



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

IDEFIRIX (implifidase)

Désensibilisation des patients
adultes hyperimmunisés en at-
tente d'une transplantation rénale

Validé par la CEESP le 24 mai 2022

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	4
1.1.4. Conclusion de la commission	4
1.1.5. Données complémentaires	5
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	5
2. Contexte de la demande	7
3. Tableaux de synthèse	10
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	10
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	21
4. Éléments complémentaires à l'étude d'efficience	24
4.1. Choix structurants	24
4.2. Modélisation	24
4.2.1. Population simulée	24
4.2.2. Structure du modèle	27
4.2.3. Estimation des probabilités de transition	27
4.2.4. Événements intercurrents	28
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	29
4.4. Mesure et valorisation des coûts	30
4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	32
4.5.1. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres	33
Table des annexes	40
Table des illustrations et des tableaux	45
Références bibliographiques	46
Abréviations et acronymes	47

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

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

Haute Autorité de santé – Service communication et 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 – mai 2022 – 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 Hansa BioPharma AB, soutient une demande de première inscription de IDEFIRIX (imlifidase) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un *crossmatch* positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé, ayant déjà reçu une désimmunisation sans succès ou chez qui une désimmunisation n'est pas possible. La demande de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'AMM conditionnelle obtenue le 25/08/2020 en procédure centralisée, et renouvelée le 16/07/2021. Selon les estimations, fragiles, de l'industriel, la demande de remboursement représenterait 9% de la population de l'AMM, soit 184 patients maximum par an¹. L'évaluation économique porte sur le périmètre de la demande de remboursement.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique ;
- une dominance d'imlifidase *versus* la dialyse, au prix de [REDACTED] € TTC pour deux flacons retenu dans la modélisation, **non retenue par la CEESP**.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de IDEFIRIX (imlifidase) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours dans l'indication évaluée (suivi à long terme, dont les résultats sont attendus en 2023, 2025 et 2030) et dans d'autres indications susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le traitement du rejet après transplantation rénale (résultats attendus en 2023 et 2025) et le syndrome de Guillain-Barré (résultats attendus en 2023).

1.1.1.4. Contribution d'association de patients ou d'usagers

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

¹ Selon les estimations retenues par la Commission de la Transparence, l'écart entre la population de l'AMM et celle de la demande de remboursement serait plus faible que l'estimation de l'industriel.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse est d'établir l'efficience de la séquence de désimmunisation par imlifidase suivie de la transplantation rénale en comparaison au maintien sous dialyse, dans l'indication pour laquelle le remboursement est demandé.

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 analysée soulève une réserve majeure portant sur l'estimation des utilités, trois réserves importantes et deux réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

La réserve méthodologique majeure portant sur l'approche mise en œuvre pour valoriser la qualité de vie invalide l'analyse coût-utilité.

L'ensemble des analyses coût-résultat présentées par l'industriel sont par ailleurs entachées d'une incertitude globale majeure qui ne permet pas de quantifier le gain en santé à long terme, ni de garantir une économie associée à imlifidase suivi de la transplantation rénale, par rapport au maintien sous dialyse. Cette incertitude est générée notamment par :

- le cumul de choix de modélisation dont certains sont favorables au produit évalué,
- des choix de modélisation associés à une incertitude non quantifiable,
- l'immaturation des données cliniques non comparatives supportant l'AMM conditionnelle, pour lesquelles le recul dans le temps est limité.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le Leem, lorsque le CA prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que l'efficience du produit n'est pas démontrée en raison de l'incertitude globale majeure associée à l'estimation des résultats et de la réserve méthodologique majeure formulée.

En outre, la CEESP attire l'attention du CEPS sur les points suivants :

- Bien qu'une dose soit suffisante chez la majorité des patients pour convertir le *crossmatch* et rendre la transplantation rénale possible, une seconde dose peut, au besoin, et conformément au résumé des caractéristiques du produit (RCP), être administrée dans les 24 heures. Le modèle intègre la proportion de retraitement observée au cours du développement clinique (6,5%). En pratique courante, s'il est observé un taux de retraitement plus élevé, le coût moyen d'acquisition du traitement, et par conséquent de la séquence de désimmunisation par imlifidase suivie de la transplantation s'en verraient augmentés. A l'inverse, si le taux de retraitement observé est plus faible, le coût d'acquisition du traitement et donc de la séquence serait réduit.
- Dans l'essai pivot, la séquence de désimmunisation par imlifidase suivie de la transplantation a été interrompue avant la transplantation, pour un patient du fait d'un événement indésirable. Cette interruption de la séquence n'est pas prise en compte dans la modélisation. La prise en

compte de ces situations dans la modélisation aurait conduit à augmenter les coûts et à diminuer les résultats de santé associés à la stratégie imlifidase suivi d'une transplantation.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant à documenter l'efficacité et la tolérance à long terme, selon le programme défini dans le cadre de l'AMM conditionnelle.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

Réserve mineure (-) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, mais qui est justifié ou dont l'impact attendu sur les conclusions est négligeable.

Réserve importante (+) : élément non conforme aux recommandations en vigueur, avec un impact attendu important sur les conclusions (en particulier en termes d'incertitude).

Réserve majeure (++) : élément non conforme aux recommandations en vigueur qui invalide tout ou partie de l'étude économique.

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Population simulée Population simulée peu représentative de la population attendue en pratique, alors que les caractéristiques de la population sont susceptibles d'avoir un impact important sur le résultat. Le choix retenu en analyse de référence tend à favoriser le produit par rapport aux choix simulés en scénarios.		+	
Survie du greffon fonctionnel Au-delà des données limitées disponibles dans le développement clinique (faible effectif de patients, essais hétérogènes et non comparatifs), estimation fragile de la survie du greffon fonctionnel : - à court terme (1er cycle, 6 mois), en analyse de référence l'estimation de l'efficacité sur les données de l'ensemble des patients du programme de développement clinique est peu transposable à la population d'analyse, et tend à favoriser le produit par rapport aux analyses de sensibilité mobilisant des populations plus réduites mais attendues plus proches ; - au-delà des 6 premiers mois (cycles 2 à 21), la transposabilité des prédictions de l'outil iBox sur lesquelles reposent l'estimation de la survie du greffon dans les 10 ans suivant la transplantation rénale est incertaine, au regard de la non-calibration de l'outil sur la population simulée, et de l'alimentation de ce dernier par une population restreinte et dont la comparabilité à la population attendue en pratique courante est inconnu.		+	
Survie globale des patients porteurs de greffon L'impact du choix de la distribution retenue, ne constituant pas le meilleur ajustement statistique, n'est pas exploré.		+	
Validation Validation externe limitée des données de survie simulée	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Approche d'estimation de l'utilité fondée sur des sources hétérogènes sans discussion et présentation approfondies des caractéristiques des études mobilisées et des patients inclus dans ces études, associée à une absence d'analyse de sensibilité intégrant les données d'une source disponible dans la littérature plus			++

Libellé de la réserve	-	+	++
homogène et moins favorable au produit évalué, ne permettant pas d'explorer correctement l'incertitude associée à l'estimation produite.			
Mesure et valorisation des coûts			
Transposabilité incertaine des coûts de l'étude Couillerot-Peyrondet <i>et al.</i> 2014 (données 2009/2010) à la population d'analyse, compte tenu de la spécificité des patients de l'indication et de l'éventuelle évolution des pratiques et de la prise en charge, néanmoins explorée en analyse de sensibilité.	-		

2. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	IDEFIRIX (imlifidase) 11 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion, à la dose de 0,25 mg/kg, administrée en une seule fois, de préférence dans les 24 heures précédant la transplantation.
Laboratoire	Hansa BioPharma
Domaine thérapeutique	Immunologie dans le contexte de la transplantation rénale
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM conditionnelle centralisée en date du 25/08/2020, renouvelée le 16/07/2021. Traitement de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif pour les antigènes d'un greffon disponible de donneur décédé. L'utilisation d'Idefirix doit être réservée aux patients ayant une probabilité faible d'être transplantés dans le cadre du système de répartition (et d'attribution) des greffons en vigueur, y compris dans le cadre des priorités et/ou programmes destinés aux patients hyperimmunisés.
Indication demandée au remboursement	Périmètre de l'AMM restreint aux patients non éligibles aux techniques expérimentales de désimmunisation actuellement utilisées
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	ASMR III dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Médicament orphelin, 1 ^{er} septembre 2020
ATU	ATU nominative depuis le 03/12/2018 (1 patient traité). Indication : transplantation rénale cross-match positif avec le donneur décédé.
Prix appliqué au moment du dépôt du dossier	Le traitement était délivré à titre gratuit pendant l'ATU. PFHT dans le cadre de l'accès précoce : ████████ € pour 2 flacons.
Population cible	Population cible : 184 patient maximum par an.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € TTC pour 2 flacons (traitement en une prise) au prix revendiqué
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : ████████ d'euros par an (à 2 ans)
CA annuel	CA dans l'indication (et toutes indications confondues) : ████████ d'euros TTC par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : non commercialisé Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

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

* Sauf mention contraire, le tableau porte sur l'indication ou les indications évaluées.

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif d'IDEFIRIX est l'implifidase. Il s'agit d'une enzyme recombinante (cystéine protéase) qui clive les 4 sous-classes humaines d'IgG, entraînant une diminution rapide des taux d'anticorps. L'action du traitement est effective en quelques heures et perdure plusieurs jours.
Pathologie concernée	Le traitement s'inscrit dans le cadre de la transplantation rénale pour insuffisance rénale de stade 5 au stade de suppléance (patients sur liste d'attente de transplantation rénale), lorsque les patients sont hyperimmunisés, rendant l'accès la greffe plus difficile du fait du risque élevé de rejet.
Prise en charge thérapeutique	Le patient hyperimmunisé doit faire l'objet d'une désimmunisation pour faire baisser le taux d'anticorps et envisager de recevoir une transplantation rénale. La désimmunisation repose actuellement sur des techniques lourdes et longues à agir, ce qui rend leur usage peu pertinent dans le cas d'un donneur décédé. Elle fait appel à des traitements proposés hors AMM. Le traitement alternatif est le maintien d'une dialyse.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	L'implifidase est le seul traitement approuvé dans la désimmunisation des patients hyperimmunisés et candidats à la transplantation rénale. Il est destiné aux patients pour lesquels toutes les stratégies visant à permettre une transplantation HLA-compatible ont échoué, notamment via le système de répartition et d'attribution des greffons en vigueur, malgré les priorités et/ou programmes destinés aux patients hyperimmunisés, et pour lesquels des techniques de désimmunisation ont échoué ou ne sont pas envisageables, dans le cas de disponibilité d'un greffon sur un donneur décédé.

Tableau 4 : Autres études et développements en cours dans l'indication d'intérêt.

Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) pour étudier la survie à long terme du greffon (5 ans) chez les patients ayant eu une transplantation rénale après administration d'implifidase.	Décembre 2030
Etude post-autorisation contrôlée, en ouvert évaluant le taux de survie à un an du greffon chez les patients qui étaient en attente de transplantation rénale, avaient un crossmatch positif envers un greffon de donneur décédé, et ont été transplantés après désimmunisation par l'implifidase.	Décembre 2025

Tableau 5 : Autres études et développements en cours dans d'autres indications.

