



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

XENPOZYME (olipudase alfa)

Traitement enzymatique substitutif en première intention des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.

Validé par la CEESP le 28 février 2023

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. L'ensemble des réserves est repris dans le tableau de synthèse des réserves. Sur l'analyse d'impact budgétaire	7
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	10
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	33
4.1. Présentation de la méthodologie	33
4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience	33
4.1.2. Synthèse des études disponibles	33
4.1.3. Choix structurants	34
4.1.4. Modélisation	35
4.1.5. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	48
4.1.6. Mesure et valorisation des coûts	50
4.1.7. Validation	52
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	55
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	55
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	57
Table des annexes	65
Table des illustrations et des tableaux	76
Références bibliographiques	79
Abréviations et acronymes	80

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 – janvier 2023 – 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 Sanofi, soutient une demande de première inscription de XENPOZYME (olipudase alfa) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne l'utilisation de l'olipudase alfa comme traitement enzymatique substitutif en première intention des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 24/06/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à 90 patients au total.

Le montant de l'indemnité maximale en ATU publiée sur le site du CEPS au 22/08/2022 était de 2 700€ HT pour une dose de 20mg de poudre pour solution à diluer pour perfusion.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans la stratégie thérapeutique ;
- un RDCR estimé à 1 942 763 €/QALY dans la population de patients adultes et à 1 660 081 €/QALY dans la population de patients pédiatriques versus les soins standards au prix de [REDACTED] € retenu dans la modélisation – [invalidé par la CEESP].

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

L'industriel ne revendique pas d'impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles ou les conditions de prise en charge des malades.

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

L'industriel mentionne qu'aucune étude clinique susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication ou à une inscription dans une autre indication dans les prochaines années n'est en cours.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association espagnole des patients atteints d'ASMD (*Asociación de Pacientes ASMD España*) et la contribution de l'association française Vaincre les maladies lysosomales (VML) ont été transmises à la HAS.

La contribution de l'association espagnole des patients atteints d'ASMD met en avant :

- L'impact important de la maladie sur la qualité de vie des patients aussi bien sur le plan physique que psychologique, en termes de réalisation des tâches de la vie quotidienne, d'accès à l'éducation, de maintien dans l'emploi, ou encore d'interactions sociales ;
- La grande variabilité des atteintes de l'ASMD selon les patients : atteintes respiratoires (pouvant nécessiter de l'oxygénothérapie) limitant fortement les activités quotidiennes (impossibilité de faire du sport, difficulté à monter les escaliers etc.), fatigue chronique, douleurs musculaires, saignements, hausse du cholestérol et des risques cardiovasculaires, vomissements, troubles du sommeil, pertes d'appétit, diarrhées etc. ;
- L'impact important sur les aidants, notamment dans le cas des patients pédiatriques puisque l'un des parents est souvent obligé d'arrêter de travailler ce qui engendre une baisse des revenus du foyer, et a un impact psychologique fort ;
- L'amélioration considérable de la qualité de vie constatée par les patients inclus dans l'essai clinique de l'olipudase alfa. Les patients inclus peuvent désormais effectuer les tâches de la vie quotidienne comme des marches longues, porter un sac, monter les escaliers etc. La taille des organes touchés par la maladie a considérablement diminué, voire est revenue à la normale pour certains patients et les visites à l'hôpital pour complications ont également diminué. Le seul point négatif souligné est lié à l'administration intraveineuse qui se fait en plusieurs heures à l'hôpital, chaque semaine ;

La contribution de l'association française Vaincre les maladies lysosomales met en avant :

- L'hétérogénéité de la maladie, avec une variabilité de l'âge au diagnostic, des atteintes cliniques et de la sévérité de ces atteintes ainsi que de la progression de la maladie d'un patient à l'autre ;
- La diversité des atteintes qui impactent fortement la qualité de vie des patients : organomégalie, infections pouvant nécessiter une hospitalisation, difficultés respiratoires pouvant nécessiter une oxygénothérapie, une fatigue extrême et des douleurs importantes, un retard de croissance et de poids chez les enfants, des vomissements, des troubles cardiaques, des troubles intestinaux importants mais aussi des impacts sur le plan psychologique avec la dégradation de la qualité de vie affectant fortement la vie sociale et affective des patients ;
- Les impacts sur les aidants variables selon le stade du diagnostic et l'âge du patient, avec une atteinte forte sur le conjoint ou les parents d'enfant malade ;
- L'efficacité du traitement sur les douleurs abdominales, la taille de la rate et du foie qui se normalise, la réduction de la fatigue et des malaises, l'amélioration de la fonction respiratoire avec l'arrêt de l'oxygénation permettant une reprise du sport, l'amélioration voire la normalisation de la croissance et du poids chez les enfants et adolescents et l'impact sur la vie sociale avec un ressenti très positif des patients malgré la contrainte induite par l'administration du produit.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans les populations analysées n'est pas conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS en vigueur, et soulève 2 réserves majeures qui invalident l'ensemble des résultats soumis à la CEESP chez l'adulte et l'enfant (cf. tableau de synthèse des réserves).

La première réserve majeure porte sur la méthode d'estimation des probabilités de transition à partir d'une comparaison naïve, entre les données cliniques agrégées évaluant l'olipudase alfa et l'étude historique SPHINGO-100 qui conduit à une estimation non robuste de l'efficacité d'olipudase alfa, amplifiant l'incertitude associée aux résultats du modèle économique.

Chez l'adulte, le recours à une comparaison naïve en analyse de référence n'est pas justifié, compte tenu du peu d'éléments documentant et discutant ce choix. Il n'est pas possible de savoir si d'autres approches plus robustes auraient pu être envisagées. De plus l'exploration complète de l'incertitude entourant les résultats de l'analyse en scénario utilisant uniquement les données comparatives d'ASCEND n'a pas été fournie.

Chez l'enfant, l'industriel a réalisé deux méthodes de comparaisons indirectes par ajustement et par scores de propensions (méthode de pondération par l'inverse de la probabilité de traitement). Les résultats de la comparaison naïve ont été toutefois privilégiés, car aucune des deux approches ne permettait d'informer les probabilités de transition entre les 9 états de santé du modèle, du fait de la réduction importante de la taille de l'échantillon. Cela souligne les fortes différences de caractéristiques des patients à l'inclusion au sein des études et renforce la nécessité d'un ajustement statistique pour estimer de façon robuste l'effet de l'olipudase alfa, notamment sur la DLco. En effet, les résultats de la comparaison indirecte ont montré que l'effet sur ce critère était statistiquement non significatif, ce qui questionne la recevabilité d'appliquer un effet sur la DLco dans la modélisation finalement retenue. Cela n'a pas été discuté par l'industriel.

