sévérité au diagnostic ; — statut muté et sauvage.	Q3
Taux actualisation	4%	2,5%	Q7
Extrapolation de la SG	Choix de fonctions paramétriques différentes	Vérification de l'hypothèse de proportionnalité des risques. Choix d'une même fonction (sauf argument contraire).	Q10
Répartition par classe NYHA avant 30 mois	Matrice de transition appliquée sur la répartition initiale	Matrice de transition appliquée sur la répartition au cycle précédent	Q11
Hospitalisations	Toutes causes	Pour cause cardiovasculaire	Q180.□
Arrêts de traitement après 30 mois	Extrapolation des données de l'essai ATTR-ACT	Taux constant d'arrêt de traitement après 30 mois	Q17
Coûts des hospitalisations	Fondés sur des données SNDS	Méthode standard	Q25
Coûts de suivi	Dépendants du traitement	Indépendant du traitement	Q26

SYNTHESE DES ANALYSES DE SENSIBILITE ATTENDUES

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 51. Exemples d'analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive)

Analyses de sensibilité	Question
Analyse de sensibilité testant une proportion plus importante de patients en stade sévère NYHA III, p. ex. en combinant les patients NYHA III et IV de l'étude ePACT.	Q34
Analyse de sensibilité reposant sur les courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale avant extrapolation à partir des courbes de survie ajustée	Q.10 Q35

Absence de prise en compte des événements indésirables	Q36
Analyse de sensibilité sur la durée des cycles	Q37
Analyse de sensibilité sans application d'une ventilation des décès par classe NYHA après 30 mois.	Q120.□ Q.38
Analyse de sensibilité avec application de scores d'utilité indépendant du traitement et désutilités des événements d'hospitalisation et indésirables.	Q22
Analyse de sensibilité avec les données d'utilité retenues dans l'étude U.S. (questionnaire KCCQ-OS).	Q.23
Analyse de sensibilité multivariée corrigeant les incohérences observées sur la fréquence et la durée des hospitalisations observées entre les grades NYHA III et IV.	Q250.□

I. GENERALITES

1. Toutes les courbes de Kaplan Meier doivent être présentées avec le nombre de patients à risque (p.ex. p. 68 du rapport technique) et l'incertitude sur les queues de distribution doit être interprétée explicitement par rapport aux censures.

II. CHOIX STRUCTURANT DE L'EVALUATION

Population d'analyse

2. Pouvez-vous estimer la part actuelle que représentent les patients exclus de la population d'AMM, à savoir les patients de plus de 90 ans ou en classe NYHA IV ?
3. **Il est attendu que des analyses en sous-populations soient réalisées à titre exploratoire afin d'estimer l'efficacité de VYNDAQEL :**

- selon la sévérité au diagnostic (critère de stratification de l'essai) ;
- selon le statut muté et sauvage (critère de stratification de l'essai).

Explication : les analyses par facteur de stratification suggèrent une quantité d'effet sur la mortalité toutes causes confondues et sur la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire variable en fonction de la classe NYHA à l'inclusion et en fonction du génotype de la TTR. Ces analyses seront présentées à titre exploratoire en raison des effectifs de patients insuffisants pour réaliser une analyse statistique robuste.

Comparateurs

4. Pouvez-vous préciser la place de la transplantation dans la prise en charge en France ? Cette option est-elle programmable dès le diagnostic (option concurrente au traitement par VYNDAQEL) ou sa programmation est-elle conditionnée au suivi de l'état de santé du patient avec prescription d'un traitement symptomatique (option consécutive au VYNDAQEL) ?

Dans le cas où elle serait envisagée dès le diagnostic, pouvez-vous estimer la part de patients concernés et pour lesquels la transplantation pourrait être un comparateur pertinent du VYNDAQEL ?

Pouvez-vous préciser sur quelles recommandations françaises (indiquées p. 80 du rapport technique) se fonde l'hypothèse selon laquelle peu de patients sont éligibles à une greffe de foie ou de cœur (au moment du diagnostic ou en cours de suivi) ?

5. Pouvez-vous justifier que la prise en charge symptomatologique standard dans l'essai est représentative de la prise en charge standard en France ? Si ce n'est pas le cas, l'impact attendu sur les résultats de l'évaluation doit être discuté.