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement du rejet après transplantation rénale		
16-HMedIdeS-12 N° EudraCT : 2018-000022-66	Étude contrôlée randomisée, en ouvert, multicentrique, pour évaluer l'efficacité et la sécurité de l'implifidase dans l'élimination des anticorps dirigés contre le donneur dans le traitement du rejet humoral aigu après transplantation rénale.	1er trimestre 2023
20-HMedIdeS-18 N° EudraCT : 2020-004777-49	Etude observationnelle, prospective, de suivi à long terme de patients transplantés rénaux qui ont reçu implifidase ou des échanges plasmatiques après un épisode de rejet humoral aigu ou chronique actif au cours de l'étude 16-HMedIdeS-12.	4ème trimestre 2025
Syndrome de Guillain-Barré		
15-HMedIdeS-09 N° EudraCT: 2018-001059-12	Étude contrôlée, en ouvert, multicentrique, comparative versus cohorte de patients appariés, évaluant l'efficacité, la sécurité, les propriétés pharmacocinétiques	3ème trimestre 2023

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
	et pharmacodynamiques de l'implifidase chez les patients atteints du syndrome de Guillain-Barré	

3. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficacité d'implifidase dans le traitement de désensibilisation des patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé, dans le contexte français	L'intervention évaluée est en réalité le traitement de désimmunisation par implifidase suivi d'une transplantation rénale. L'évaluation de l'efficacité est une analyse comparative, or la stratégie de comparaison, le maintien sous dialyse, n'est pas mentionnée par l'industriel dans l'objectif de l'analyse. La population d'analyse étant celle pour laquelle le laboratoire a sollicité le remboursement, elle est restreinte par rapport à la population d'AMM.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Compte-tenu de l'impact attendu des traitements sur la qualité de vie et la durée de vie, le choix d'une double analyse en coût par QALY gagné et en coût par année de vie gagnée est adapté aux caractéristiques de la maladie et de la prise en charge, et conforme au guide méthodologique.	Aucune
Perspective : collective tous payeurs	La perspective retenue s'apparente à la perspective système de santé. Ce choix est conforme au guide méthodologique.	Aucune
Horizon temporel : durée déterminée : 10,5 ans L'horizon vie entière est le plus pertinent au regard de la pathologie, le laboratoire retient néanmoins un horizon de 10,5 ans en cohérence avec la durée maximale de prédiction de l'outil prédictif iBox et compte-tenu de l'incertitude importante entourant l'extrapolation de la survie des greffons et des patients à long terme. <i>Analyses de sensibilité : 5,5 ans (RDCR : 120 915 €/QALY vs maintien sous dialyse), 7,5 ans (RDCR : 43 110 €/QALY vs maintien sous dialyse), 20,5 ans (implifidase dominant) et vie entière (implifidase dominant)</i>	L'horizon retenu en analyse de référence est justifié par l'arbitrage entre l'horizon vie entière, cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie, et l'incertitude associée aux résultats à long terme, dans un contexte de recul limité sur les données cliniques. L'intervention évaluée conduisant à un coût élevé à court terme pour un bénéfice à long terme par rapport au comparateur, pour lequel le coût survient au même rythme que le bénéfice en santé, toute réduction de l'horizon temporel tend à défavoriser le produit évalué. Compte-tenu notamment de l'incertitude associée à la durée de survie des greffons, les analyses de sensibilité réalisées au-delà de l'horizon temporel de 10,5 ans, reposant	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	sur des extrapolations de l'outil prédictif iBox, sont associées à une incertitude excessive.	
Actualisation : 2,5% pendant 30 ans puis diminution progressive pour atteindre 1,5%. <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% pendant toute la simulation (imlifidase dominant), 4% pendant toute la simulation (RDCR : 9 2228 €/QALY vs maintien sous dialyse)	Conforme au guide méthodologique	Aucune
Population d'analyse : patients adultes hyperimmunisés en attente d'une transplantation rénale ayant un crossmatch positif envers un greffon disponible de donneur décédé, ayant déjà reçu une désimmunisation sans succès ou chez qui une désimmunisation n'est pas possible, soit les patients qualifiés de très peu vraisemblablement transplantables (<i>highly sensitized unlikely to be transplanted</i>, HUT). Cf. Figure 2 : Constitution de la population d'analyse en annexe.	La population de l'analyse, correspondant à la population pour laquelle un remboursement est sollicitée, est plus restreinte que la population de l'AMM, puisque limitée aux patients « ayant déjà reçu une désimmunisation sans succès ou chez qui une désimmunisation n'est pas possible » (HUT). D'après une consultation d'experts (n=11), la population d'analyse constituerait 9% de la population de l'AMM. Cette estimation est fragile.	Aucune
Options comparées Intervention évaluée : imlifidase puis transplantation rénale Comparateur : dialyse	Le comparateur retenu correspond à la pratique attendue en l'absence de traitement par imlifidase.	Aucune