La seconde réserve majeure porte sur la méthodologie utilisée pour mesurer et valoriser les états de santé en termes de score d'utilité à partir d'une étude de vignettes en analyse de référence conduisant à une forte incertitude autour de l'estimation des scores d'utilité relatifs à l'utilisation de l'olipudase alfa et donc des résultats en QALY.

L'industriel justifie le recours à l'étude des vignettes par rapport aux questionnaires de qualité de vie génériques recommandés (EQ-5D ou SF-36) et administrés dans l'essai ASCEND et ASCEND-Peds par les limites de ces questionnaires génériques, jugés non adaptés pour mesurer les atteintes chroniques liées à l'ASMD, mais également par l'intérêt méthodologique que présente l'étude de vignettes dans les pathologies rares permettant d'estimer et de valoriser les scores d'utilité sur un nombre important de participants.

Toutefois, l'étude de vignettes développée présente plusieurs limites, dont certaines sont inhérentes à ce type d'étude. En effet, l'appropriation de la pathologie de l'ASMD et de ses atteintes biologiques (sur le volume de la rate et la DLco) et l'estimation de l'impact de cette maladie sur la qualité de vie, peuvent s'avérer complexes chez des participants de la population générale n'ayant pas expérimenté l'état de santé évalué. Cette limite est d'autant plus importante pour l'estimation de la qualité de vie pédiatrique par des participants adultes. De plus, la transposabilité d'une valorisation de la qualité de vie auprès d'un échantillon représentatif de la population générale anglaise à la population française demeure incertaine. Enfin, l'absence de méthodologie standardisée pour la réalisation des vignettes est susceptible d'engendrer un biais dans les réponses des participants.

L'impact de l'utilisation des scores d'utilité issus de l'étude de vignettes est important, comme le montrent les résultats de l'analyse de sensibilité en scénario testant l'application d'un modèle mixte à mesures répétées à partir des données de qualité de vie mesurées par l'EQ-5D dans l'essai ASCEND et appliquées aux deux populations (RDCR +45,64% chez l'adulte, RDCR +65,10% chez l'enfant).

Dans le contexte de cette pathologie rare avec peu d'observations dans les essais, il n'est pas à exclure que le développement d'un modèle simplifié (i.e. avec le regroupement des états de santé les plus pertinents cliniquement) aurait pu permettre de palier certaines limites liées à l'estimation des probabilités de transition, et des scores d'utilité.

Il est important de noter que l'observance au traitement, le poids des patients ainsi que les pratiques de prescription, notamment la possibilité d'utilisation des reliquats sont des variables qui affectent le plus l'efficacité d'olipudase alfa. Pour les patients traités à l'hôpital, la possible mise à disposition d'un conditionnement en flacon de 4mg pourrait permettre de minimiser les pertes de reliquats à l'avenir.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

En raison des deux réserves méthodologiques majeures portant sur la méthodologie non conforme adoptée pour estimer les probabilités de transition et les scores d'utilité appliqués dans la modélisation, l'analyse de référence proposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficacité de l'olipudase alfa dans la population concernée par la demande de remboursement.

1.1.3. L'ensemble des réserves est repris dans le tableau de synthèse des réserves. 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 2e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros HT, 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.

Le CA, toutes indications confondues, a été évalué par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC en deuxième année de commercialisation de l'olipudase alfa, considérant une population cible de 90 patients. Toutefois, la Commission de Transparence (CT) a estimé la population cible à 100 patients, ce qui aurait probablement rendu le produit éligible à une évaluation de l'impact budgétaire.

Une analyse d'impact budgétaire aurait été utile pour documenter l'impact financier attendu pour l'Assurance Maladie de l'introduction d'olipudase alfa sur le marché.

1.1.4. Conclusion de la commission

Compte tenu de ce qui précède, la Commission évaluation économique et de santé publique conclut que l'efficacité du produit n'est pas démontrée en raison des deux réserves méthodologiques majeures qui invalident les résultats de l'évaluation économique dans les deux populations. D'une part l'estimation des probabilités de transition fondée sur une comparaison naïve ne permet pas d'estimer de manière robuste l'efficacité entre l'olipudase alfa et les soins standards. D'autre part l'estimation et la valorisation des scores d'utilité à partir d'une étude de vignettes qui présente de potentiels biais est à l'origine d'une forte incertitude sur les résultats en QALY, et ce d'autant plus que l'estimation de la qualité de vie des patients atteints d'ASMD est un élément central.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données comparatives documentant l'efficacité à long terme et la qualité de vie des patients traités par olipudase alfa.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience (valables pour les deux populations sauf si précisé)

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Incertitude générée par l'extrapolation des données sur un horizon temporel vie entière au regard de la qualité des données disponibles.	-		
Modélisation			
La réalisation d'une comparaison naïve, entre les données cliniques agrégées évaluant l'olipudase alfa et l'étude historique SPHINGO-100, conduit à une estimation non robuste de l'efficacité d'olipudase alfa qui amplifie l'incertitude associée aux résultats du modèle économique et qui n'est pas conforme au guide méthodologique en vigueur pour l'évaluation économique à la HAS.			++
Sources de données des complications :			
Manque de discussion sur la comparabilité des sources utilisées pour intégrer les complications dans le modèle et absence de discussion sur la plausibilité clinique d'intégrer un risque identique de survenue des complications dans les deux populations.	-		
Estimation des probabilités de survenue des complications :			
Application d'un effet traitement sur la réduction des complications hépatiques, fondé sur l'étude ASCEND et son extension, et maintenu au-delà des données cliniques disponibles non acceptable dans le contexte de comparaison naïve des données d'efficacité. L'absence d'intégration de cet effet traitement a été testée en analyse en scénario et l'impact est faible.	-		
Incertitude entourant l'estimation du taux d'observance chez l'adulte en phase d'entretien, et ce d'autant plus que les données d'efficacité appliquées correspondent à une meilleure observance. L'impact de l'observance sur le RDCR est certes modéré en variation relative du RDCR mais conséquent en termes de différentiel absolu.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
La méthodologie utilisée pour mesurer et valoriser les états de santé en termes de score d'utilité à partir d'une étude de vignettes présente de nombreuses limites contribuant à créer une forte incertitude sur les résultats en QALY et n'est pas conforme au guide méthodologique en vigueur pour l'évaluation économique à la HAS.			++