Horizon temporel et actualisation

6. Afin de justifier le choix d'un horizon temporel à durée déterminée de 10 ans, pouvez-vous présenter les données épidémiologiques disponibles dans la littérature (pronostic de survie après diagnostic) ainsi que les durées de simulations retenues dans les deux modélisations économiques identifiées dans la revue de la littérature ?
7. Pouvez-vous appliquer le taux de 2,5% dans l'analyse principale et tester le taux de 4% en analyse de sensibilité (mise à jour des recommandations HAS, à paraître) ?

III. MODELISATION

Population simulée

8. Pouvez-vous documenter les conséquences associées au choix de simuler une population ITT alors que vous précisez dans le rapport technique p.66 que les analyses exploratoires indiquent des résultats d'efficacité différents en fonction de la dose (meilleure efficacité dans le bras 80mg) ?

Explication : il est attendu que vous présentiez les résultats cliniques des analyses exploratoires de l'essai ATTR-ACT en fonction des doses de tafamidis, en discutant la significativité des effets traitements et de l'impact sur les résultats d'efficacité de considérer la population ayant reçu le tafamidis 80mg et les résultats d'efficacité qui y sont associés.

Structure du modèle

9. Pouvez-vous justifier le choix de la structure du modèle avec uniquement deux états de santé vivant/ décédé, plutôt que de considérer les classes NYHA comme des états de santé comme dans le modèle déposé au NICE, et notamment sur sa capacité à capter de façon appropriée l'impact de la progression de la maladie sur la survie globale ?

Ajustement et extrapolation de la survie globale

10. **Plusieurs éléments de justification doivent être apportés sur la méthode appliquée pour estimer la survie globale. Il est en particulier impératif que l'hypothèse de proportionnalité des risques soit testée de manière rigoureuse afin de répondre aux questions suivantes et d'appliquer une méthode adaptée.**

- Quels sont les arguments en faveur du rejet d'un modèle à risque proportionnel ?
- Pourquoi avoir retenu une modélisation de la SG en un morceau versus un ajustement en deux morceaux (KM puis extrapolation via la courbe ajustée) ? Il est attendu une validation de ce choix en estimant pour différents temps le différentiel simulé entre le taux de survie sous tafamidis vs placebo (notamment avant 18 mois) et le différentiel observé dans l'essai ATTR-ACT.

Si ces estimations suggèrent que l'ajustement des données est favorable à tafamidis, il est attendu que la survie globale soit modélisée en deux morceaux utilisant les courbes de Kaplan-Meier estimées dans l'essai ATTR-ACT (notamment jusqu'à 18 mois), puis l'ajustement retenu pour leur extrapolation avec une même fonction paramétrique.

- Pourquoi avoir retenu deux fonctions paramétriques différentes pour chacun des bras ? **Sauf argument solide, il est attendu que la survie globale soit modélisée, pour les deux bras via la même fonction paramétrique, paramétrée indépendamment.**

Explication : le choix de deux fonctions paramétriques différentes pour ajuster des données de survie en vue de leur extrapolation doit reposer sur des arguments cliniques ou liés aux mécanismes d'actions, justifiant l'hypothèse de fonctions de risque différentes. En l'absence d'arguments solides, il est recommandé de retenir la même fonction paramétrique, avec un paramétrage indépendant si l'hypothèse de risque proportionnel est rejetée. Par ailleurs, dans le cas présent, la qualité d'ajustement par rapport aux données de l'essai ne permet pas vraiment de distinguer les fonctions possibles, ce qui fait reposer le choix sur la plausibilité des simulations à long terme ou sur le choix le plus conservateur en cas d'incertitude forte sur l'efficacité à long terme. L'argumentation sur le caractère conservateur des choix doit alors se faire sur le différentiel entre les deux bras (caractère incrémental de l'efficacité) et non sur chacun des bras analysés indépendamment.

Estimation du nombre de patients par état du modèle à chaque cycle

11. Avant 30 mois

- Il est attendu que soit clarifiée la formule appliquée pour estimer la répartition des patients vivants par classe NYHA [Vyndaqel!\$G31*(\$BF\$86*BF105)], en particulier concernant l'utilisation de la répartition initiale.

Sauf argumentation solide, il est attendu qu'à chaque intervalle de temps de 6 mois, la matrice de transition s'applique à la répartition des patients dans les stades NYHA au cycle précédent, et non à la répartition observée à l'initiation.