Modélisation

Population simulée : – l'âge (44,5 ans) et la distribution homme/femme (54% d'hommes) reposent sur la population traitée par imlifidase (ayant reçu au moins une dose) et greffée dans les essais cliniques d'imlifidase, soit 46 patients issus des études 13-HmedIdeS-02 (n=1/8), 13-HmedIdeS-03 (n=10/10), 14-HmedIdeS-04 (n=17/17) et 15-HmedIdeS-06 (n=18/19). – Poids compris entre 44 et 88 kg, hypothèse formulée sur la base des données de Duranton et al. (tendance de la pression artérielle et du poids corporel de 357 patients hémodialysés) et du rapport 2018 du registre REIN. Analyse de la représentativité : parmi ces 46 patients : – 38 (82%) correspondent à la définition de la population HUT selon l'investigateur	Les caractéristiques (âge et proportion H/F) de la population simulée dans le modèle reposent sur les essais du programme de développement clinique de l'imlifidase, dont les populations diffèrent et ne sont pas toutes superposables à celle de la population d'analyse. La population simulée est plus jeune de 10 ans que la population sur liste d'attente d'une transplantation rénale. La séquence imlifidase + transplantation apparaît d'autant plus efficiente que la population traitée est jeune. Si la population effectivement traitée en pratique courante est plus âgée que la population simulée dans la modélisation, l'efficacité de l'intervention sera moindre que celle produite par la simulation. La distribution du poids de la population simulée, tend quant à elle à refléter celle de la population française de l'indication, et n'est constituée que de patients pesants entre 44 et 88 kg, correspondant à l'utilisation de deux doses de l'imlifidase.	Importante
--	---	------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– 25 (54%) patients caractérisés comme HUT selon les critères européens (cPRA≥95% et crossmatch positif au donneur décédé), – 19 (41%) patients étaient caractérisés comme HUT selon les critères US (cPRA≥99,5% et crossmatch positif au donneur décédé) – 16 patients inclus dans l'étude 06 ont reçu la dose définie dans l'AMM et correspondent à la population HUT (patients hyperimmunisés en attente d'un rein, ayant déjà subi une désensibilisation sans succès, ou chez qui une désensibilisation efficace est très peu probable), parmi lesquels 13 ont reçu un greffon d'un patient décédé (population d'analyse). Cf. Tableau 6. Comparaison des caractéristiques des différentes populations en complément. <i>Analyses de sensibilité : caractéristiques des patients français en attente d'un greffon : âge moyen 56 ans et 61% d'hommes (RDCR : 31 769 €/QALY vs. maintien sous dialyse), caractéristiques des patients français hyperimmunisés (TGI ≥ 85) : âge moyen 50 ans, 45,1% d'hommes (imlifidase dominant)</i>	La population simulée est peu représentative de la population attendue en pratique courante. Les analyses de sensibilité réalisées pour explorer l'incertitude suggèrent un impact très important des caractéristiques de la population (âge, distribution H/F) sur les résultats, avec un scénario dans lequel imlifidase n'est plus dominant. En effet, dans une population plus âgée, la mortalité plus élevée des patients sous dialyse conduit à une réduction du coût total de cette stratégie, qui devient moins coûteuse qu'imlifidase + transplantation.	
Modèle : Markov à 3 états Etats du modèle : dialyse, greffon fonctionnel, décès. Cf. Figure 3. Structure du modèle dans les compléments. L'industriel retient deux hypothèses de modélisation : – Les patients non traités par imlifidase ne sont pas greffés – Les patients qui perdent leur greffon ne retrouvent jamais de greffon fonctionnel	La structure du modèle est représentative de la prise en charge de la population d'analyse. Les patients qui perdent leur greffon transitent vers l'état dialyse et aucune transplantation rénale n'est alors plus possible, conformément au RCP du produit. Le modèle est paramétré pour simuler des probabilités de transition constantes au cours du temps au-delà de 6 mois, les 6 premiers mois étant alimentés par les données observées au cours du développement clinique. Les hypothèses de modélisation sont recevables sur l'horizon temporel retenu en analyse de référence (10,5 ans). Une troisième hypothèse de modélisation n'est pas explicitement formulée : tous les patients qui reçoivent l'imlifidase sont transplantés. Dans l'étude pivot, un patient a dû interrompre le traitement par imlifidase pour des raisons de tolérance et n'a pas pu recevoir de transplantation rénale.	Aucune
Événements intercurrents Effets indésirables (EI) : EI graves (EIG) liés au traitement par imlifidase, sauf le rejet de greffe pris en compte par ailleurs dans le modèle. Les EI sont modélisés sous la forme d'un coût moyen appliqué au 1^{er} cycle du modèle et d'un décrétement d'utilité appliquée aux deux premiers cycles du	La méthode de sélection des événements indésirables est conforme aux recommandations. Leur modélisation est cohérente avec les modalités de traitement (traitement par une injection unique). Toutefois, l'hypothèse d'un impact des EI sur la qualité de vie pendant une année (deux cycles) alors que les coûts relatifs à leur prise en charge sont modélisés pendant un cycle n'est pas justifiée et n'est pas discutée. Ce choix n'a quasiment pas d'impact sur les résultats.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
modèle. L'industriel fait l'hypothèse que les EIG ont un impact sur la qualité de vie pendant 1 an. <i>Analyse de sensibilité : pas de prise en compte des EI (imlifidase dominant)</i>		
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 10,5 ans Cycles : 6 mois, avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation : 1. A l'issue du 1er cycle (6 mois), les données de survie du greffon reposent sur l'outil prédictif iBox. 2. La survie des patients porteurs de greffon issus de donneur décédé est transposable aux patients HUT traités par imlifidase et greffés 3. La survie des patients dialysés ne dépend que de l'âge moyen de la cohorte <i>Analyses de sensibilité : survie du greffon reposant sur les résultats des essais jusqu'à 6 cycles (3 ans) puis application des prédictions de l'iBox (imlifidase dominant), survie du greffon reposant sur les résultats des patients de l'étude 06 jusqu'à 6 cycles (3 ans) puis application des prédictions de l'iBox (imlifidase dominant), survie du greffon reposant sur les résultats de l'étude 06 ayant reçu un greffon d'un donneur cadavérique jusqu'à 6 cycles (3 ans) puis application des prédictions de l'iBox (imlifidase dominant).</i>	1. Compte-tenu des effectifs limités et du manque de maturité à moyen et long terme des données cliniques de survie du greffon, le recours à des données externes est justifié. L'extrapolation des données cliniques issues des essais disponibles par des distributions paramétriques et la mobilisation des prédictions de l'outil iBox réalisées à partir des données de patients (n=25) pour lesquels les paramètres entrant d'intérêt étaient disponibles ont été envisagées et comparées. La mobilisation des prédictions de l'iBox est finalement retenue et constitue un choix conservateur. Toutefois le recours à l'iBox fait l'objet des limites identifiées ci-dessous. 2. L'analyse critique est présentée ci-dessous. 3. L'analyse critique est présentée ci-dessous. Dans les analyses de sensibilité concernées, l'industriel ne présente pas comment les prédictions de l'iBox sont intégrées après 3 ans, ce qui limite l'interprétation des scénarios.	Aucune
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Sources de données : – Essais cliniques ouverts, non contrôlés • 13-HmedldeS-02 (n=1 patient greffé sur 8 patients inclus). Etude d'escalade de dose. • 13-HmedldeS-03 (n=10, tous greffés). Etude d'escalade de dose. • 14-HmedldeS-04 (n=17, tous greffés). Etude de support, non contrôlée. • 15-HmedldeS-06 (n=18 patients greffés sur 19 patients inclus). Etude pivot, non contrôlée. • 17-HMedldeS-14 (n=46, patients des études ci-avant). Etude de suivi à long terme (5 ans).	Sources de données Les sources des données cliniques et externes sont multiples et hétérogènes. Les données cliniques modélisées proviennent de 4 essais cliniques en ouvert et non comparatifs, dont 2 études d'escalade de dose (n=11), une étude exploratoire de recherche de dose (n=17) et une étude pivot (n=19). Tous les patients greffés au cours de ces 4 études (n=46) ont été inclus dans une étude de suivi à long terme. Le recul sur les études est limité, les données de l'analyse intermédiaire de l'étude de suivi à long terme permettent actuellement un suivi maximum de 32 mois. Pour rappel, l'AMM délivrée est conditionnelle. Les données relatives à la dialyse sont issues de données observationnelles. La comparaison d'un essai mono-bras à des données externes est à l'origine de biais difficiles	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Algorithme iBox de prédiction de risque de perte de rein greffé (Loupy et al. 2019), outil développé à partir des données de 4000 patients transplantés rénaux entre 2005 et 2014. – Agence Biomédecine (ABM) : données à 140 mois de survie globale des patients porteurs d'un greffon issu d'un donneur décédé – Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique (REIN) : rapport 2018, données de mortalité en dialyse par classes d'âges – INSEE : données de mortalité de la population générale française par classes d'âges. Méthode d'estimation des probabilités de transition : Survie du greffon (de l'état greffon fonctionnel à l'état dialyse) – 1^{er} cycle du modèle (i.e. 6 mois) : l'estimation de la probabilité de transition repose sur la survie à 6 mois des essais cliniques observée sur un échantillon total de 46 patients traités par imlifidase puis greffés. – Cycles suivants (i.e. au-delà de 6 mois et jusqu'au cycle 20) : les probabilités de transition sont dérivées de l'ajustement par une distribution paramétrique exponentielle des estimations de survie du greffon de l'outil prédictif iBox à 10 ans. Les paramètres entrants, sur lesquels reposent la prédiction, sont les caractéristiques moyennes d'un échantillon de 25 patients traités par imlifidase et receveurs d'un greffon pour lesquels les données des paramètres étaient disponibles. – A partir du 21^{ème} cycle (10,5 ans) : pour les analyses en scénario, les prédictions de l'iBox sont extrapolées et suivent une distribution exponentielle. Cf. Figure 4 : Survie greffon dans l'analyse de référence et le Tableau 7 : Survie greffon dans l'analyse de référence en complément. <i>Analyses de sensibilité : survie du greffon à 6 mois limitée aux patients de l'étude 06 (patients HUT), soit 16 patients (RDCR : 9 010 €/QALY vs. maintien sous dialyse) et survie du greffon à 6 mois limitée aux patients de l'étude 06 (patients HUT) recevant un greffon de patients décédés soit 13 patients (RDCR : 16 743 €/QALY vs. maintien sous dialyse)</i> Survie globale des patients porteurs de greffon (de l'état greffon fonctionnel à l'état décès)	à mesurer, en particulier du fait de l'hétérogénéité des populations considérées. Cette incertitude n'est pas quantifiable. L'ensemble des patients ayant reçu au moins une dose d'implifidase puis une transplantation rénale au cours du développement clinique du produit (n=46) sont pris en compte pour estimer l'efficacité à court terme (jusqu'à 6 mois). Au-delà de 6 mois, les données d'efficacité sont extrapolées à partir d'un algorithme. Seuls les patients pour lesquels les caractéristiques renseignant l'algorithme sont disponibles (n=25) sont intégrés dans la modélisation. Parmi ces 25 patients, 16 correspondent à la définition de la population HUT, parmi lesquels 13 ont reçu un greffon de donneur décédé, qui sont les deux caractéristiques de la population d'analyse Méthode d'estimation des probabilités de transition D'une manière générale, les probabilités de transition entre les différents états de santé n'ont pas été explicitement présentées. Survie du greffon L'analyse de référence retient les résultats à 6 mois sur la survie du greffon de l'ensemble de la population ayant reçu imlifidase et une transplantation rénale au cours du développement du produit. Les analyses réalisées sur les patients ayant des caractéristiques plus proches de la population attendue en pratique produisent des résultats moins favorables au produit. Les prédictions de l'iBox reposent sur un sous-groupe de 25 patients du programme de développement clinique porteurs d'un greffon à 6 mois, pour lesquels les données des paramètres entrants nécessaires à la réalisation des prédictions étaient disponibles. En moyenne ces données ont été recueillies 170 jours après la greffe. Bien que les caractéristiques des patients des différents essais du programme du développement soient comparables au sous-groupe des 25 patients au regard de l'âge, du sexe, du poids et de l'IMC, du niveau d'hyperimmunisation (cPRA > 99 au seuil de 3000 MFI), et du DFG après la greffe, la comparabilité de ces caractéristiques avec les patients français ayant un TGI ≥ 85% (sur liste d'attente ou greffés) n'a pas pu être testée faute d'accès aux données. Le recours à l'iBox génère une incertitude non quantifiable du fait : – que l'outil iBox est alimenté par les données de peu de patients (n=25) ; – que l'iBox n'a pas pu être calibré sur la survie de patients qui n'étaient pas éligibles à la transplantation rénale jusqu'à l'arrivée d'implifidase, qui seraient a priori plus à	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Extrapolation des résultats de survie globale des données de l'ABM par une distribution exponentielle, le risque de décès étant supposé constant dans le temps pour ces patients. La probabilité de décès est de 1,5% par cycle de 6 mois. Survie globale des patients dialysés (de l'état dialyse à l'état décès) Application d'un surrisque de mortalité dépendant de l'âge, estimé à partir des données du rapport 2018 du registre REIN, à la mortalité globale par classe d'âges de la population française issue des données de l'INSEE, avec ajustement par le sexe. La probabilité de décès varie entre 2,42% et 4,06% par cycle dans le modèle. Cf. Figure 5 : Taux de mortalité en dialyse par âge, 2018 et Tableau 8 : Taux de mortalité des patients dialysés et de la population générale dans les compléments.	risque de perte de greffon au-delà de la période de suivi pour laquelle des données sont à disposition, du fait de l'hyperimmunisation ; – que l'extrapolation repose sur les données de patients dont le quart avait reçu un greffon reçu d'un donneur vivant. Ces deux dernières hypothèses sont susceptibles de favoriser l'implidase. Par conséquent la transposabilité des prédictions de l'outil à long terme (jusqu'à 10 ans) aux 25 patients du sous-groupe, et dans un deuxième temps à la population d'analyse est incertaine en l'état. Jusqu'à 3 ans toutefois, les projections de l'iBox sont confirmées par les données cliniques disponibles. Le choix de la fonction exponentielle retenue pour l'ajustement des prédictions de l'iBox repose uniquement sur l'inspection visuelle des courbes, en l'absence de données individuelles. La fonction exponentielle apparaît être la moins favorable à partir de 7 ans. L'impact de ce choix sur les résultats sur l'ensemble de l'horizon temporel est inconnu en l'absence d'analyse de sensibilité. La transposabilité des prédictions de l'iBox à la population de l'indication est source d'incertitude dans la modélisation. Cette incertitude est en partie explorée par l'analyse de sensibilité déterministe univariée de faible ampleur conduite sur le risque de perte de greffon. Malgré une absence de conduite de scénario simulant directement une survie moindre des greffons, les analyses en scénario réduisant la durée de l'horizon temporel à 5,5 et 7,5 ans peuvent être interprétées pour simuler indirectement un arrêt du bénéfice de la transplantation rénale à ces horizons, constituant ainsi des scénarios maximalistes permettant de borner l'incertitude. Survie globale des patients porteurs de greffon La distribution exponentielle ne maximise pas les critères d'ajustement statistiques AIC et BIC (3^e rang), mais est retenue pour corriger l'accélération soudaine du risque qui est observée pour les dernières années de suivi et suppose un risque de décès constant dans le temps. L'impact de ce choix sur les résultats n'est pas testé à travers la conduite d'analyse de sensibilité en scénario portant sur les distributions non retenues. La transposabilité des caractéristiques de la population de l'ABM à celle de la population simulée n'est pas documentée. Enfin, contrairement au choix fait pour la survie globale sous dialyse, la survie globale des patients greffés ne dépend pas de l'âge. Survie globale des patients dialysés	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	L'estimation des probabilités de transition traduisant la survie globale des patients dialysés est décrite. L'hypothèse d'indépendance de la mortalité sous dialyse à un âge donné à la durée depuis l'initiation de la dialyse est justifiée par les analyses conduites par l'industriel. L'hypothèse de dépendance de la mortalité uniquement à l'âge moyen de la cohorte est acceptable et compatible avec les spécificités d'un modèle de Markov. La transposabilité des données mobilisées à la population d'analyse n'est pas garantie.	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Evènements indésirables : les EI pris en compte sont détaillés dans le Tableau 9 : Evénements indésirables graves associés au traitement par imlifidase dans le modèle.	Le choix de ne retenir que les EI graves liés au traitement conduit à modéliser 10% des EIG observés.	Aucune
Validation		
Validation interne : la validation interne a été mesurée en comparant la survie post-greffon issue de l'iBox, à l'ajustement des données de l'iBox à 10 ans par une fonction exponentielle (données sur lesquelles reposent les probabilités de transition estimées en analyse de référence), et aux données de l'essai clinique à 3 ans. Validation externe - Concernant la survie des greffons, les données extrapolées à 11 ans par le modèle ont été comparées aux données de survie du greffon mises à disposition par l'ABM pour les porteurs de greffons issus de donneurs décédés. - Concernant la survie des patients greffés, les données modélisées ont été comparées aux données rapportées dans le rapport REIN (espérance de vie par classe d'âge). - Concernant la survie des patients dialysés, les données modélisées ont été comparées aux données rapportées dans le rapport REIN (espérance de vie par classe d'âge). Validation croisée : non communiquée	Les exercices de validation interne et externe des données sont menés et sont présentés. Toutefois : - L'exercice de validation interne proposé est limité, dans la mesure où cette comparaison est déjà réalisée graphiquement dans le cadre de l'estimation de l'efficacité, dans l'objectif de retenir l'ajustement par la fonction exponentielle. - Concernant la validation externe de la survie des greffons : Les données externes ne permettent qu'une validation partielle des extrapolations sans tenir compte de l'âge des receveurs -alors que les données par âge, tous types de greffons confondus, montrent une survie très variable selon l'âge du receveur, sans toutefois distinguer les résultats au sein du groupe 18-60 ans- du rang de la greffe, alors qu'un nombre plus important de greffes antérieures est associé à une moins bonne survie du greffon, ou de la période de greffe. - Les données relatives à la survie globale des patients greffés et dialysés sont limitées (caractéristiques différentes des populations, recul suffisant sur une faible part de la population, compte-tenu du nombre limité de patients à risque en fin de période).	Mineure
Estimation de l'utilité		
Etats de santé	Le choix de ne pas intégrer les données issues du programme de développement clinique d'imlifidase est correctement décrit, et justifié, compte-tenu des faibles effectifs	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Approche de modélisation L'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé du modèle se fonde sur l'application de désutilités moyennes retranscrivant les pertes d'utilité liées d'une part à la greffe rénale fonctionnelle et d'autre part au traitement par dialyse, appliquées, dans les deux états de santé correspondants, aux scores d'utilité de la population générale française en fonction de l'âge. Utilité de la population générale française - Source de données : Szende et al. 2014, rapportant notamment des scores d'utilité par sexe et par classe d'âges, recueillis auprès d'individus français à l'aide de l'instrument EQ-5D-3L, valorisés avec la matrice des préférences de la population française (Chevalier et al., 2011) - Méthode d'estimation : Les scores d'utilité par sexe sont ajustés afin de tenir compte de la distribution homme/femme de la population simulée. Les utilités dépendent de l'âge par classe. Les scores d'utilités en population générale sont présentés dans le Tableau 10. Valeurs d'utilité par âge en population générale française, en complément. Décrément d'utilité liés à la dialyse - Source de données : utilité de patients dialysés inclus dans la cohorte <i>Adelphi CKD Disease-Specific Programme</i> rapportée par Yang et al., 2019 (étude de recherche de mapping KDQOL-36 vers EQ5D-3L, à partir des données d'une étude transversale) : une utilité de 0,622 (écart-type 0,383) estimée chez 299 patients français de 66 ans en moyenne (écart-type 14,1) par le questionnaire EQ-5D-3L. - Méthode d'estimation : estimation de l'utilité d'une population générale dont l'âge serait comparable à celle de l'étude de Yang et al. à partir des données de Szende et al., et sous l'hypothèse d'une distribution normale de l'âge, soit 0,757, puis mesure de la différence entre cette utilité moyenne reconstituée et l'utilité observée dans Yang et al., soit un décrement de 0,139 (0,757-0,622) lié à la dialyse. Ce décrement est ensuite appliqué à chaque cycle à l'utilité par âge de la population générale. Décrément d'utilité lié à la transplantation rénale (état greffon fonctionnel) - Source de données : Liem et al. 2008. Revue systématique et méta-analyse (27 études retenues, évaluant un score d'utilité dérivé de l'EQ5D-3L associé	des études, du faible nombre de questionnaires recueillis et de l'absence de recueil de données avant traitement. Approche de modélisation L'approche proposée par l'industriel (ancrage à l'utilité de la population générale française et application de désutilité retranscrivant les états de santé) a été privilégiée par l'industriel pour répondre aux arguments suivants : utiliser conjointement des sources de données hétérogènes pour tenir compte du vieillissement de la cohorte simulée et de son impact sur la qualité de vie. L'estimation d'un décrement d'utilité par la combinaison de deux sources sans analyse de l'homogénéité des populations au-delà de l'âge questionne la robustesse des décrets ainsi estimés, dans un contexte où les sources retenues pour estimées les décrets d'utilité portent sur des populations d'âges moyens très différents (66 ans pour la dialyse vs. 51 ans pour la transplantation rénale). La comparabilité des populations n'est que très peu vérifiée, ce qui ne permet pas d'exclure que des caractéristiques ayant un impact sur la qualité de vie varient entre les populations étudiées et entraînent des biais dans l'estimation des valeurs. A travers l'approche proposée, le laboratoire fait l'hypothèse que les décrets d'utilité associés aux états greffon fonctionnel et dialyse sont constants dans le temps et quel que soit l'âge des patients. Compte-tenu de l'âge moyen de la cohorte à l'initiation et de la durée de la simulation, il n'est pas attendu que l'impact de cette hypothèse simplificatrice soit important, sans toutefois présumer de son caractère conservateur ou favorable à l'intervention. La valeur d'utilité des deux premiers cycles (1^{ère} année de modélisation) est retenue comme équivalente à celle du 1^{er} cycle de dialyse par hypothèse, sans présentation de données permettant d'étayer ce choix. A noter, qu'<i>in fine</i>, le vieillissement de la cohorte impacte les gains absolus de QALY mais n'est pas informatif dans le cadre du raisonnement incrémental concourant à la production des résultats comparatifs du modèle, a fortiori sur un horizon temporel de 10 ans retenu en analyse de référence. L'approche mise en œuvre est partiellement testée à travers une analyse de sensibilité en scénario non détaillée et jointe à l'occasion de l'échange technique : la mobilisation de score d'utilité fixes, issus respectivement de Yang et al. 2019 et Liem et al. 2008 aux états dialyse et greffon fonctionnel, conduit également à la dominance de l'intervention initiée par imlifidase. Il aurait cependant été vivement attendu de tester cette approche	Majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve										
à une forme de dialyse ou à la transplantation rénale chez au moins 10 patients). Le score d'utilité associé à la transplantation rénale était estimé à 0,810 pour une population d'âge moyen de 51,4 ans. – Méthode d'estimation : estimation de l'utilité moyenne d'une population générale qui serait dans la même classe d'âge que l'étude de Liem <i>et al.</i> à partir des scores de Szende <i>et al.</i> soit 0,847, puis mesure de la différence entre cette utilité moyenne reconstituée et l'utilité observée dans Liem <i>et al.</i>, soit un décrement de 0,037 (0,847-0,810) lié à la greffe, Intégration des scores d'utilité dans le modèle <table><tr><th>Etat de santé</th><th>Utilité</th></tr><tr><td>Greffon fonctionnel (1^{er} et 2^{ème} cycle)</td><td>0,772</td></tr><tr><td>Greffon fonctionnel (cycles suivants, selon la classe d'âge)</td><td>0,886 – 0,707</td></tr><tr><td>Dialyse (selon la classe d'âge)</td><td>0,784 – 0,605</td></tr><tr><td>Décès</td><td>0</td></tr></table> Décrements d'utilité associés à la survenue des évènements indésirables Les décrements associés aux évènements indésirables ont été identifiés dans la littérature. Les valeurs intégrées dans le modèle sont présentées dans le Tableau 11. Décrements d'utilité associés aux évènements indésirables.	Etat de santé	Utilité	Greffon fonctionnel (1 ^{er} et 2 ^{ème} cycle)	0,772	Greffon fonctionnel (cycles suivants, selon la classe d'âge)	0,886 – 0,707	Dialyse (selon la classe d'âge)	0,784 – 0,605	Décès	0	en mobilisant les données de Li <i>et al.</i> 2017, mesurant la qualité de vie des patients atteints d'insuffisance rénale terminale au moyen de l'EQ-5D-5L chez 512 patients greffés et 1 704 patients dialysés entre 2011 et 2013 au Royaume-Uni et estimait des valeurs d'utilité de 0,83 dans l'état greffon fonctionnel et de 0,77 dans l'état dialyse. Il est attendu qu'une analyse intégrant ces valeurs soit moins favorable à imlifidase compte-tenu de l'écart plus faible entre les valeurs des deux états de santé. Cette valorisation, manifestement prévue dans le développement du modèle, aurait très probablement pu constituer une approche et une source de données crédibles dans l'analyse. ➔ L'absence de telles analyses ne permet pas d'explorer l'incertitude engendrée par l'approche et par l'hétérogénéité des données retenues en analyse de référence. Décrement d'utilité liés à la dialyse La source retenue pour estimer le décrement d'utilité lié à la dialyse est discutable dans la mesure où il ne s'agit pas d'une étude de mesure de qualité de vie mais de développement d'un mapping entre questionnaires de qualité de vie. Le laboratoire reprend des données issues d'une autre étude, dont ni l'objectif ni les caractéristiques ne sont présentés. En particulier, les caractéristiques de l'étude et des patients inclus sont peu décrites, ce qui limite l'analyse de l'homogénéité des populations entre les différentes études. Décrement d'utilité lié à la transplantation rénale (greffon fonctionnel) La comparabilité des populations dans les études sources retenues dans la modélisation pour estimer l'utilité dans l'état de santé n'est que partiellement vérifiée et les populations sont ajustées sur un faible nombre de variables sans discuter de façon approfondie le risque de biais généré par la méthode et les données retenues. Décrements d'utilité associés à la survenue des évènements indésirables La méthode d'identification des sources n'est pas décrite et les données retenues ne sont ni présentées (description des études et des populations) ni discutées (transposabilité des valeurs identifiées à la population simulée).	
Etat de santé	Utilité											
Greffon fonctionnel (1 ^{er} et 2 ^{ème} cycle)	0,772											
Greffon fonctionnel (cycles suivants, selon la classe d'âge)	0,886 – 0,707											
Dialyse (selon la classe d'âge)	0,784 – 0,605											
Décès	0											
Estimation des coûts												
Tous les coûts sont actualisés en Euros ²⁰²¹ selon l'indice des prix à la consommation pour les services de santé.	Les postes de coûts sont présentés, et la mesure et la valorisation de ces derniers sont décrites.	Mineure										