Libellé de la réserve	-	+	++
En l'absence de donnée de désutilités spécifiques aux complications d'intérêt et associées à l'olipudase alfa dans l'ASMD, la transposabilité à la population simulée des sources mobilisées dans d'autres pathologiques demeure incertaine. L'impact des désutilités sur le RDCR est faible.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Population pédiatrique uniquement : l'estimation des coûts d'acquisition d'olipudase alfa chez l'enfant soulève des incertitudes liées à la représentativité du poids moyen à l'entrée de la cohorte de 23,32 kg en pratique courante et l'évolution du poids des patients traités par l'olipudase alfa dans le temps. L'impact est toutefois limité au 8 premières années de simulation.	-		
Résultats et analyses de sensibilité			
L'absence de communication de l'équation reliant le RDCR au prix de l'olipudase alfa n'est pas conforme au guide méthodologique en vigueur pour l'évaluation économique à la HAS.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	XENPOZYME (olipudase alfa) 20 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion, administration par perfusion intraveineuse.
Laboratoire	Sanofi Aventis France
Domaine thérapeutique	Maladie rare – déficit enzymatique
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 24 juin 2022 XENPOZYME (olipudase alfa) est indiqué en tant que traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.
Indication demandée au remboursement	Traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	II dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Médicament disposant d'un statut orphelin depuis le 19/09/2001 pour le « Traitement de la maladie de Niemann-Pick de type B » avec une mise à jour le 05/12/2016 pour le « Traitement de la Maladie de Niemann-Pick de type A, B et C » en précisant toutefois que le sous-type C de la maladie de Niemann-Pick était différent des sous-types A et B et ne pouvait en conséquence être traité par l'olipudase alfa.
Accès dérogatoire	ATU nominative depuis avril 2020 devenue autorisation d'accès compassionnel en juillet 2021 (31 patients traités dont 25 adultes et 6 enfants). Accès précoce pré-AMM depuis le 23/05/2022 (32 patients traités dont 25 adultes et 7 enfants au moment du dépôt du dossier économique). Indication : traitement enzymatique substitutif à long terme des manifestations non-neurologiques du déficit en sphingomyélinase acide (ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.
Indemnité maximale d'ATU	Coût pour une dose de 20 mg : 2 700 € TTC
Population cible	Population cible : 90 patients au maximum en France
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne/patient pour la population adulte : – [REDACTED] € la 1 ^{ère} année de traitement ; – [REDACTED] € les années suivantes. Dépense moyenne/patient pour la population pédiatrique : – [REDACTED] € la 1 ^{ère} année de traitement ; – les années suivantes la dépense moyenne/patient dépend du poids des enfants.
Montant annuel remboursable	Montant annuel remboursable, toutes indications confondues : [REDACTED] d'euros TTC par an (à 2 ans de commercialisation)

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 du Xenpzyme est l'enzyme olipudase alfa. L'olipudase alfa est une forme recombinante humaine de l'enzyme lysosomale endogène, la sphingomyélinase acide, responsable de l'activité enzymatique et du ciblage lysosomal de la protéine native et catalyse l'hydrolyse de la sphingomyélinase. C'est un traitement enzymatique substitutif qui apporte de manière exogène la sphingomyélinase acide afin de remplacer l'enzyme manquante ou défectueuse, permettant ainsi de cataboliser les dépôts de sphingomyéline et empêchant son accumulation progressive avec des lésions organiques graves et potentiellement mortelles. Ce traitement permet de réduire les manifestations cliniques multisystémiques associées à la maladie, notamment en améliorant la fonction pulmonaire, la fonction et le volume du foie, le volume de la rate et la fonction hématologique et métabolique ainsi que la croissance des enfants.
Pathologie concernée	Déficit en sphingomyélinase acide (Acid Sphingomyelinase Deficiency, ASMD) de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge standard actuelle est multidisciplinaire et repose sur des traitements à visée symptomatique en fonction des manifestations cliniques (spléniques, pulmonaires, hépatiques...).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitement de première intention.