12. Après 30 mois

- Afin de clarifier la compréhension des calculs, il est attendu qu'ils soient illustrés par des formules génériques permettant de comprendre l'estimation de la répartition des effectifs entre les états du modèle pour un cycle N à partir des effectifs du cycle N-1.
- Pouvez-vous justifier l'intérêt d'un changement de méthode après 30 mois par rapport à la méthode appliquée sur les 30 premiers mois ? Sauf argument contraire, il est attendu une analyse de sensibilité sans application d'une ventilation des décès par classe NYHA.
- Pouvez-vous expliciter la méthode de calcul utilisée pour dériver la matrice de probabilités de transition à partir des données observées dans l'essai ATTR-ACT ?
Explication : les calculs permettant de dériver les probabilités de transition à partir des tableaux présentés dans le rapport technique ne sont pas clairement présentés. Il n'est pas possible de savoir si les répartitions prises en compte sont celles observées au mois 24 ou au mois 30.

Événements intercurrents

Événements indésirables

13. Pouvez-vous discuter l'observation d'une proportion plus élevée de patients du groupe placebo (50,8%) ayant signalé des EI liés au traitement comparativement aux patients des groupes tafamidis 20 mg (38,6%) et tafamidis 80 mg (44,9%) ?

En particulier, comment expliquez-vous que plus de patients expérimentent une diarrhée ou une nausée liées au traitement dans le bras traitement standard seul que dans le bras traitement standard + tafamidis ?

14. Pouvez-vous justifier davantage pourquoi seules les infections urinaires et les diarrhées ont été prises en compte en tant qu'événement indésirable ?
15. Les fréquences appliquées dans le modèle sont-elles estimées sur :

- le nombre d'événements ou sur le nombre de patients ayant eu au moins une fois l'événement ? Il est attendu que les fréquences soient estimées sur le nombre d'événements afin de prendre en compte les récurrences pour un même patient.
 - les EI toutes causes ou les EI liés au traitement ? Il est attendu que les fréquences soient estimées sur le nombre d'événements liés au traitement.
16. Il est attendu une estimation du nombre simulé d'EI graves liés au traitement par rapport au nombre observé dans l'essai. Ces estimations seront discutées.

Événements de prise en charge

17. **Concernant l'extrapolation des arrêts de traitement, il est attendu que l'analyse principale applique un taux constant d'arrêt de traitement après 30 mois (taux observé entre 24 et 30 mois dans l'essai).**

Explication : l'application de deux approches différentes pour modéliser après 30 mois les arrêts de traitement et l'efficacité du traitement ne se justifie pas, et conduit à une incohérence entre l'estimation de l'efficacité et l'estimation des coûts.

Une analyse de sensibilité peut être présentée modélisant l'hypothèse d'une proportion nulle, décroissante ou croissante de patients sans traitement au-delà de 30 mois.

18. **Concernant l'estimation des probabilités d'hospitalisation :**

- **Sauf argumentation solide, il est attendu que l'analyse principale soit menée sur un critère d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire (cf. modèle canadien) et que l'analyse fondée sur les hospitalisations toutes causes soit présentée en analyse de sensibilité.**
 - Pouvez-vous présenter les taux bruts d'hospitalisation (nombre d'hospitalisations et nombre de patients hospitalisés, nombre de patients concernés par classe NYHA) et leur évolution sur la durée de l'essai ATTR-ACT (30 mois) ? La méthode d'estimation du taux de patients hospitalisés sur 6 mois est à préciser.
 - Pouvez-vous confirmer que les probabilités d'hospitalisation sont appliquées à la répartition des patients dans les classes NYHA observée au cycle en cours, et non à la répartition initiale des patients dans les classes NYHA ? Dans le cas contraire, **il est attendu que l'analyse principale soit modifiée, et que le risque d'être hospitalisé dépende de la classe NYHA du cycle en cours et non de celle à l'initiation.**
 - Pouvez-vous justifier le fait que pour une même classe NYHA, la probabilité d'être hospitalisé est différente selon le bras traitement et est toujours supérieure dans le bras placebo, par rapport au bras tafamidis. Il est attendu une analyse de sensibilité testant des probabilités d'hospitalisation variant uniquement selon la classe NYHA, quel que soit le bras de traitement.
19. Disposez-vous de données en vie réelle sur l'implantation de dispositifs médicaux ? Est-il attendu un impact de VYNDAQEL sur l'implantation de dispositifs médicaux ou sur les transplantations ?