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Coûts d'acquisition : [REDACTED] PFHT soit [REDACTED] € TTC pour deux flacons de 11 mg. Posologie recommandée 0,25 mg/kg en une seule injection, ce qui correspond à deux flacons de 11 mg, pour les patients pesant de 44 à 88 kg constituant 100% de la population simulée. 6,5% des patients ont bénéficié d'une deuxième cure d'implifidase avant de pouvoir bénéficier de la transplantation rénale. <i>Analyse de sensibilité : coût d'acquisition PFHT de l'accès précoce (44 993 €/QALY vs. dialyse), poids des patients de l'essai clinique : 4% < 44kg, 13% > 88 kg (RDCR : 2 976 €/QALY vs. dialyse)</i> Coût d'administration : Aucun coût d'administration n'est comptabilisé, le traitement se faisant dans le cadre de la transplantation rénale valorisée par ailleurs. Coûts de prise en charge de EIG associés à implifidase : Coûts liés à une prise en charge par séjours hospitaliers. Identification des groupes homogènes de malades (GHM) en retenant les diagnostics associés les plus fréquents. Valorisation à partir de l'étude nationale des coûts (ENC) 2018, en tenant compte de la répartition des séjours entre le secteur public et le secteur privé, ou à partir des tarifs des GHS lorsque l'incertitude entourant l'estimation du coût de l'ENC est trop importante. Coût de prise en charge des patients dialysés : coûts issus de l'étude Couillerot-Peyrondet <i>et al.</i> 2014, analyse rétrospective du SNDS incluant les soins hospitaliers et ambulatoires. Le coût moyen tient compte de la répartition entre les différents types de dialyse observée dans le rapport 2018 du REIN. Le détail des coûts est présenté dans le Tableau 14. Coût mensuel de prise en charge des patients dialysés. Coût de la transplantation et de la prise en charge des patients greffés avec greffon fonctionnel : coûts issus de l'étude Couillerot-Peyrondet <i>et al.</i> 2014, analyse rétrospective du SNDS incluant les soins hospitaliers et ambulatoires. Les données intégrées dans le modèle sont détaillées dans le Tableau 12. Coût de préparation de la greffe de donneur décédé et dans le Tableau 13. Coût de transplantation et du suivi. Lors du 1^{er} cycle, le coût de préparation de la transplantation rénale de donneur décédé est ajouté au coût de la transplantation (suivi ≤ 6 mois).	Concernant les coûts d'acquisition, la proportion de patients bénéficiant d'une deuxième cure d'implifidase et la distribution du poids des patients (avec effets de seuil à <44 kg et >88kg) sont des paramètres ayant un impact important sur le coût moyen d'administration et constituent des facteurs influençant fortement l'efficience de l'intervention : si des patients traités font moins de 44 kg, le coût sera divisé par deux ce qui rendra le produit plus coût-efficace. A l'inverse, si des patients plus lourds sont traités, le coût du traitement augmentera, réduisant son efficience. Afin d'analyser la transposabilité des pratiques recensées dans l'étude de Couillerot-Peyrondet <i>et al.</i> sur des données observées en 2009-2010 avec la pratique attendue, le laboratoire a interrogé 11 néphrologues sur leurs pratiques attendues pour prendre en charge les patients traités par implifidase. Les entretiens indiquent une forte hétérogénéité des pratiques, mais un relatif consensus sur la réalisation d'examens supplémentaires ou de traitements additionnels, sans que ceux-ci soient modélisés en analyse de référence. L'estimation des coûts liés à la transplantation rénale est donc probablement sous-estimée, ce qui favorise le produit évalué. Elle est explorée dans les analyses de sensibilité par une variation arbitraire des coûts de suivi, qui n'est pas assurée de correspondre au surcoût attendu. De plus, la référence retenue pour estimer les coûts de prise ne garantit pas que les patients inclus soient représentatifs des patients sur liste d'attente pour la transplantation rénale.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Soins de fin de vie : coûts issus de l'étude Couillerot-Peyrondet <i>et al.</i> 2014 traduisant les coûts moyens associés au dernier mois de traitement, avec distinction d'un coût moyen pour les patients greffés et les patients dialysés tenant compte de la répartition entre les différents types de dialyse observée dans le rapport 2018 du REIN. Les principaux coûts unitaires, leur fréquence de consommation et les coûts intégrés par cycle sont présentés dans le Tableau 15 : Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle.		
Analyse de l'incertitude		
Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation, etc. (cf. ci-dessus pour le détail). Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : durée de simulation, hypothèses d'extrapolation, sources d'estimation des scores d'utilité, variation du prix, etc. (cf. ci-dessus pour le détail). Analyse sur la variabilité des paramètres : bornes arbitraires (+/- 20%) ou bornes des IC95%. Variables testées : Poids, probabilités de transition, scores d'utilité, coûts. Cf. Tableau 17. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.	Les analyses de sensibilité réalisées sont clairement décrites. L'intégration d'une variation du taux d'actualisation dans les analyses de sensibilité sur les paramètres du modèle, appliquée de surcroît aux coûts uniquement, n'est pas conforme.	Aucune

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

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats actualisés						Pour une disposition à payer de 15 637 € par QALY, imlifidase suivi de la transplantation rénale a une probabilité de 80% d'être efficace. Imlifidase + transplantation rénale était dominant par rapport à la dialyse dans 61,4% des simulations ; 95% des simulations étaient comprises entre une situation de dominance et 55 585 €/QALY.
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	Courbe d'acceptabilité
Maintien sous dialyse	577 908€	5,85	7,56	Dominé	Dominé	
Imlifidase + transplantation rénale	569 831 €	7,25	8,33	Dominant	Dominant	

Le coût d'acquisition d'imlifidase représente 48% du coût actualisé e la stratégie imlifidase + transplanation rénale (cf. Tableau 16. Résultats détaillés pour les coûts actualisés dans l'analyse de référence en complément).