Tableau 4. Essais cliniques en cours

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

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

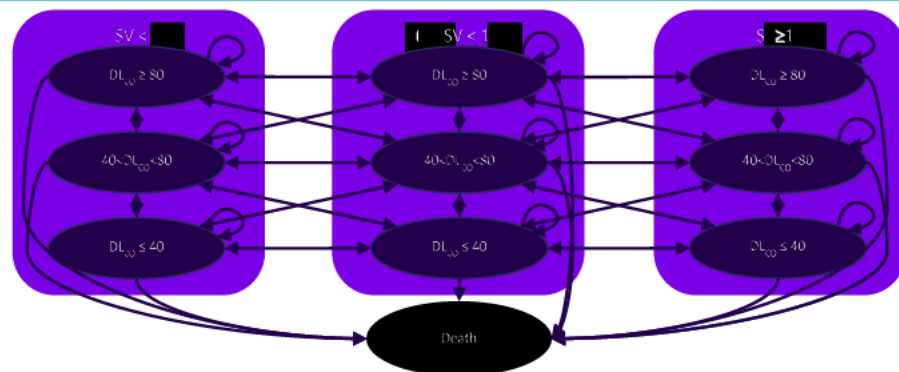
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Évaluer l'efficience de l'olipudase alfa par rapport aux soins standards dans le traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques de l'ASMD de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes Deux modèles Excel ont été développés, un pour chacune des populations évaluées (adulte et pédiatrique).	L'objectif de l'évaluation économique est superposable avec l'AMM obtenue et la demande de remboursement pour laquelle l'industriel revendique une ASMR de niveau II.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme.	Aucune
Perspective : système de santé	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : vie entière qui consiste en des durées de simulation de : - Population adulte : 60 ans dans le bras olipudase alfa et 59 ans dans le bras soins standards ; - Population pédiatrique : 84 ans dans le bras olipudase alfa et 82 ans dans le bras soins standards. Analyses de sensibilité : - Population adulte : 20 ans (RDCR +38,62%), 30 ans (RDCR +16,23%) ; - Population pédiatrique : 50 ans (RDCR +9,17%), 60 ans (RDCR +2,95%).	L'industriel justifie le choix d'un horizon temporel vie entière en se fondant sur les arguments suivants : - la pathologie a un impact sur le pronostic vital et la qualité de vie des patients à long terme ; - les décès observés dans l'étude SPHINGO-100 sont survenus entre 2 et 32 ans pour le type A/B et entre 0,6 et 72 ans pour le type B et correspondraient aux cas les plus sévères. Dans l'étude française ASSUR, l'âge médian au décès est de 57 ans [min : 3 ; max : 74] chez les patients atteints du type B ; - le mécanisme d'action de l'olipudase alfa ayant pour objectif de rétablir dans la durée la dégradation de la sphingomyéline, comme observé dans les essais cliniques et pour d'autres traitements enzymatiques substitutifs indiqués dans des maladies de surcharge lysosomale ; - la faible incertitude entourant l'horizon vie entière en raison du nombre réduit de patients toujours en vie les 10 dernières années de simulation. L'horizon temporel est cohérent avec le caractère chronique de la maladie, mais long au regard :	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	– de l'absence de données comparatives pour la population pédiatrique dans l'étude ASCEND-Peds et pour la population adulte au-delà de 1 an dans l'étude ASCEND ; – des incertitudes générées par l'extrapolation des données d'efficacité et de qualité de vie à long terme. Les analyses en scénario menées sur des horizons temporels plus courts permettent d'explorer l'impact de ce choix.	Mineure
Actualisation : 2,5% jusqu'à 30 ans et 1,5% au-delà <i>Analyses de sensibilité : 0% jusqu'à 30 ans (RDCR -7,79% chez l'adulte et -7,40% chez l'enfant), 4,5% jusqu'à 30 ans (RDCR +14,18% chez l'adulte et +19,76% chez l'enfant)</i>	Conforme.	Aucune
Population d'analyse : patients atteints d'ASMD de type B et A/B inclus dans les sources de données cliniques mobilisées dans la modélisation (cf. section modélisation). Sous-population d'analyse : population adulte et population pédiatrique. Les deux formes d'ASMD (type B et type A/B) partagent une physiopathologie commune mais se distinguent par la présence de manifestations neurologiques chez le type A/B avec un âge au diagnostic plus précoce et un pronostic plus défavorable par rapport au type B, tel que le corrobore la littérature (Cassiman et al.2016). L'efficacité de l'olipudase alfa n'ayant pas été analysée selon le sous-type dans les essais (identification rétrospective) et la prise en charge étant similaire, aucune analyse par sous-type n'a été présentée.	Conforme avec l'objectif et les données d'efficacité disponibles dans les essais cliniques évaluant l'olipudase alfa. L'absence d'analyse par sous-type B et A/B est acceptable. Cette analyse exploratoire aurait été par ailleurs peu informative car reposant sur un nombre encore plus réduit de patients, en particulier pour le sous-type A/B.	Aucune
Options comparées – Intervention évaluée : olipudase alfa (en complément des soins standards) ; – Comparateurs : soins standards. Le suivi de routine des patients comprend : – Des consultations médicales, en lien avec les différentes atteintes de l'ASMD : pneumologue, hépatologue, métabolicien(ne), généraliste, infirmier(e), kinésithérapeute ; – Des examens biologiques : bilans hépatique, lipidique, hormonal, phospho-calcique, hémogramme et autres tests sanguins spécifiques ; – Des actes médico-techniques : test de la fonction pulmonaire et cardiovasculaire, doppler hépatique, IRM abdominal, tomodensitométrie thoracique ; – Des traitements chroniques en prévention des complications de la maladie.	Acceptable. En l'absence d'alternative thérapeutique disponible, la prise en charge standard de l'ASMD est uniquement symptomatique.	Aucune

Modélisation

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Population simulée : patients atteints d'ASMD de type A/B et B inclus dans les sources de données cliniques mobilisées dans la modélisation. Pour tenir compte du maximum d'information disponible, toutes les données cliniques disponibles, incluant les données d'histoire naturelle issues de l'étude SPHINGO-100, ont été agrégées. – Population adulte : • Essai pivot de phase II/III ASCEND et sa phase d'extension ; • Essai phase Ib DFI13142 poursuivi par l'étude de long terme LTS13632 ; • Étude prospective et multicentrique SPHINGO-100. – Population pédiatrique : • Essai pivot de phase I/II ASCEND-Peds poursuivi par l'étude de long terme LTS13632 ; • Étude prospective et multicentrique SPHINGO-100. Les caractéristiques démographiques intégrées dans le modèle sont les suivantes : – Age moyen à l'inclusion : 33,87 ans chez l'adulte et 10,89 ans chez l'enfant ; – Poids moyen : 64,27 kg chez l'adulte et 23,32 kg chez l'enfant (z-score appliqué). Le détail des caractéristiques des patients par source est disponible en complément (cf. Tableau 7, Tableau 8, Tableau 9 et Tableau 10). Analyse de la représentativité : les caractéristiques des patients français inclus dans l'accès précoce et dans l'étude SPHINGO-100 ont été comparées aux caractéristiques de la population simulée. L'accès précoce a inclus 25 adultes et 8 enfants traités par olipudase alfa au 31/07/2022. Le détail est présenté dans le complément C (cf. Tableau 10 et Tableau 12).	Malgré le faible nombre de patients permettant d'évaluer la transposabilité de la population simulée et la forte variabilité interindividuelle, les caractéristiques de la population simulée semblent transposables à celles de la population française dans l'indication visée en termes d'âge moyen au diagnostic, de poids moyen (lié à l'âge moyen des patients) et de pourcentage de DLco moyenne à l'inclusion. La différence d'unité de mesure pour le volume moyen de la rate et du foie entre les données d'accès précoce et les essais cliniques ne permettent pas d'assurer la représentativité de la population simulée à la population française attendue en pratique courante sur ces deux paramètres biologiques d'intérêt dans l'ASMD. Chez l'adulte, la population simulée présente un âge moyen à l'inclusion inférieure à celui des patients de l'accès précoce (34 ans et 48 ans respectivement) mais similaire à celui des patients français inclus dans l'étude SPHINGO-100 (34 ans, estimé chez 4 patients). À l'inverse, la population simulée pédiatrique est plus âgée que les patients de l'accès précoce (11 ans et 6 ans respectivement), mais plus jeune que les enfants français inclus dans l'étude SPHINGO-100 (13 ans estimé chez 3 patients). L'impact des différences d'âge à l'inclusion sur l'efficacité de l'olipudase alfa est inconnu. À noter que pour la population pédiatrique, la transposabilité entre le poids moyen appliqué à l'entrée du modèle de 23,32 qui a été estimé par le z-score et celui de l'accès précoce ou de la population issue des données agrégées (30,69 kg pour des enfants âgés en moyenne de 11 ans) n'a pas été discutée (cf. section coûts).	Aucune
Modèle : Markov à 9 états de santé. États du modèle : – Trois niveaux de gravité de la splénomégalie mesurée par le volume de la rate (SV) : <6 multiples de la normale (MN ; splénomégalie légère), 6-15 MN (splénomégalie modérée) et ≥15 MN (splénomégalie sévère) ; – Trois niveaux de gravité de l'altération de la fonction pulmonaire mesurée par le pourcentage de la valeur prédite de la Dlco : ≥80% (atteinte légère), 40-80% (atteinte modérée) et <40% (atteinte sévère). – L'état décès (absorbant).	L'industriel justifie l'utilisation d'un modèle de Markov par le caractère chronique et évolutif de la pathologie et l'absence de données de mortalité robustes recueillies dans les essais du fait de l'espérance de vie relativement longue des patients. Deux patients ne satisfont pas l'hypothèse de transition du pire état vers le meilleur état via un état intermédiaire. Cependant, dans le premier cas il s'agissait d'un passage transitoire car le patient est revenu à son état initial et dans le second cas la transition a été observée sur un intervalle de 477 semaines laissant supposer un probable passage par l'état intermédiaire si des mesures étaient disponibles.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel



Les patients entrent dans le modèle en fonction de leur volume de rate et de Dlco observés à l'inclusion dans les études mobilisées. À chaque cycle, les patients peuvent :

- Rester dans le même état de santé ;
- Évoluer en termes de volume de rate, tout en maintenant leur niveau de Dlco ;
- Évoluer en termes de niveau de Dlco, tout en maintenant leur volume de rate ;
- Évoluer en termes de volume de rate et de niveau de Dlco ;
- Décéder de leur maladie ou pour une autre raison.

Au cours de chaque cycle, des complications liées à la maladie peuvent survenir (cf. partie sur les événements intercurrents).

- **Les hypothèses simplificatrices suivantes ont été considérées :** les transitions entre les états volume de la rate et niveau de Dlco ont été supposées indépendantes, sur la base des résultats de l'étude de Mc Govern et al. (2008) montrant une corrélation non significative entre ces 2 critères ;
- La transition d'un état de santé à un autre (de l'état $SV < 6MN$ à $SV \geq 15N$ ou de l'état $DLco \leq 40\%$ à $DLco \geq 80\%$) sans le passage par l'état intermédiaire n'était pas autorisé au regard des données observées dans les essais ;
- La transition vers l'état suivant dépendait uniquement de l'état actuel (absence de mémoire du Markov) ;

Événements intercurrents

Événements indésirables (EI) : fréquences de survenue des EI légers et modérés potentiellement liés aux traitements observés dans les essais pivot ASCEND et ASCEND-Peds et application du coût de prise en charge associé au 1^{er} cycle du modèle.

Analyse critique SEM

Ainsi, la structure du modèle et les hypothèses retenues sont acceptables bien que le nombre important d'états de santé soulève des limites quant à leur alimentation, dans un contexte de maladie rare avec très peu de données notamment pour les scores d'utilités recueillis avec le questionnaire EQ-5D dans les essais.

La pertinence d'une démultiplication des états, en particulier pour la DLco, qui ne peut être recueillie chez les jeunes enfants âgés de moins de 6 ans n'a pas été discutée.