IV. IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

20. Pouvez-vous justifier la phrase « Ces données sont jugées suffisamment robustes pour permettre de dériver des utilités par bras et par classe NYHA ». Il est attendu qu'une solution soit proposée pour gérer l'incertitude sur le différentiel d'utilité entre les deux bras au stade NYHA IV.

Explication : le nombre de questionnaires pour la classe IV semble trop faible pour fonder une différence entre les deux bras de traitement, d'autant que cette différence en faveur du tafamidis est bien plus importante que dans les autres classes et qu'elle est contradictoire avec les probabilités mensuelles d'hospitalisation (25% sous tafamidis vs 17% sous comparateur).

21. L'étude SHIFT RCT (2017) est-elle la seule étude publiée rapportant des scores par niveau NYHA ? Si non, pourquoi avoir retenu cette étude et les scores publiés sont-ils cohérents avec les autres publications ? La confrontation des valeurs d'utilité retenues à celles de cette étude (annoncée p.88 du rapport) n'est pas présentée. Quelle conclusion en tirez-vous ?
22. Le résultat de l'analyse de sensibilité réalisée sur une méthode de scores indépendant du traitement avec désutilités des événements d'hospitalisation et indésirables n'est pas présenté.
23. Il est attendu une analyse de sensibilité avec les données d'utilité retenues dans l'étude U.S. (questionnaire KCCQ-OS).

V. IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

24. Pouvez-vous expliquer le changement observé dans les répartitions des patients par classe NYHA entre la version de mars de l'étude ePACT et celle de juillet ? Que pouvez-vous en conclure sur la robustesse de la méthode utilisée pour reconstruire les classe NYHA à partir de la consommation de diurétiques ?

25. Concernant la mesure et la valorisation des séjours hospitaliers :

- Pouvez-vous discuter de la comparabilité des populations de l'essai ATTR-ACT et de l'étude ePACT, ainsi que de la comparabilité des hospitalisations qui sont identifiées dans l'essai ATTR-ACT et celles qui sont valorisées dans l'étude ePACT ? **Il est attendu que les hospitalisations pour cause cardiovasculaire et les hospitalisations pour d'autres causes soient définies et distinguées.**

Explication de la question : les hospitalisations identifiées dans l'essai ATTR-ACT, pour lesquelles des probabilités de survenue sont appliquées dans la modélisation, doivent être sélectionnées en cohérence dans l'étude ePACT. Sans définition précise des types de séjours hospitaliers, il n'est pas possible d'y associer une mesure des ressources consommées cohérentes avec l'événement à considérer, et encore moins d'y associer une valorisation cohérente. L'identification et la définition des séjours hospitaliers est une étape préliminaire indispensable avant sa mesure et sa valorisation. Ces éléments ne sont pas retrouvés, ni dans le rapport technique, ni dans l'annexe de l'étude ePACT.

- Avez-vous des arguments permettant de justifier des durées de séjours hospitaliers dans l'essai ATTR-ACT a priori incohérentes observées dans les classes III et IV pour le bras comparateur ? A minima, il est indispensable de présenter une exploration robuste de l'incertitude générée par ces incohérences via une analyse de sensibilité multivariée (p.ex. une analyse de sensibilité avec des valeurs croissantes par grade NYHA pour tous les paramètres présentant des valeurs incohérentes en inversant les valeurs incohérentes).
- **En l'absence d'arguments solides, il est attendu qu'une autre méthode de mesure et de valorisation des séjours hospitaliers soit mise en œuvre en analyse principale, et à minima testée en analyse de sensibilité.**
 - Par l'application de la méthode classique : (1) identification des codages décrivant les hospitalisations cardiovasculaires, ou pour d'autres causes, survenues dans l'essai ATTR-ACT par bras de traitement et classe NYHA, (2) quantification des séjours dans l'étude ePACT par niveau de sévérité des GHM et type d'établissement, (3) et valorisation

par leur coût de production (ENC). L'impact de la prise en compte de coûts estimés par classe NYHA reconstruite dans le SNDS est testé.

- La méthode proposée en analyse de scénario (coût par hospitalisation) ne peut pas être retenue en l'absence de présentation de cette méthode.

Pour rappel, les séjours hospitaliers sont valorisés par leur coût de production (cf. guide méthodologique de la HAS). Ainsi, la valorisation des séjours hospitaliers dans l'étude ePACT (perspective assurance maladie, sans aucune précision) n'est pas conforme.