Variation du RDCR en fonction du prix

Sous les hypothèses retenues dans la modélisation, imlifidase suivi de la transplantation rénale constitue une stratégie dominante jusqu'à un prix de [REDACTED] €, correspondant à une augmentation de 3% du prix simulé. Au-delà de ce prix, le RDCR est défini par la fonction RDCR = [REDACTED]

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Seules les analyses modifiant la situation de dominance de l'implifidase suivi de la transplantation rénale sont présentées ici. Les autres analyses sont détaillées dans le tableau de présentation des analyses et dans le Tableau 18. Synthèse des résultats des analyses de l'incertitude associée aux choix structurants et relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation en complément).

Analyse principale : implifidase + transplantation rénale dominant	RDCR (€/QALY, vs dialyse)
Actualisation 4%	9 228€
Horizon temporel 5,5 ans	120 915 €
Horizon temporel 7,5 ans	43 110 €
Age moyen 56 ans, ratio H/F 61%	31 769 €
Survie du greffon à 6 mois de l'étude 06	9 010 €
Survie du greffon à 6 mois de l'étude 06 avec donneur décédé	16 743 €
Distribution du poids telle qu'observée dans les essais cliniques	2 976 €
Prix d'implifidase +10%	13 683 €
Prix d'implifidase = PFHT de l'accès précoce	44 993 €

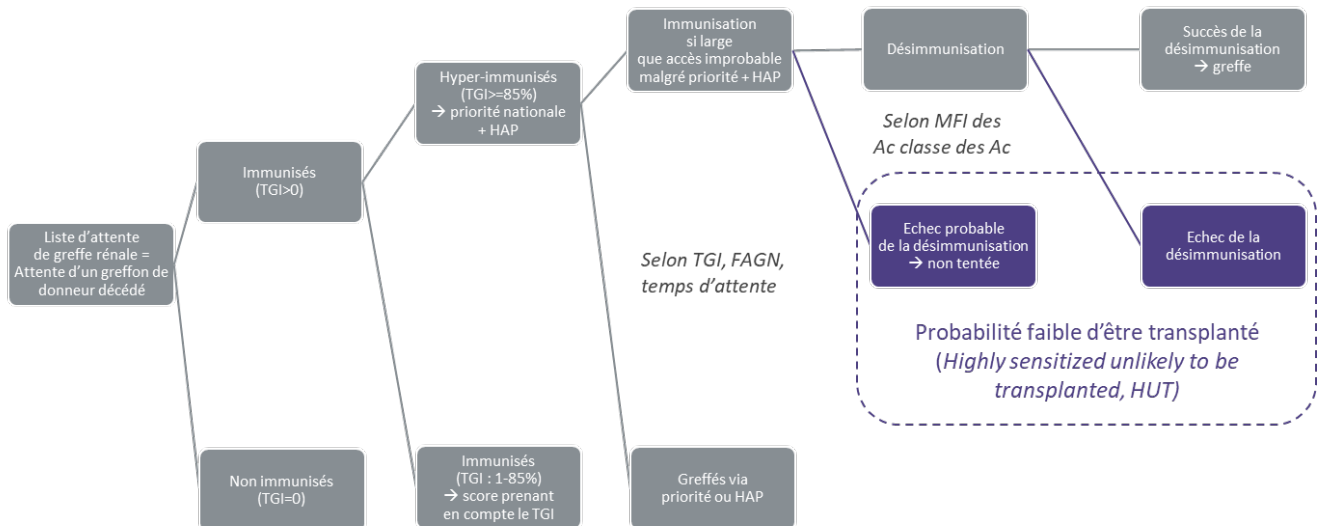
Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale imlifidase + transplantation rénale dominant par rapport à la dialyse			RDCR (imlifidase + transplantation rénale vs. dialyse)	
	Valeur de référence	Variation	Valeur basse	Valeur haute
Coût du traitement de substitution de la fonction rénale dialyse/cycle	21 678 €	IC95%	29 464 €	Imlifidase dominant
Coût de transport des patients dialysés /cycle	7 210 €	IC95%	5 939	Imlifidase dominant
Coût additionnel suivi de transplantation rénale patients HUT		+10%	NA	3 229 €
RR mortalité dialyse vs. population générale (40-49)	29,6	IC95%	Imlifidase dominant	3 119 €
Autres coûts des patients greffés, cycles suivants	4 426 €	IC95%	Imlifidase dominant	1 464 €
Proportion de femmes	45,9%	IC95%	1 440 €	Imlifidase dominant
Coût de la transplantation rénale	48 717 €	IC95%	Imlifidase dominant	1 054 €
Autres coûts des patients dialysés par cycle	3 918 €	IC95%	587 €	Imlifidase dominant

4. Eléments complémentaires à l'étude d'efficience

4.1. Choix structurants

Figure 1 : Constitution de la population d'analyse



4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Description de la population simulée

Figure 2 : Constitution de la population d'analyse

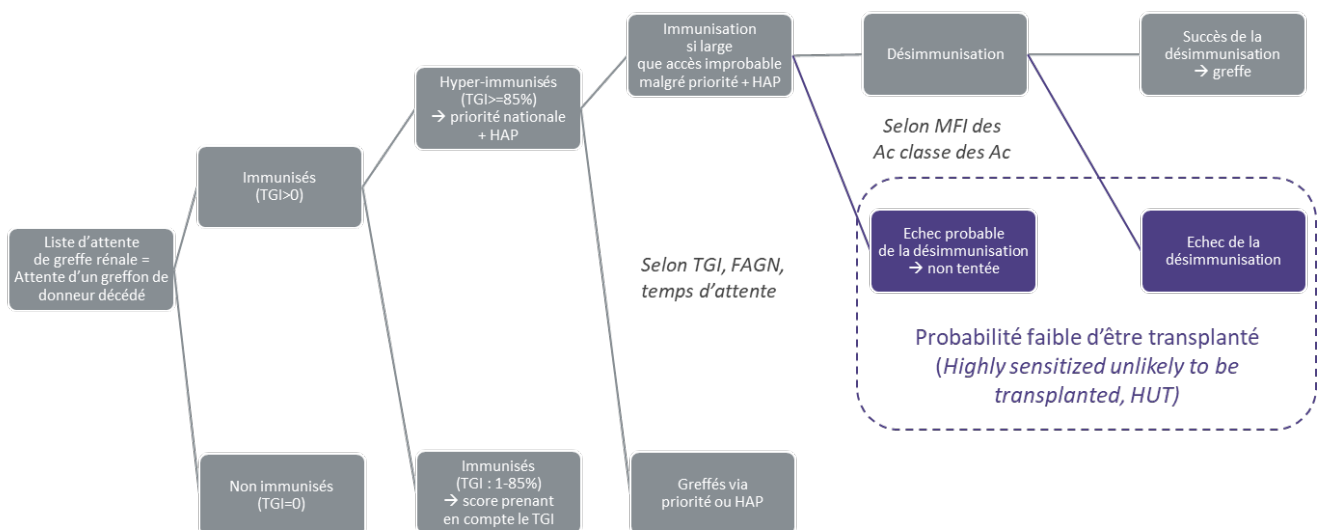


Tableau 6. Comparaison des caractéristiques des différentes populations

	Patients traités par IDEFIRIX et greffés (N = 46)	Patients de l'étude 06 (N = 19)	Patients de l'étude 06-DD (N = 13)	Patients inclus dans l'analyse iBox	Patients en at- tente d'un greffon (ABM, N = 8086)
Dose reçue					
1 (N, %)	43 (93,5%)	16 (84,2%)	11 (84,6%)	22 (88%)	NA
2 (N, %)	3 (6,5%)	3 (15,8%)	2 (15,4%)	3 (12%)	NA
Age					
Moyen (SD)	43.3 (12.8)	39.1 (10.6)	42.1 (10.5)	44 (13)	56,2 (13,9)
Médian (Min ; Max)	43 (20 ; 72)	40 (20 ; 64)	44 (20 ; 64)	42 (20 ; 72)	> 56
Sexe					
% Hommes	54	68	69	56	61
% Femmes	46	32	31	31	39
Poids					
Moyen (SD)	71 (16.4)	73.4 (15.7)	72.4 (15.3)	73.1 (13.6)	NR
Médian (Min ; Max)	71.9 (31.1 ; 109.4)	71.6 (45.1 ; 109.4)	75.1 (45.1 ; 100)	72.1 (45.1 ; 100)	NR
IMC					
Moyen (SD)	24.4 (4.6)	24.6 (4.4)	24.6 (4.6)	24.3 (4.1)	NR
Médian (Min ; Max)	24 (13.4 ; 36.6)	24.5 (17.5 ; 32.5)	24.5 (17.5 ; 32.5)	24 (17.5 ; 32.5)	NR
cPRA au seuil de 3000 MFI / TGI					
Médian	99.42	99,82	99,95	99.50	TGI < 25%*
> 85% (N, %)	39 (85%)	18(95%)	13 (100%)	19 (76%)	2040 (23,7%)*
> 95% (N, %)	32 (70%)	15 (79%)	11 (85%)	15 (60%)	NR
> 99% (N, %)	25 (54%)	14 (74%)	10 (77%)	13 (52%)	NR
> 99.5% (N, %)	22 (48%)	13(68%)	10 (77%)	12 (48%)	NR
Retard à la reprise de la fonction rénale					
Oui	16 (35%)	5 (26%)	4 (31%)	3 (12%)	25,7% ¹
Non	27 (59%)	11 (58%)	7, (54%)	20 (80%)	74,3 % ¹
DFGe moyen après transplantation (médiane dans les données ABM)					
À 6 mois	57.2 (N=37)	50.6 (N=15)	52.7 (N=10)	50.2 (N=22)	NR
À 1 an	54 (N=27)	54.9 (N=14)	56 (N=9)	51 (N=17)	> 452
À 2 ans	56.5 (N=28)	57.4 (N=13)	59.3 (N=9)	48.5 (N=18)	NA
À 3 ans	54.1 (N=27)	50.7 (N=11)	51.8 (N=9)	48.9 (N=17)	NA
iBox					