Réserve

Événements indésirables : hétérogénéité entre les sources de données mobilisées pour l'efficacité et la tolérance non justifiée, et absence de documentation des EI liés aux traitements observés dans l'étude LTS13632.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Dans le cadre de l'essai mono-bras d'ASCEND-Peds, l'hypothèse conservatrice qu'aucun EI ne survient dans le bras soins standards est formulée chez l'enfant. Observance : les taux d'observance qui proviennent sur la 1^{ère} année pour les adultes et les enfants respectivement de l'essai ASCEND et ASCEND-Peds. Pour les années suivantes, ils proviennent de l'étude ASCEND et de sa phase d'extension pour les adultes et de l'étude de long terme pour les enfants. Hypothèse faite que l'ensemble des patients continuent leur traitement même après un arrêt temporaire. Complications : respiratoires, hépatiques, spléniques, cardiovasculaires et hémorragiques. Elles affectent à la fois les coûts et la qualité de vie des patients sous forme de désutilité. Les taux annuels de survenue des complications proviennent de l'étude épidémiologique multicentrique rétrospective SPHINGO-302 dont l'objectif était d'informer sur la base des dossiers médicaux de 100 patients américains atteints d'ASMD, la morbidité et les consommations de soins dans cette pathologie sur une période de 25 ans. Les risques relatifs appliqués proviennent de l'étude ASCEND pour les complications hépatiques selon le traitement reçu, et de l'étude SPHINGO-100 pour les complications respiratoires et hémorragiques en fonction de l'état de santé du patient.	L'impact sur les résultats est inconnu mais attendu faible en raison de la part marginale des coûts liés aux EI sur le coût total et de l'approche conservatrice de modélisation des EI. Aucun EI sévère en lien avec le traitement n'a été observé dans l'essai clinique ASCEND, et un EI sévère lié au traitement par olipudase alfa a été constaté dans l'essai ASCEND-Peds (réaction anaphylactique au cours de la perfusion, dont la résolution a été observée dans l'heure). Ainsi, l'exclusion des EI sévères est acceptable au vu des données cliniques et de l'impact marginal attendu de ce choix sur les résultats chez les enfants. Dans le cadre d'une pathologie chronique, l'absence de prise en compte d'une probabilité d'occurrence au cours du temps appliquée à chaque cycle du modèle pose question. L'hypothèse de survenue des EI majoritairement au moment de l'initiation du traitement n'est pas documentée. Toutefois, cette hypothèse simplificatrice a été testée via une analyse en scénario modélisant l'ensemble des EI à chaque cycle du modèle, et l'impact sur les résultats est marginal (0,01% chez les adultes et 0,04% chez les enfants). Observance : chez l'adulte l'exclusion de l'étude de long terme pour informer le taux d'observance en maintenance introduit un biais associé au lien entre l'estimation des coûts d'acquisition et de l'efficacité. Ceci génère une baisse du coût d'acquisition sans que l'efficacité ne soit impactée. L'impact de l'observance sur le RDCR est certes modéré en variation relative du RDCR mais conséquent en termes de différentiel absolu (différentiel de 216 000 euros/QALY chez l'adulte). (cf. méthode d'estimation des événements intercurrents). Complications : l'utilisation de sources multiples pour informer les complications et le manque de discussion sur la comparabilité des populations incluses dans ces différentes sources, ne permettent pas d'en assurer la transposabilité, notamment vis-à-vis de l'étude SPHINGO-302 basée sur une population de 100 patients américains. De plus, la plausibilité clinique d'intégrer un risque identique de survenue des complications dans les deux populations n'est pas discutée.	Mineure
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : jusqu'à extinction de la cohorte (cf supra).	La durée de simulation est conforme au choix de l'horizon temporel. Le manque de données épidémiologiques françaises limite la possibilité de	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Durée de cycles : 6 mois la première année, et 1 an les années suivantes. Une correction de demi-cycle a été appliquée. Hypothèses d'extrapolation (communes aux deux populations) : – Pour l'olipudase alfa : l'effet traitement s'applique jusqu'à 5 ans et est considéré comme constant dans le temps au sein des matrices de transitions (0 à 6 mois, 6 à 12 mois et 1 à 5 ans) estimées à partir des données cliniques agrégées. Au-delà de 5 ans, l'effet observé entre 1 an et 5 ans est appliqué sur toute la durée de simulation restante de façon constante. Cette hypothèse est justifiée par l'industriel par le mécanisme d'action d'olipudase alfa et les données cliniques disponibles. – Pour les soins standards : application de la matrice de transition estimée après 1 an aux années ultérieures et cela sur toute la durée de simulation restante, ce qui signifie qu'il n'y a pas d'amélioration possible de l'état de santé des patients, en cohérence avec les données disponibles sur l'histoire naturelle de la pathologie ; – Les scores d'utilité sont invariants sur tout l'horizon temporel. <i>Analyses de sensibilité : stabilisation de l'effet traitement par olipudase alfa dès l'année 5 (RDCR + 2,20% chez l'adulte et -0,16% chez l'enfant), utilité décroissante avec l'âge (RDCR +15,07% chez l'enfant et +10,78% chez l'enfant)</i>	fonder le choix de la durée de simulation sur un argument d'espérance de vie attendue. La durée des cycles est justifiée au regard du caractère chronique de la pathologie et de la fréquence des événements observés au cours du temps. En l'absence de données de long terme, l'hypothèse d'un effet de traitement maintenu entre 5 ans et la fin de la simulation, induisant que l'état de santé des patients traités par olipudase alfa ne peut pas évoluer dans le temps (i.e se dégrader ou se stabiliser) sous un rythme différent que celui observé dans les études d'extension et de long terme entre 1 an et 5 ans, génère de l'incertitude. Toutefois celle-ci a été en partie explorée au travers d'une analyse de sensibilité en scénario testant une stabilisation de l'effet traitement après 5 ans, faisant varier marginalement le RDCR dans la population adulte (+2,20%) et pédiatrique (-0,16%). En analyse de référence, aucun décretement d'utilité lié à l'âge n'est appliqué afin de ne pas introduire d'incertitude supplémentaire, ce qui semble acceptable. Toutefois, l'industriel ne discute pas l'origine de cette incertitude. L'impact de ce choix a été testé dans une analyse de sensibilité en scénario.	
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Sources de données : afin de tenir compte du maximum d'information, toutes les données cliniques et d'histoire naturelle de la maladie disponibles ont été agrégées (pool des données) pour estimer les matrices de transition.	Source de données : les résultats d'efficacité de l'étude de phase 1b chez l'adulte, de l'essai ASCEND-Peds et de l'étude d'extension sont exploratoires. En raison des différences de designs et de définition des critères d'efficacité entre les sources (i.e inclusion sur la Dico différente entre ASCEND et la phase 1b ou SPHINGO-100), l'agrégation des données sans traitement statistique est susceptible de générer des biais chez l'adulte. L'hétérogénéité des populations a été discutée par l'industriel, en comparant, pour chaque traitement séparément, les caractéristiques des patients dans chacune des sources de données. Dans cette situation, et pour tenir compte d'un maximum d'information, l'agrégation des données est recevable. Il faut noter, qu'en dépit de l'agrégation, l'estimation des probabilités de transition se fonde sur des données très limitées (moins de 5 patients après 4 ans). Méthode d'estimation des probabilités de transitions :	

Évaluation déposée par l'industriel

Population adulte		
	Olipudase alfa	Soins standards
Année 1	ASCEND (n=18) ASCEND extension – cross over (n=18) Phase Ib (5 patients)	ASCEND (n=18) SPHINGO-100 (n=29 patients)
2 à 5 ans	ASCEND Extension (n=35) LTS13632 (5 patients)	SPHINGO-100 (n=29 patients)

Population pédiatrique		
	Olipudase alfa	Soins standards
Année 1	ASCEND – PEDS (n=20)	SPHINGO-100 (n= 30 patients)
2 à 5 ans	LTS13632 (20 patients)	SPHINGO-100 (n=30 patients)

Mortalité : aucun décès n'ayant été observé dans les essais cliniques évaluant l'olipudase alfa, l'effet direct du traitement sur la mortalité n'a pas pu être estimé. Les données de mortalité ont été estimées à partir de l'étude sur l'histoire naturelle de la maladie SPHINGO-100 dans laquelle 9 patients sont décédés dont 8 à cause des comorbidités de l'ASMD durant la durée de suivi de 11 ans.

Méthode d'estimation des probabilités de transition :

- Pour chaque étude, les données individuelles des patients à chaque temps de mesure disponible ont été extraites sur les deux critères d'intérêt de la modélisation : le volume splénique et la Dico. L'ensemble des données agrégées a permis ensuite d'estimer les matrices de transition (avant 1 an et pour les années suivantes) entre les états de santé à partir d'une modélisation multi-étape (méthode MSM, *multi-state modelling*). Les matrices de transitions sont présentées dans le complément C (cf. section 4.1.4.4).

Méthode d'estimation de la mortalité :

- Estimation d'un ratio standardisé de mortalité (SMR) lié aux décès toutes causes observées dans SPHINGO-100. Ce ratio est appliqué dans le modèle en fonction du niveau de volume splénique sévère ou non, compte tenu de la relation entre le volume de la rate et le décès observée dans la littérature (McGovern et al. 2008 ; Jones et al. 2020). Le SMR est estimé à partir des taux de mortalité par âge dans la population américaine et des décès toutes causes confondues observés dans l'étude SPHINGO-100 dans laquelle la majorité des patients était originaires d'Amérique du Nord. Le SMR global est de 12,5 en analyse de référence chez l'enfant et l'adulte : SMR de 4,3 sans splénomégalie sévère et

Analyse critique SEM

Dans les deux populations, l'estimation des probabilités de transition repose sur une comparaison naïve, entre les données cliniques agrégées évaluant l'olipudase alfa et l'étude historique SPHINGO-100. Les caractéristiques des populations comparées n'ont pas fait l'objet d'un ajustement statistique pour rendre les populations plus comparables entre les bras. En lieu et place, une analyse quantitative des caractéristiques des patients à l'inclusion et une discussion qualitative autour de l'impact clinique attendu des différences ont été menées. L'industriel justifie cette approche par l'impossibilité de mobiliser les résultats de la comparaison indirecte pour renseigner les probabilités de transition des 9 états de santé chez l'enfant et par la volonté d'apporter autant que possible des éléments d'information dans un contexte de maladie rare.