26. Concernant les coûts de suivi et de gestion de la maladie :

- **Il est attendu que les coûts de suivi ne dépendent pas du traitement en analyse principale, compte tenu du faible nombre de patients sous tafamidis dans les données SNDS. Il apparaît par ailleurs plus cohérent, que le coût de suivi et de gestion de la maladie soit identique pour un stade de sévérité donné de la maladie.**
- Pouvez-vous confirmer que les dépassements d'honoraires pour les consultations, actes d'imagerie, etc. sont pris en compte ?

27. Pouvez-vous justifier la non prise en compte des coûts de fin de vie ?

VI. Validation

28. Pouvez-vous discuter du taux simulé de patients sous traitement à long terme à partir des données disponibles dans la précédente indication ? Quelles sont les données disponibles en matière de persistance au traitement ?
29. Il est attendu une validation interne de la survie globale avant 18 mois en indiquant à différents temps le différentiel simulé entre le taux de survie sous tafamidis vs placebo et le différentiel observé dans l'essai ATTR-ACT.
30. L'absence de validation externe des simulations du bras comparateur repose sur l'absence de données en vie réelle françaises autres que THAOS et ePACT. Il est attendu que d'autres données soient recherchées afin de valider les sorties du modèle, soit des essais cliniques soit en vie réelle à l'étranger.
31. Il est attendu une validation interne des simulations du modèle (comparaison des simulations par rapport aux données de l'essai pivot) sur la répartition par classe NYHA et sur l'hospitalisation. Les données du registre THAOS et celles de l'étude ePACT peuvent-elles être utilisées pour présenter une validation externe sur ces critères et sur la durée de traitement ?
32. **Il est attendu un travail complet de validation croisée, fondé sur les trois études canadienne, américaine et anglaise.** Pour rappel, la description des études doit permettre d'identifier les différences méthodologiques entre les études (si possible sous forme de tableau pour une meilleure lisibilité). Ensuite, une discussion des choix différents doit permettre de justifier les choix retenus dans le modèle déposé. Enfin, une discussion doit permettre de comprendre l'impact de ces choix sur le résultat de l'évaluation. Sous réserve que vous avez accès à l'information nécessaire, ces deux évaluations pourraient permettre de répondre aux interrogations suivantes.
- Structure du modèle avec les classes NYHA en tant qu'états de santé.
 - Intérêt et impact d'un modèle de risque proportionnel (modèle U.S.).
 - Intérêts respectifs de distinguer I et II ou de les regrouper I/II ?
 - Justification d'avoir retenu l'hospitalisation toutes causes plutôt que cardiovasculaire et impact sur le résultat ?

- Impact du retrait de l'événement transplantation cardiaque ?
33. Pouvez-vous discuter les différences de coûts entre l'analyse française et américaine, et notamment l'impact de la RTU sur les coûts en France ?

VII. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

34. Une analyse de sensibilité est attendue pour estimer l'impact de patients plus sévères à l'inclusion, selon une des deux approches ci-dessous.
- Impact d'une proportion de patients NYHA IV
 - Proportion plus importante de patients en stade sévère NYHA III, p. ex. en combinant les patients NYHA III et IV de l'étude ePACT (46,1%).
35. Il est attendu une analyse de sensibilité reposant sur les courbes de Kaplan-Meier sur la survie globale avant extrapolation à partir des courbes de survie ajustée.
36. Une analyse de sensibilité est attendue sans prise en compte des événements indésirables.
37. Est-il possible de produire une analyse de sensibilité fondée sur une durée de cycle de 6 mois, où a minima de discuter l'impact attendu du choix de cycles mensuels sur les résultats ?
38. Il est attendu une analyse de sensibilité sans la prise en compte de l'hypothèse de ventilation des décès par classe NYHA après 30 mois, afin de pouvoir en mesurer l'impact sur les résultats.