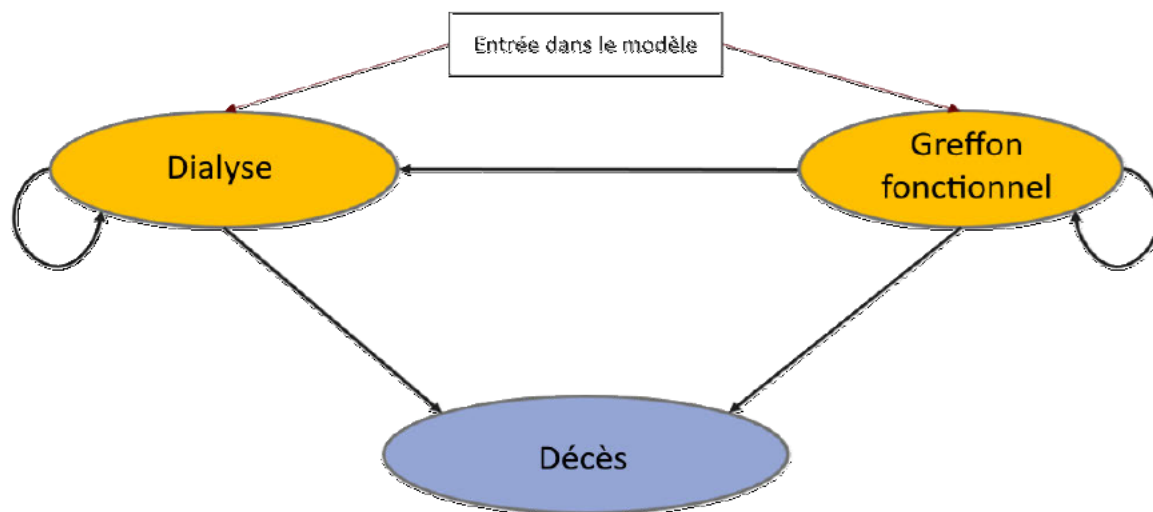
	Patients traités par IDEFIRIX et greffés (N = 46)	Patients de l'étude 06 (N = 19)	Patients de l'étude 06-DD (N = 13)	Patients inclus dans l'analyse iBox	Patients en at- tente d'un greffon (ABM, N = 8086)
Patients inclus dans l'analyse iBox	25 (54%)	15 (79%)	11 (85%)	25 (100%)	NA
Durée moyenne (SD) entre la greffe et l'éva- luation utilisée pour l'iBox, jours ³	157 (43)	164 (38)	159 (40)	171 (34)	NA
DFGe moyen (SD)	54.0 (31.3)	46.6 (21.9)	45.1 (24.4)	46.6 (20.4)	NA
Protéinurie					
NA	8 (17%)	3 (16%)	0 (%)	2 (8%)	NA
Négative	11 (24%)	4 (21%)	4 (31%)	9 (36%)	NA
Positive	27 (59%)	12 (63%)	9 (69%)	14 (56%)	NA
Fibrose interstitielle / Atrophie tubulaire (IFTA)					
NA	45 (98%)	18 (95%)	13 (100%)	24 (96%)	NA
0/1	1 (2%)	1 (5%)	0 (%)	1 (4%)	NA
2	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	NA
3	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	NA
Inflammation microvasculaire (g+ptc)					
NA	25 (54%)	8 (42%)	6 (46%)	4 (16%)	NA
0-2	15 (33%)	6 (32%)	2 (15%)	15 (60%)	NA
3-4	5 (11%)	4 (21%)	4 (31%)	5 (20%)	NA
5-6	1 (2%)	1 (5%)	1 (8%)	1 (4%)	NA
Néphrite tubulo-interstitielle (i+t)					
NA	25 (54%)	8 (42%)	6 (46%)	4 (16%)	NA
0-2	21 (46%)	11 (58%)	7 (54%)	21 (84%)	NA
≥3	0 (%)	0 (%)	0 (%)	0 (%)	NA
Glomérulopathie du transplant (cg)					
NA	27 (59%)	9 (47%)	7 (54%)	6 (24%)	NA
0	16 (35%)	8 (42%)	4 (31%)	16 (64%)	NA
≥1	3 (7%)	2 (11%)	2 (15%)	3 (12%)	NA

*les valeurs rapportés par l'Agence de Biomédecine sont au seuil de 2000 MFI 1 Retard de fonction après greffe 2015 – 2018, N = 11 795 ; 2 DFGe à 1 an pour les greffés entre 2015 et 2018 (exclusion des arrêts de fonction et décès après greffe avant 1 an), N = 14 087 ; 3 Délai entre l'administration d'Idefirix et le jour de la dernière visite d'évaluation à 6 mois. Dans l'étude 06, cette visite avait lieu à 6 mois ± 2 semaines (166 – 194 jours). Dans les autres études, le délai était de ± 4 semaines, d'où le nombre inférieur pour les 46 patients.

4.2.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 3. Structure du modèle

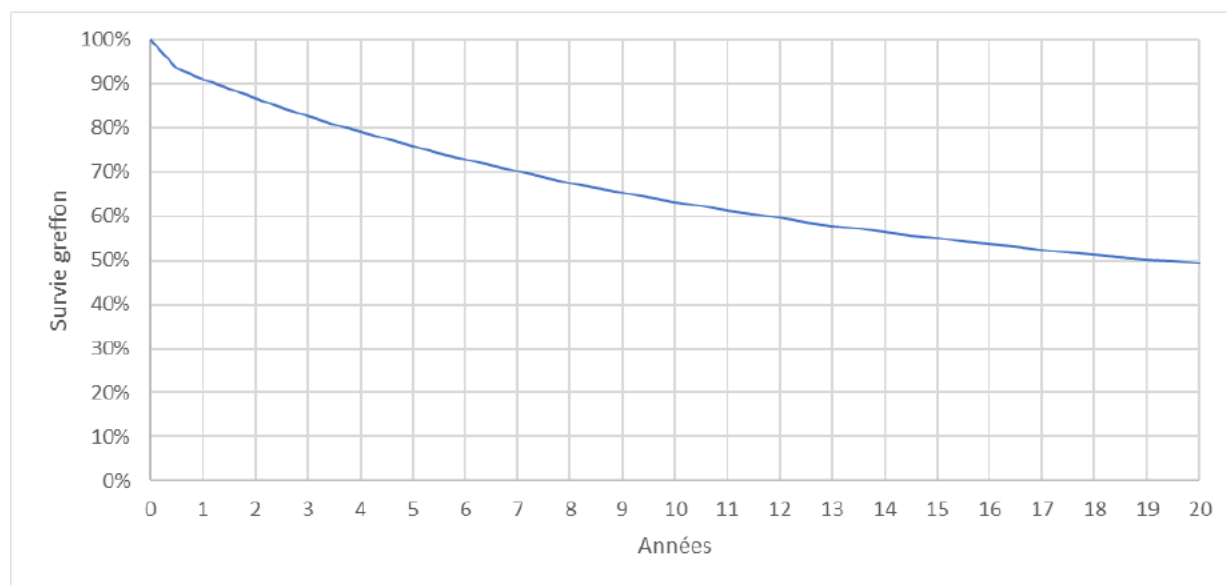


Source : dossier technique de l'industriel

4.2.3. Estimation des probabilités de transition

Survie des greffons

Figure 4 : Survie greffon dans l'analyse de référence



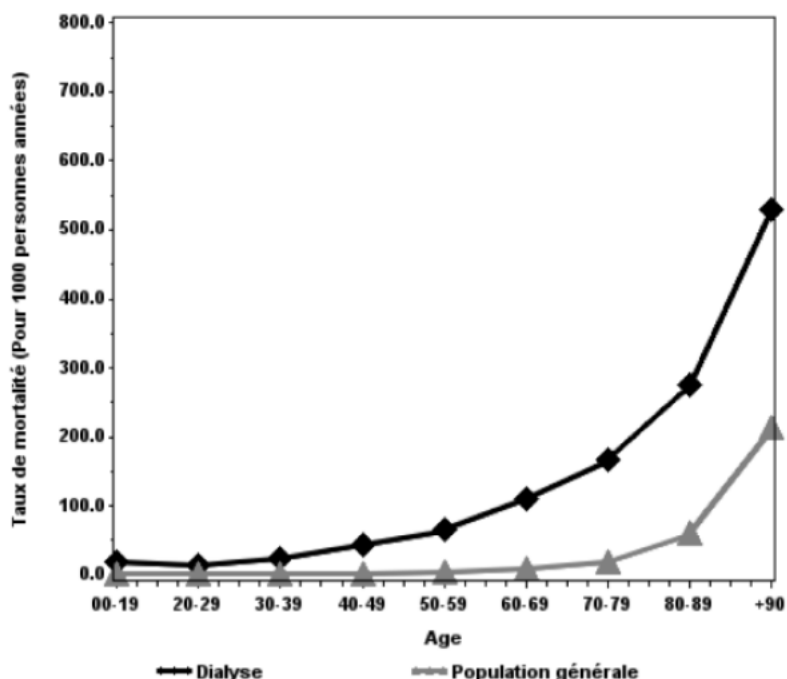
Source : Rapport technique de l'industriel (mars 2022)

Tableau 7 : Survie greffon dans l'analyse de référence – Source : Rapport technique de l'industriel (mars 2022)

Année	0	1	2	5	10	15	20	30	50
Survie greffon	100%	91%	87%	76%	63%	55%	49%	43%	37%

Survie des patients dialysés

Figure 5 : Taux de mortalité en dialyse par âge, 2018
(figures 5-9 du rapport 2018 du REIN) –



Source : Rapport technique de l'industriel (mars 2022)

Tableau 8 : Taux de mortalité des patients dialysés et de la population générale
(pour 1000 personnes années) –

Âge	Taux de mortalité dialysés	Taux de mortalité population générale	Risque relatif de décès
00-19	26,75	0,29	92,5
20-29	22,87	0,44	52,4
30-39	31,50	0,72	43,5
40-49	51,35	1,73	29,6
50-59	73,35	4,24	17,3
60-69	116,94	8,45	13,8
70-79	173,46	14,91	11,6
80-89	280,47	32,98	8,5
90+	531,61	36,11	14,7

Source : Rapport technique de l'industriel (mars 2022)

4.2.4. Événements intercurrents

Tableau 9. Événements indésirables graves associés au traitement par imlifidase dans le modèle

	Fréquence	Erreur type (%)	IC95% (%)
Pneumonie	5,6	0,6	4,5 – 6,7
Sepsis	3,7	0,4	3,0 – 4,5
Infection abdominale	1,9	0,2	1,5 – 2,2

	Fréquence	Erreur type (%)	IC95% (%)
Infection au site d'injection	1,9	0,2	1,5 – 2,2
Infection à parvovirus	1,9	0,2	1,5 – 2,2
Infection des voies respiratoires supérieures	1,9	0,2	1,5 – 2,2
Réactions à la perfusion	1,9	0,2	1,5 – 2,2
Myalgie	1,9	0,2	1,5 – 2,2

IC95% : Intervalle de confiance à 95%.

Source : dossier technique de l'industriel.

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 10. Valeurs d'utilité par âge en population générale française

Age	Utilité moyenne hommes	Utilité moyenne femmes	Utilité moyenne analyse de référence	Erreur Type
18-24	0,944	0,953	0,948	0,012
25-34	0,952	0,941	0,947	0,006
35-44	0,917	0,910	0,914	0,008
45-54	0,925	0,920	0,923	0,006
55-64	0,862	0,843	0,853	0,013
65-74	0,868	0,771	0,823	0,017
75+	0,767	0,717	0,744	0,028

Source : dossier technique de l'industriel, d'après Szende et al., 2014

Tableau 11. Décréments d'utilité associés aux événements indésirables

Événement indésirable	Valeur de désutilité	Référence
Pneumonie	0,1850	Beusterien et al. 2010
Sepsis	0,0900	Nafees et al. 2008 supposée égale à la neutropénie fébrile
Infection abdominale	0,2180	Stein et al. 2018 supposée égale aux infections sévères
Infection au site d'injection	0,0300	Avis d'efficacité Ocrevus 2018
Infection à parvovirus	0,0900	Nafees et al. 2008 supposée égale à la neutropénie fébrile
Infection des voies respiratoires supérieures	0,1850	Beusterien et al. 2010 supposée égale à la pneumonie
Réactions à la perfusion	0,0325	Nafees et al. 2008 supposée égale à rash
Myalgie	0,0270	Kauf et al. 2008

Source : dossier technique de l'industriel, d'après Szende et al., 2014

4.4. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 12. Coût de préparation de la greffe de donneur décédé

	Coût (€ 2009)	Total actualisé à 2021
Coordination du donneur décédé	8 216	17 812
Soins intensifs	956	
Prélèvement de l'organe	5 182	
Coordination du receveur	3 667	
Typage HLA	1 597	

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 13. Coût de transplantation et du suivi

Période	Trans- planta- tion	1 mois	2 mois	3 mois	4 mois	5 mois	6 mois	Suivi ≤ 6 mois *	Suivi > 6 mois **
Total (€ 2009)	26 155	6 550	5 385	4 587	3 680	3 680	2 821	26 703	1 128
Total actualisé à 2021	27 836	5 947	4 890	4 165	3 341	3 341	2 561	28 423	1 202
Opérations liées à la greffe	24 946	905	763	766	496	496	338	4 412	50
Transport	676	703	597	468	308	308	240	3 075	62
Hospitalisations	487	1 589	1 244	999	930	930	571	7 431	266
Personnel médical et paramédical	184	235	241	205	171	171	168	1 396	86
Autres coûts	1 542	2 515	2 046	1 728	1 436	1 436	1 244	12 198	738

*Coût pour un cycle de 6 mois ; **Coût mensuel

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 14. Coût mensuel de prise en charge des patients dialysés

	Hémodialyse (€ 2009)				Dialyse péritonéale (€ 2009)				TOTAL (€2021)
	HD centre	HD en unité mé- dicalisée	Auto- HD	HD à domicile	DPA as- sistée	DPCA non- assis- tée	DPCA non- assis- tée	DPA non-as- sistée	
Proportion HD/DP	94,0%				6,0%				100%
Proportion au sein des pa- tients HD/DP	57,1%	25,6%	16,2 %	1,1%	7,2%	37,5%	23,9%	31,4%	
Procédure	4 024 €	2 850 €	2 550 €	2 737 €	2 507 €	1 894 €	2 010 €	2 631 €	3 613 €
Transport	1 421 €	1 020 €	742 €	76 €	143 €	129 €	105 €	87 €	1 202 €