Dans les deux populations : l'analyse quantitative fait apparaître des différences statistiquement significatives sur des caractéristiques biologiques ou de croissance entre les groupes comparés, avec des écarts supérieurs à 10% (seuil de fluctuation jugé normal selon les experts). En l'absence d'ajustement statistique des populations, ces différences sont susceptibles de biaiser l'estimation de l'effet traitement issue de la comparaison naïve. L'incertitude associée n'est pas explorée (cf. complément C Tableau 9 et Tableau 11).

Chez l'adulte : le recours à une comparaison naïve en analyse de référence n'est pas justifié, compte tenu du peu d'éléments documentant et discutant ce choix. Il n'est pas possible de savoir si d'autres approches plus robustes auraient pu être envisagées chez l'adulte. Une analyse en scénario a été réalisée dans laquelle les matrices de transitions sont estimées à partir des données comparatives de l'essai ASCEND uniquement (RDCR -28%). Cette analyse est cependant à interpréter avec précaution car l'extrapolation des données du bras soins standards repose sur un suivi de 1 an seulement (switch des patients traités par soins standards vers olipudase alfa à la 52e semaine). L'exploration complète de l'incertitude entourant ce RDCR n'a pas été fournie.

Chez l'enfant : deux méthodes de comparaisons indirectes ont été testées (méthode par ajustement et par pondération de type *Inverse Propensity Weighting IPW*) et conduisaient toutes les 2 à une réduction importante de la taille effective de la population (*ESS*). En effet après ajustement sur

Réserve

Majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
43,1 avec. La disponibilité des données sur les décès observés par sous-groupe d'âge dans SPHINGO-100 étant limitée (3 décès avant 18 ans et 6 décès après 18 ans), l'application d'un SMR différencié entre l'enfant et adulte aurait entraîné davantage d'incertitude. – Les SMR sont appliqués aux taux de mortalité de la population générale française comme multiplicateur pour calculer le risque de décès à chaque cycle, en fonction de l'état de santé du patient. <i>Analyses de sensibilité : analyse fondée uniquement sur les données de l'essai ASCEND chez l'adulte (RDCR -28%), utilisation de la borne haute du SMR de 20,67 (RDCR +2,39% chez l'adulte et -0,28% chez l'enfant), utilisation de la borne basse du SMR de 4,33 (RDCR -2,29% chez l'adulte et +1,51% chez l'enfant), SMR calculé directement à partir des taux de mortalité par âge dans la population générale française de 21,07 (RDCR +2,50% chez l'adulte et -0,29% chez l'enfant), SMR rapporté dans l'étude ASSUR de 5,60 (RDCR -2,01% chez l'adulte et +1,06% chez l'enfant)</i>	différentes variables dont l'âge des enfants (exclusion des patients âgés <5 ans dans ASCEND-Peds), l'ESS était réduit de 25% (- 5 patients) dans le bras olipudase alfa et de 53% (-16 patients) dans le bras soins standards. L'ESS étaient encore plus réduit avec la méthode IPW dont les résultats étaient in fine corrigés de façon à exclure les patients ayant des poids extrêmes. Le laboratoire n'a pas discuté de cette approche conduisant à tronquer les patients ayant des poids extrêmes. La réduction importante de l'effectif met en lumière les fortes différences de caractéristiques à l'inclusion au sein des études et donc renforce la nécessité d'un ajustement statistique pour estimer l'effet traitement. Par ailleurs, la qualité des données et le taux important de données manquantes n'ont pas fait l'objet de discussion. Enfin, l'industriel indique que les résultats de la comparaison indirecte étaient similaires aux données brutes de ASCEND-Peds et de SPHINGO-100. Mais il ne discute pas le fait que les résultats de la comparaison indirecte montraient un effet statistiquement non significatif sur la Dico ; ni de la validité de l'approche finalement retenue de modéliser un effet sur la Dico (à partir des résultats de la comparaison naïve) chez l'enfant. Ainsi, la réalisation d'une comparaison naïve, entre les données cliniques agrégées évaluant l'olipudase alfa et l'étude historique SPHINGO-100, conduit à une estimation non robuste de l'efficacité d'olipudase alfa, qui amplifie l'incertitude associée aux résultats du modèle économique et qui n'est pas conforme au guide méthodologique de la HAS. Méthode d'estimation de la mortalité : acceptable. L'incertitude entourant l'estimation du SMR est explorée dans plusieurs analyses de sensibilité.							
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Évènements indésirables : – Population adulte (cf. Tableau 26 en complément) : EI $\geq$ à 15% dans l'essai ASCEND, – Population pédiatrique (cf. Tableau 27 en complément) : EI $\geq$ 15% dans l'essai ASCEND-Peds. Observance : <table data-bbox="147 1329 884 1422"> <tr> <th>Taux d'observance</th><th>1^{ère} année</th><th>Années suivantes</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td></tr> </table>	Taux d'observance	1 ^{ère} année	Années suivantes				Évènements indésirables : acceptable – Population adulte : modélisation de 6 catégories d'EI liés au traitement soit 58% des EI légers et modérés observés dans les deux bras (cf. Tableau 28 en complément). – Population pédiatrique : modélisation de 12 catégories d'EI liés au traitement soit 81% des EI légers et modérés observés dans le bras olipudase alfa (cf. Tableau 29 en complément). Observance : incertitude entourant l'estimation du taux d'observance chez l'adulte en phase d'entretien de 89,8%, au regard du taux observé dans	
Taux d'observance	1 ^{ère} année	Années suivantes						