Analyse d'impact budgétaire

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

1. Pouvez-vous expliquer comment ont été fixés les chiffres de progression de la population diagnostiquée à partir de 2017 (+650, +750, +850, +950, +850). Sont-ils fixés de manière arbitraire ?
2. La restriction de la population cible doit être davantage justifiée. Elle conduit à exclure 15% des patients dans l'AIB alors que dans l'étude d'efficacité il est précisé que les données SNDS ne sont pas fiables pour identifier les classes NYHA et que l'on observe un taux de 8,5% de stade NYHA IV dans la cohorte française (hôpital Henri Mondor). A minima, une analyse de sensibilité doit être réalisée.
3. Quel est l'impact attendu de VYNDAQEL sur le nombre d'implantation de dispositifs mécaniques et sur le nombre de transplantations ? Comment justifiez-vous l'absence de prise en compte dans l'AIB ?
4. Quels sont les éléments qui permettent de supposer que les patients prévalents évoluant en classe NYHA IV arrêteront le traitement ? Qu'avez-vous observé dans l'essai ?
5. La méthode d'estimation des parts de marché doit être précisée, en particulier concernant l'utilisation des données RTU estimées en 2019 et 2020 (le nombre de patients en RTU en 2020 n'est pas indiqué). Pouvez-vous préciser comment la part de marché de ■■■ % en 2021 est obtenue ?
6. Pouvez-vous justifier la pertinence de l'application de coûts moyens par patient en apportant des éléments soutenant l'absence d'évolution attendue de ces coûts sur les 3 premières années de traitement ?

7. Il est attendu que la méthode d'estimation des coûts associés aux séjours hospitaliers soit mise à jour en fonction des modifications apportées dans l'analyse de l'efficience, en adoptant une perspective assurance maladie.
8. Pouvez-vous justifier pourquoi les coûts de suivi sont-ils plus élevés sous traitement standard que sous tafamidis + TTT standard ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Résultats de l'analyse du critère primaire composite, de la mortalité toutes causes confondues et de la fréquence d'hospitalisation pour cause cardiovasculaire dans l'étude ATTR-ACT	27
Figure 2 : structure du modèle (source : rapport technique de l'industriel, mars 2020).....	32
Figure 3. Courbes transformées de fonction de risques cumulés pour la mortalité.....	36
Figure 4. Analyse statistique des résidus de Schoenfeld pour la mortalité	36
Figure 5. Courbe de Kaplan-Meier sur la survie globale, à partir de l'essai ATTR-ACT pour le placebo et ATTR-ACT et étude d'extension pour le tafamidis (Source : rapport industriel, mars 2020)	42
Figure 6. Ajustement et extrapolation des courbes de survie globale (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	43
Figure 7. Extrapolation des courbes de survie globale avec une fonction Gamma (analyse de référence) ou une fonction Weibull (analyse de sensibilité) (Source : réponses à l'échange technique, septembre 2020)	50
Figure 8. Courbe de Kaplan-Meier de l'arrêt de traitement pour le tafamidis doses combinées (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)	53
Figure 9. Courbe de KM de l'arrêt du traitement tafamidis (bras tafamidis poolé) et distributions statistiques permettant son extrapolation au-delà de 30 mois (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	53
Figure 10. Graphique de Tornado (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)	72
Figure 11. Plan coût-efficacité.....	73
Figure 12. Courbe d'acceptabilité	74
Figure 13. Nombre de patients ATTR-CM prévalents par année – Etude ePACT (Source : réponses à l'échange technique, septembre 2020).....	80
Figure 14. Evolution de la population cible prévalente	80
Figure 15. Représentation du calcul d'impact budgétaire.....	82

Table des tableaux

Tableau 1 : synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2 : synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif	10
Tableau 4. Contexte clinique	11
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Choix structurant de l'analyse de référence	24
Tableau 7. Caractéristiques des populations d'ATTR-ACT et des populations d'études en vie réelle (source : rapport technique de l'industriel. Mars 2020).....	30