	Hémodialyse (€ 2009)				Dialyse péritonéale (€ 2009)				TOTAL (€2021)
	HD en centre	HD en unité médicalisée	Auto-HD	HD à domicile	DPA assistée	DPCA non-assistée	DPCA non-assistée	DPA non-assistée	
Hospitalisations	646 €	402 €	287 €	228 €	869 €	707 €	615 €	654 €	565 €
Personnel médical et paramédical	570 €	302 €	195 €	122 €	1 602 €	2 052 €	234 €	185 €	500 €
Autres coûts	593 €	623 €	604 €	1 009 €	624 €	556 €	809 €	862 €	653 €
Total	7 254 €	5 197 €	4 378 €	4 172 €	5 745 €	5 338 €	3 773 €	4 419 €	6 532 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 15 : Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
-----------	------------------	---------------------------------	---------

Coût d'acquisition

Imlifidase	0,25 mg/kg en une seule injection Poids compris entre 44 et 88kg 6,5%des patients requièrent deux injections	██████ € TTC / 2 flacons de 11 mg ██████ € par patient à l'initiation	Volume : RCP Valorisation : cohérence prix Européens
------------	--	---	---

Coût d'administration

Imlifidase	Aucun	0 €	Inclus dans le séjour de greffe
------------	-------	-----	---------------------------------

Coûts de suivi

Préparation greffe donneur décédé	À l'initiation	17 812 €	Couillerot-Peyrondet et al. 2016
Transplantation	À l'initiation	27 836 €	Couillerot-Peyrondet et al. 2016
Suivi 6 premiers mois greffe	Premier cycle	28 423 €	Couillerot-Peyrondet et al. 2016
Suivi greffe > 6 mois	Tous les 6 mois	1 202 €	Couillerot-Peyrondet et al. 2016
Dialyse	Tous les 6 mois	39 193 €	Couillerot-Peyrondet et al. 2016
Fin de vie greffon fonctionnel	Au décès	15 372 €	HAS 2014
Fin de vie dialyse	Au décès	11 112 €	HAS 2014

Coûts liés aux événements indésirables

Imlifidase	À l'initiation	488 €	Fréquence : Essais phase 2
------------	----------------	-------	----------------------------

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire Coût par cycle	Sources
			Valorisation : ATIH (56), ENC 2018, Tarifs GHS
Fin de vie greffon fonctionnel	Au décès	15 372 €	HAS 2014
Fin de vie dialyse	Au décès	11 112 €	HAS 2014

Source : Rapport technique de l'industriel (mars 2022)

4.5. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

Tableau 16. Résultats détaillés pour les coûts actualisés dans l'analyse de référence

	Dialyse	Imlifidase	Différence
Acquisition imlifidase	- €		
Transplantation rénale	- €	48 717 €	48 717 €
Suivi des patients greffés	- €	125 863 €	125 863 €
Dialyse et suivi des patients dialysés	572 843 €		
Prise en charge des EI	- €	488 €	488 €
Fin de vie	5 065 €	4 104 €	-962 €
Total	577 908 €	569 831 €	-8 077 €

Source : Rapport technique de l'industriel (mars 2022)

4.5.1. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Tableau 17. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
Actualisation						
Taux d'actualisation des coûts	2,5%	Guide méthodologique HAS	0%	4,5%	Non varié	Interprétabilité des résultats
Taux d'actualisation des résultats	2,5%		0%	4,5%		
Population simulée						
Age moyen	44,50	IC95% calculé à partir des essais	40,34	48,66	Normale	Moyenne et écart-type des essais imlifidase
Proportion de femmes	45,9%		30,4%	61,9%	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] ; Moyenne et écart type des essais
RR mortalité dialyse vs. population générale						
0 – 19	92,5	IC95% calculé à partir des effectifs et nombres d'événements observés (INSEE, INED, ABM)	36,4	235,0	Normale	Incertitude autour de risques relatifs (ratios) : paramétrée selon ln(RR) et l'écart-type du ln(RR)
20 – 29	52,4		37,1	74,1		
30 – 39	43,5		32,9	57,5		
40 – 49	29,6		25,8	33,9		
50 – 59	17,3		15,9	18,9		
60 – 69	13,8		13,1	14,6		
70 – 79	11,6		11,2	12,1		
80 – 89	8,5		8,2	8,8		
90+	14,7		14,2	15,3		

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Varia- tion	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
Survie globale avec un greffon fonctionnel et Survie greffon						
Survie globale (risque instantané λ)	0,002511	IC95% es- timé par analyse de survie	0,002584	0,002442	Normale	Incertitude fonction exponentielle estimée lors de l'analyse de survie
Survie greffon (risque instantané λ)	██████	██████	██████	██████	Normale	Variation arbitraire du risque instantané de perte de greffon ajusté sur prédictions iBox par un facteur de +/-10% dans les DSA et distribué selon une distribution normale de moyenne 1 et d'écart-type 0,1 dans les ASP
Taux d'EI Imlifidase Pneumonie	5,6%	IC95% calculé à partir des essais	4,5%	6,7%	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de l'essai pivot
Taux d'EI Imlifidase Sepsis	3,7%		3,0%	4,5%		
Taux d'EI Imlifidase infection abdo	1,9%		1,5%	2,2%		
Taux d'EI Imlifidase infection cathéter	1,9%		1,5%	2,2%		
Taux d'EI Imlifidase infection parvovirus	1,9%		1,5%	2,2%		
Taux d'EI Imlifidase Infection voies respiratoires supérieures	1,9%		1,5%	2,2%		
Taux d'EI Imlifidase réactions à la perfusion	1,9%		1,5%	2,2%		
Taux d'EI Imlifidase Myalgie	1,9%		1,5%	2,2%		
Scores d'utilité						
Utilité Dialyse (Yang 2019)	0,622	IC95% calculé à partir de l'étude	0,578	0,665	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type des études

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
Utilité greffon fonctionnel (Liem 2008)	0,810	IC95% calculé à partir de l'étude	0,720	0,900	Beta	
Utilité population générale (18 – 24)	0,948	IC95% de l'étude de Szende et al.2014	0,922	0,969	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type des études
Utilité population générale (25 – 34)	0,947		0,935	0,958		
Utilité population générale (35 – 44)	0,914		0,897	0,929		
Utilité population générale (45 – 54)	0,923		0,911	0,934		
Utilité population générale (55 – 64)	0,853		0,827	0,878		
Utilité population générale (65 – 74)	0,823		0,789	0,855		
Utilité population générale (75+)	0,744		0,687	0,797		
Désutilité EI Imlifidase	0,012199	IC95% calculé selon la moyenne et SE = 10% de la moyenne	0,009924	0,014702	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Paramètres de coûts						
Part des patients recevant 2 doses d'implifidase	6,5%	+/-10%	5,3%	7,8%	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Part des patients en hémodialyse	93,994%	IC95% calculé à partir du rapport	93,993%	93,995%	Beta	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type du rapport 2018 du REIN

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
		2018 du REIN				
Coût du traitement de substitution de la fonction rénale des patients dialysés /cycle	21 678 €	IC95% calculé selon la moyenne et SE = 10% de la moyenne	17 429 €	25 926 €	Gamma	Incertitude autour des coûts
Coût de transport des patients dialysés /cycle	7 210 €		5 797 €	8 623 €		
Coût des hospitalisations des patients dialysés /cycle	3 388 €		2 724 €	4 052 €		
Coût des consultations des patients dialysés /cycle	2 999 €		2 411 €	3 587 €		
Autres coûts des patients dialysés /cycle	3 918 €		3 150 €	4 686 €		
Coût de la greffe	48 717 €		39 168 €	58 265 €		
Coût de suivi de la greffe, 1er cycle	4 412 €		3 547 €	5 277 €		
Coût de suivi de la greffe, cycles suivants	300 €		241 €	359 €		
Coût des autres hospitalisations patients greffés, 1er cycle	7 341 €		5 903 €	8 780 €		
Coût des autres hospitalisations patients greffés, cycles suivants	1 597 €		1 284 €	1 909 €		
Coût de transport des patients greffés, 1er cycle	3 075 €		2 473 €	3 678 €		
Coût de transport des patients greffés, cycles suivants	370 €		298 €	443 €		
Coût des consultations des patients greffés, 1er cycle	1 396 €		1 122 €	1 669 €		
Coût des consultations des patients greffés, cycles suivants	517 €		416 €	619 €		

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes	
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres	Justification
Autres coûts des patients greffés, 1er cycle	12 198 €		9 807 €	14 589 €		
Autres coûts des patients greffés, cycles suivants	4 426 €		3 558 €	5 293 €		
Surcoût suivi patients greffés	0%	Hypothèse	0%	10%	Homogène	Incertitude autour de la prise en charge spécifique des patients de la population d'analyse traités par imlifidase
Coût EI Pneumonie	2 444 €	IC95% calculé selon la moyenne et SE = 10% de la moyenne	1 965 €	2 923 €	Gamma	Incertitude autour des coûts
Coût EI Sepsis	5 037 €		4 050 €	6 024 €		
Coût EI Infection abdominale	5 588 €		4 492 €	6 683 €		
Coût EI Infection cathéter	3 457 €		2 779 €	4 135 €		
Coût EI Infection parvovirus	2 447 €		1 967 €	2 926 €		
Coût EI Infection voies respiratoires hautes	3 442 €		2 768 €	4 117 €		
Coût EI Réaction à la perfusion	982 €		789 €	1 174 €		
Coût EI Myalgie	592 €		476 €	709 €		
Coût de fin de vie patient dialysé	11 827 €		9 509 €	14 145 €		
Coût de fin de vie patient greffé	15 372 €		12 359 €	18 385 €		

Source : Rapport technique de l'industriel (mars 2022)

Tableau 18. Synthèse des résultats des analyses de l'incertitude associée aux choix structurants et relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation

Intervention	Coût total	AVG	QALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Analyse de référence					
Dialyse	577 908 €	7,56	5,85	Dominé	Dominé
Imlifidase	569 831 €	8,33	7,25	Dominant	Dominant
Scénario 1 : Actualisation 0%					
Imlifidase	648 911 €	8,46	6,58	Dominé	Dominé
Dialyse	602 329 €	9,38	8,17	Dominant	Dominant
Scénario 2 : Actualisation 4%					
Dialyse	541 250 €	7,09	5,47	Référence	Référence
Imlifidase	553 208 €	7,80	6,77	17 005 €	9 228 €
Scénario 3a : Horizon temporel 20 ans					
Dialyse	763 902 €	9,90	7,51	Dominé	Dominé
Imlifidase	701 199 €	11,88	10,00	Dominant	Dominant
Scénario 3b : Horizon temporel vie entière					
Dialyse	812 688 €	10,50	7,92	Dominé	Dominé
Imlifidase	772 377 €	14,42	11,85	Dominant	Dominant
Scénario 4a : Horizon temporel 5,5 ans					
Dialyse	371 857 €	4,95	3,86	Référence	Référence
Imlifidase	466 366 €	5,22	4,64	356 204 €	120 915 €
Scénario 4b : Horizon temporel 7,5 ans					
Dialyse	464 717 €	6,13	4,77	Référence	Référence
Imlifidase	509 245 €	6,58	5,81	97 722 €	43 110 €
Scénario 5a : Âge moyen ; ratio H/F (56 ans ; 61%)					
Dialyse	491 641 €	6,43	4,53	Référence	Référence
Imlifidase	554 195 €	8,13	6,50	36 809 €	31 769 €
Scénario 5b : Âge moyen ; ratio H/F (50 ans ; 45,1%)					
Dialyse	566 889 €	7,41	5,51	Dominé	Dominé
Imlifidase	565 607 €	8,28	6,94	Dominant	Dominant
Scénario 6a : Survie greffon à 6 mois basée sur les résultats des patients de l'étude 06					
Dialyse	577 908 €	7,56	5,85	Référence	Référence
Imlifidase	589 836 €	8,29	7,17	16 326 €	9 010 €
Scénario 6b : Survie greffon à 6 mois basée sur les résultats des patients receveurs de greffon cadavérique de l'étude 06					
Dialyse	577 908 €	7,56	5,85	Référence	Référence

Intervention	Coût total	AVG	QALY	RDCR (€/AVG)	RDCR (€/QALY)
Imlifidase	599 489 €	8,27	7,14	30 457 €	16 743 €
Scénario 7a : Survie greffon basée sur les résultats des essais jusqu'à 3 ans puis sur les prédictions iBox					
Dialyse	577 908 €	7,56	5,85	Dominé	Dominé
Imlifidase	560 375 €	8,36	7,28	Dominant	Dominant
Scénario 7b : Survie greffon à 3 ans basée sur les résultats des patients de l'étude 06					
Dialyse	577 908 €	7,56	5,85	Dominé	Dominé
Imlifidase	559 005 €	8,35	7,28	Dominant	Dominant
Scénario 7c : Survie greffon à 3 ans basée sur les résultats des patients receveurs de greffon cadavérique de l'étude 06					
Dialyse	577 908 €	7,56	5,85	Dominé	Dominé
Imlifidase	569 674 €	8,33	7,24	Dominant	Dominant
Scénario 8 : Absence d'effet indésirable d'implifidase					
Dialyse	577 908 €	7,56	5,85	Dominé	Dominé
Imlifidase	569 343 €	8,33	7,26	Dominant	Dominant
Scénario 9 : Désutilité liée à l'état greffon fonctionnel basée sur l'étude de Sennfalt et al.					
Dialyse	577 908 €	7,56	5,85	Dominé	Dominé
Imlifidase	569 831 €	8,33	7,18	Dominant	Dominant
Scénario 10 : Posologie d'implifidase basée sur la distribution du poids des patients dans les essais cliniques					
Dialyse	577 908 €	7,56	5,85	Référence	Référence
Imlifidase	582 064 €	8,33	7,25	5 353 €	2 976 €
Scénario 11a : Baisse de [REDACTED] du coût d'acquisition d'IDEFIRIX					
Dialyse	577 908 €	7,56	5,85	Dominé	Dominé
Imlifidase	542 647 €	8,33	7,25	Dominant	Dominant
Scénario 11b : Hausse de [REDACTED] sur le coût d'acquisition d'implifidase					
Dialyse	577 908 €	7,56	5,85	Référence	Référence
Imlifidase	597 015 €	8,33	7,25	24 613 €	13 683 €
Scénario 12 : Coût d'acquisition d'IDEFIRIX basé sur le PFHT de l'accès précoce [REDACTED] € / 2 flacons)					
Dialyse	577 908 €	7,56	5,85	Référence	Référence
Imlifidase	640 736 €	8,33	7,25	80 933 €	44 993 €

Source : Rapport technique de l'industriel (mars 2022)

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	41
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	42

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le DATE) ;
- Rapport technique « Titre » (version DATE) ;

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

- Rapport technique « Titre » (version actualisée du DATE) ;

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

- Réponses aux questions techniques adressées le DATE.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Guide utilisateur du modèle Excel (version du DATE)
- Documents supports

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

À la suite du projet d'avis validé le 12 avril 2022 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 24 mai 2022.

CHOIX DE MODELISATION

Objectif et choix structurants

Pouvez-vous nous indiquer quelle part de la population d'AMM représente la population d'analyse (et préciser si celle-ci diffère de la population pour laquelle le remboursement est demandé) ?

Population simulée

Pouvez-vous développer un tableau comparatif synthétisant les principales caractéristiques des patients, et en particulier les valeurs des paramètres renseignés dans l'outil iBox, et la dose reçue lors de l'essai clinique pour les patients :

- de l'étude 06,
- des ■■■ patients sur lesquels repose l'estimation de la probabilité de survie du greffon au 1er cycle,
- des 25 patients sur lesquels repose le modèle prédictif,
- des patients français en attente d'un greffon,
- des patients français hyperimmunisés dont le TGI >85%.

Structure du modèle

Pouvez-vous mettre en regard les hypothèses simplificatrices de la modélisation avec l'histoire naturelle de la maladie et la prise en charge attendue de la population cible ? Pouvez-vous décrire dans le rapport technique comment sont calculées les probabilités de transition entre les différents états, dans la mesure où vous mentionnez d'une part un modèle de survie partitionnée à trois états (page 55 du rapport technique) puis un modèle de Markov « permettant la prise en compte de probabilités dépendantes du temps » (page 58 du rapport technique) ?

Gestion de la dimension temporelle

Pouvez-vous retenir en analyse de référence un horizon temporel de 10,5 ans (soit les 6 premiers mois et l'extrapolation sur la base de l'iBox) ?

Pouvez-vous ainsi présenter en scénario une analyse retenant un horizon temporel à 20 ans, et pouvez-vous également proposer des analyses en scénario supplémentaires retenant un horizon temporel plus court (par exemple, calé sur la durée médiane d'observation, ou sur les projections de l'outil iBox à 3, 5 et 7 ans) ?

Evènements intercurrents

Pouvez-vous :

- Nous transmettre la référence 32 « HANSA Data on file » qui sauf erreur de notre part, n'a pas été intégrée à la bibliographie.
- Préciser au sein de quelle population les fréquences de survenues des évènements indésirables graves (EIG) sont estimées ?

- Préciser les sources et la méthode d'estimation de la fréquence des EIG pris en compte dans la modélisation, d'une façon qui permette de faire le lien entre les données de chaque essai et les données du tableau 37 ?
- Préciser la part des EIG totaux pris en compte dans le modèle parmi l'ensemble des événements graves observés ?

INTEGRATION DES DONNÉES CLINIQUES

Pouvez-vous discuter la validité attendue de l'outil de prédiction du risque de perte des greffons dans la population de l'indication, qui était inéligible à la greffe en-dehors du traitement par imlifidase et, le cas échéant, simuler un scénario dans lequel l'efficacité du traitement serait moindre à moyen terme (survie moindre du greffon) ?

Pouvez-vous justifier le choix de populations différentes pour estimer les paramètres du premier cycle de modélisation (n=46) et ceux des cycles suivants (n=25), et discuter l'impact attendu de cet écart ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

Pouvez-vous détailler la méthode et les résultats des revues de la littérature réalisées pour identifier des sources pour l'estimation des utilités (pour la dialyse, la greffe et les EI) ?

Pouvez-vous mentionner les éventuelles autres études qui auraient retenues votre attention et le cas échéant, justifier le choix de l'étude de Yang et al. (2019) ?

Pouvez-vous discuter l'approche développée (ancrage des scores d'utilité associés aux états de santé à ceux de la population générale) pour estimer les scores d'utilité, et l'impact attendu sur les résultats du modèle de l'hétérogénéité des sources de données mobilisées dans l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé ?

Pouvez-vous justifier, dans le modèle d'efficience, feuillet « Utilities », cellule F62, la division par 2 de la désutilité moyenne ajustée par les taux de survenue des EIG ?

Il est attendu une présentation dans le rapport technique des scores d'utilité intégrés par âge et par état de santé.

Pouvez-vous discuter l'hypothèse implicitement formulée de décréments d'utilité constants avec l'âge, dans l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé greffon fonctionnel et dialyse ?

Pouvez-vous nous communiquer les données de qualité de vie mentionnées dans la dernière ligne de la page 35 du rapport technique (la qualité de vie évaluée par les questionnaires EQ-5D-5L et KDQOL-SF de l'étude 17-HMedIdS-14). Pouvez-vous indiquer pourquoi celles-ci ne sont pas utilisées dans la modélisation, à défaut, pouvez-vous effectuer une validation des données retenues en analyse de référence ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

Dans le tableau 54 du rapport technique synthétisant les hypothèses formulées et les éventuelles analyses de sensibilité associées, il est indiqué que 6,5 % des patients requièrent une seconde injection de l'imlifidase. Cependant, il n'est pas fait référence à cette seconde injection dans la section 5.7.1.1 relative à l'estimation des coûts d'administration d'imlifidase. Pouvez-vous clarifier la prise en compte de cette seconde dose ?

Concernant les coûts relatifs à la prise en charge des EIG :

- Pouvez-vous discuter la validité des coûts de séjours estimés à partir de l'étude nationale des coûts lorsque le taux de sondage est faible (cf. guide méthodologique) ? Le cas échéant, pouvez-vous estimer l'impact attendu sur les résultats d'une valorisation par les tarifs des séjours concernés ?
- Pouvez-vous présenter dans un tableau du rapport technique, les coûts de prise en charge des EI, pondérés par la fréquence de ces derniers ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Constitution de la population d'analyse	24
Figure 2 : Constitution de la population d'analyse	24
Figure 3. Structure du modèle	27
Figure 4 : Survie greffon dans l'analyse de référence	27
Figure 5 : Taux de mortalité en dialyse par âge, 2018	28

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	5
Tableau 2. Contexte administratif*	7
Tableau 3. Contexte clinique	8
Tableau 4 : Autres études et développements en cours dans l'indication d'intérêt.	8
Tableau 5 : Autres études et développements en cours dans d'autres indications.	8
Tableau 6. Comparaison des caractéristiques des différentes populations	25
Tableau 7 : Survie greffon dans l'analyse de référence – Source : Rapport technique de l'industriel (mars 2022)	27
Tableau 8 : Taux de mortalité des patients dialysés et de la population générale	28
Tableau 9. Evénements indésirables graves associés au traitement par imlifidase dans le modèle	28
Tableau 10. Valeurs d'utilité par âge en population générale française	29
Tableau 11. Décréments d'utilité associés aux événements indésirables	29
Tableau 12. Coût de préparation de la greffe de donneur décédé	30
Tableau 13. Coût de transplantation et du suivi	30
Tableau 14. Coût mensuel de prise en charge des patients dialysés	30
Tableau 15 : Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle	31
Tableau 16. Résultats détaillés pour les coûts actualisés dans l'analyse de référence	32
Tableau 17. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes	33
Tableau 18. Synthèse des résultats des analyses de l'incertitude associée aux choix structurants et relative aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation	38

Références bibliographiques

Agence de biomédecine. Registre français des traitements de suppléance de l'insuffisance rénale chronique. Rapport du Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie 2018 [Internet]. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/rapport_rein_2018_v2.pdf

Chevalier, J., de Pouvourville, G. Valuing EQ-5D using Time Trade-Off in France. *Eur J Health Econ* 14, 57–66 (2013).
Couillerot-Peyronnet A-L, Sambuc C, Sainsaulieu Y, Couchoud C, Bongiovanni-Delarozière I. A comprehensive approach to assess the costs of renal replacement therapy for end-stage renal disease in France: the importance of age, diabetes status, and clinical events. *Eur J Health Econ*. mai 2017;18(4):459-69.

Li B, Cairns JA, Draper H, Dudley C, Forsythe JL, Johnson RJ, et al. Estimating Health-State Utility Values in Kidney Transplant Recipients and Waiting-List Patients Using the EQ-5D-5L. *Value Health*. 2017 Jul-Aug;20(7):976-984
Liem YS, Bosch JL, Myriam Hunink MG. Preference-Based Quality of Life of Patients on Renal Replacement Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Value Health*. juill 2008;11(4):733-41.

Loupy A, Aubert O, Orandi BJ, Naesens M, Bouatou Y, Raynaud M, et al. Prediction system for risk of allograft loss in patients receiving kidney transplants: international derivation and validation study. *BMJ*. 17 sept 2019;l4923.

Sennfalt K, Magnusson M, Carlsson P. Comparison of Hemodialysis and Peritoneal Dialysis — a Cost–Utility Analysis. *Perit Dial Int J Int Soc Perit Dial*. janv 2002;22(1):39-47.

Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht (NL): Springer; 2014 [cité 4 nov 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>

Yang F, Wong CKH, Luo N, Piercy J, Moon R, Jackson J. Mapping the kidney disease quality of life 36-item short form survey (KDQOL-36) to the EQ-5D-3L and the EQ-5D-5L in patients undergoing dialysis. *Eur J Health Econ*. 2019;20(8):1195-206.

Abréviations et acronymes

AV	Année de vie
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
ENC	Echelle nationale des coûts
ABM	Agence de biomédecine
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
HAS	Haute Autorité de santé
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments

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