Tableau 8. Principales caractéristiques de l'essai ATTR-ACT et résultats sur le critère principal d'efficacité.....	39
Tableau 9. Critères d'évaluation de l'étude d'extension B3461045	40
Tableau 10. Résultats de l'analyse combinée de la mortalité toutes causes confondues des études ATTR-ACT et d'extension	41
Tableau 11. Critères AIC et BIC pour l'extrapolation de la mortalité.....	43
Tableau 12. Estimation de la survie médiane et taux de survie à 5, 10 et 15 ans selon les extrapolations (Source : rapport industriel, mars 2020).....	44
Tableau 13. Extrapolations des courbes de Kaplan-Meier de la survie globale (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	44
Tableau 14: Transition des patients de la classe NYHA d'origine (à l'initiation) aux autres classes NYHA à chaque temps d'observation, exprimée en pourcentage- Bras tafamidis – Données observées dans l'essai ATTR-ACT (Source : rapport technique de l'industriel, mars 2020).....	46
Tableau 15: Transition des patients de la classe NYHA d'origine (à l'initiation) aux autres classes NYHA à chaque temps d'observation, exprimée en pourcentage- Bras placebo – Données observées dans l'essai ATTR-ACT (Source : rapport technique de l'industriel, mars 2020).....	46
Tableau 16. Répartition des décès dans les classes NYHA, observée dans l'essai ATTR-ACT (Source : rapport technique de l'industriel, mars 2020).....	47
Tableau 17. Probabilités de transition d'une classe NYHA à une autre, basées sur les répartitions observées entre les mois 24 et 30 de l'étude ATTR-ACT (Source : rapport technique de l'industriel, mars 2020)	47
Tableau 18. Probabilités de transition d'une classe NYHA à une autre, basées sur les répartitions observées entre les mois 18 et 24 de l'étude ATTR-ACT – Analyse de sensibilité (Source : rapport technique de l'industriel, mars 2020).....	48
Tableau 19. Répartition d'une cohorte de 1000 patients dans les classes NYHA et l'état Mort / Perdu de vue selon la répartition observée dans ATTR-ACT (Source : rapport technique de l'industriel, mars 2020).....	50
Tableau 20. Taux de survenue par cycle des EI sélectionnés dans le modèle (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	52
Tableau 21. Taux bruts de patients hospitalisés sur 6 mois et probabilités d'hospitalisation mensuelle (Source : rapport technique industriel, septembre 2020).....	54
Tableau 22. Nombre de patients ayant rempli un questionnaire EQ-5D, par visite.....	56
Tableau 23. Valeurs d'utilité en fonction de la classe NYHA et du traitement.....	57
Tableau 24 : ressources consommées et coûts unitaires en analyse de référence	59
Tableau 25. Coût par hospitalisation (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)...	60
Tableau 26. Coût total mensuel et coût moyen mensuel de suivi, par classe NYHA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	61
Tableau 27. Coût de fin de vie moyen pondéré (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	62
Tableau 28. Comparaison des 3 modèles Pfizer (française, anglais, canadien) avec le modèle américain (Source : réponses à l'échante technique, septembre 2020)	65

Tableau 29. Résultats de l'analyse de référence, en QALY (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	67
Tableau 30. Résultats de l'analyse de référence, en année de vie (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	67
Tableau 31. Résultats des analyses dans les sous-populations (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	67
Tableau 32. Coût total par poste et pas classe NYHA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	68
Tableau 33. Résultats de santé en année de vie et QALY par classe NYHA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	69
Tableau 34. Nombre total moyen d'hospitalisations pour causes cardiovasculaires par classe NYHA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)	70
Tableau 35 : analyses de sensibilité sur les choix structurant de l'évaluation.....	70
Tableau 36 : analyses de sensibilité sur les choix de modélisation	70
Tableau 37. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les paramètres intégrés dans le modèle.....	71
Tableau 38. Analyses de sensibilité sur le prix du tafamidis.....	72
Tableau 39. Population cible utilisée dans le modèle (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	80
Tableau 40 : parts de marché appliquées dans les scénarios AVEC et SANS tafamidis (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	83
Tableau 41. Coûts associés aux hospitalisations pour cause cardiovasculaire par classe NYHA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)	84
Tableau 42. Coûts associés au suivi et à la gestion de la maladie par classe NYHA (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	84
Tableau 43. Coûts associés à la fin de vie (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)	85
Tableau 44. Coûts annuels moyens par poste (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	86
Tableau 45. Populations rejointes sur les 3 années de simulation (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	87
Tableau 46. Coûts annuels et cumulés par poste de coûts, SANS VYNDAQEL (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	87
Tableau 47. Coûts annuels et cumulés par poste de coûts, AVEC VYNDAQEL (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020).....	88
Tableau 48. Impact budgétaire (Source : rapport technique de l'industriel, septembre 2020)	88
Tableau 49. Résultats des analyses de sensibilité sur l'impact budgétaire.....	89
Tableau 50. Principaux éléments d'attention.....	93
Tableau 51. Exemples d'analyses de sensibilité supplémentaires (liste non exhaustive).....	93

Retrouvez tous nos travaux sur
www.has-sante.fr