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
Adulte	95,3%	89,8%	l'étude à long terme LTS13632 de 98,6% (non retenue par l'industriel pour l'estimation). D'autant plus que les données d'efficacité appliquées correspondent à une meilleure observance (pool incluant l'étude LTS13632 portant sur un effectif de 5 patients versus 35 patients dans l'étude ASCEND et son extension). Si l'observance venait à être supérieure en pratique courante alors le RDCR serait impacté à la hausse, comme le montre l'analyse de sensibilité déterministe testant un taux d'observance maximal de 100% (RDCR+11%). L'impact de l'observance sur le RDCR est certes modéré en variation relative du RDCR mais conséquent en termes de différentiel absolu (différentiel de 216 000 euros/QALY chez l'adulte).	Importante
Enfant	99,2%	96,8%.		
Complications : probabilité de survenue des complications fondée sur les taux annuels de survenue des complications de l'étude SPHINGO-302 auxquels sont appliqués des risques relatifs à partir de l'étude ASCEND pour les complications hépatiques selon le traitement reçu, et de l'étude SPHINGO-100 pour les complications respiratoires et hémorragiques en fonction de l'état de santé du patient en termes de niveau de Dlco et de volume splénique (augmentation de la probabilité de survenue de ces complications lorsque l'état de santé du patient se dégrade). Le détail des probabilités de survenue des complications est disponible dans le complément C (paragraphe 4.1.4.3).			Complications : les fréquences issues de l'étude SPHINGO-302 ont été présentées.	Mineure
<i>Analyse de sensibilité : modélisation des EI à chaque cycle (RDCR +0,01% chez l'adulte, RDCR +0,04% chez l'enfant), absence d'effet indésirable (pas de variation du RDCR dans les deux populations), absence d'effet traitement sur la survenue des complications hépatiques (RDCR +0,94% chez l'adulte, RDCR +0,93% chez l'enfant).</i>			Complications hépatiques : l'application d'un effet traitement par olipudase alfa sur la réduction des complications hépatiques, basé sur les données de l'étude ASCEND et de sa phase d'extension, et maintenu au-delà des données cliniques disponibles dans les études n'est pas acceptable dans le contexte de comparaison naïve des données d'efficacité. Toutefois, l'impact de ce choix sur les résultats a été testé en analyse en scénario dans les deux populations et est faible (<1%).	
Validation				
Validation technique : tests des fonctionnalités du modèle (bonne exécution des calculs, lien entre les feuilles), tests des données d'entrée (valeurs extrêmes, valeurs nulles) et évaluation de la cohérence des résultats des analyses de sensibilité en scénario.			La validation interne montre que les proportions de patients dans les états de santé sont relativement proches entre les données observées et les données modélisées, même s'il faut noter que cet exercice de validation interne est limité par les faibles effectifs disponibles pour renseigner l'état de santé des patients sur les 2 critères cliniques en particulier pour la population pédiatrique.	Aucune
Validation interne : comparaison de la répartition des patients modélisés à celle observée dans les études cliniques ayant servi à renseigner les probabilités de transition pour lesquelles le SV et la DLco étaient disponibles jusqu'à 2 ans dans le bras olipudase alfa et jusqu'à 1 an dans le bras soins standards. Les deux mesures devaient être disponibles dans les études utilisées pour faire correspondre l'état du patient aux états de santé modélisés. Le détail des effectifs par état de santé modélisés et observés est disponible dans le complément C (section 4.1.7)				
Validation externe : aucune donnée disponible dans l'indication étudiée.			Aucun exercice de validation externe n'a pu être mené, faute de données disponibles, ce qui est compréhensible dans le contexte de maladie rare, mais à l'origine d'une incertitude sur la validité des extrapolations à moyen et long terme (SV, DLco et la survie).	
Validation croisée : aucune évaluation économique publiée dans l'indication étudiée.				

Estimation de l'utilité

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																																
Sources de données : - Étude de vignettes conduite en population générale anglaise développée spécifiquement afin de renseigner l'utilité des 9 états de santé. - Littérature : désutilités liées aux complications provenant de sources évaluant des pathologies proxy de la complication évaluée (cf. section 4.1.5.1 en complément). Estimation et valorisation : - Protocole de l'étude de vignettes en deux phases : - Phase pilote : 22 participants (patients, cliniciens et aidants) afin d'ajuster la description des états de santé fondant les vignettes ; - Phase de valorisation : 200 participants de la population générale anglaise, dont la représentativité a été assurée par la méthode des quotas sur l'âge et la catégorie d'emploi. Valorisation en score d'utilité par la méthode du <i>time trade-off</i> (TTO) sur un horizon temporel de 10 ans. Afin de tenir compte de l'effet d'ancrage possible, les participants ont été répartis en deux groupes équitables pour évaluer successivement les vignettes en population adulte et pédiatrique de façon séquentielle. Scores d'utilité introduits dans le modèle : indépendants du traitement reçu et constants au cours de l'horizon temporel dans les 9 états de santé. Population adulte : <table><tr><th>DLco (%) / SV (MN)</th><th><6</th><th>6-15</th><th>≥ 15</th></tr><tr><td>≥ 80</td><td>0,918</td><td>0,837</td><td>0,636</td></tr><tr><td>40 – 80</td><td>0,847</td><td>0,770</td><td>0,532</td></tr><tr><td>≤ 40</td><td>0,622</td><td>0,527</td><td>0,333</td></tr></table> Population pédiatrique : <table><tr><th>DLco (%) / SV (MN)</th><th><6</th><th>6-15</th><th>≥ 15</th></tr><tr><td>≥ 80</td><td>0,939</td><td>0,867</td><td>0,685</td></tr><tr><td>40 – 80</td><td>0,882</td><td>0,809</td><td>0,594</td></tr><tr><td>≤ 40</td><td>0,741</td><td>0,654</td><td>0,450</td></tr></table>	DLco (%) / SV (MN)	<6	6-15	≥ 15	≥ 80	0,918	0,837	0,636	40 – 80	0,847	0,770	0,532	≤ 40	0,622	0,527	0,333	DLco (%) / SV (MN)	<6	6-15	≥ 15	≥ 80	0,939	0,867	0,685	40 – 80	0,882	0,809	0,594	≤ 40	0,741	0,654	0,450	En analyse de référence, l'estimation des scores d'utilité par une méthode des vignettes a été privilégiée par l'industriel par rapport à celle issue des questionnaires de qualité de vie génériques (EQ-5D ou SF-36) collectés dans l'essai ASCEND et ASCEND-Peds ou de la littérature en raison : - du manque de sensibilité et d'exhaustivité de ces questionnaires génériques pour mesurer l'évolution de l'ASMD et ses atteintes multi-systémiques, conduisant à des résultats peu exploitables statistiquement en raison du faible nombre d'observations ou contre intuitifs (scores d'utilité supérieurs chez les patients ayant un état de santé dégradé par rapport à ceux ayant un état plus favorable) ; - des effets de seuils et de l'adaptabilité des patients à leur état de santé dégradé dans le cadre d'une pathologie chronique ; - de l'absence de données de qualité de vie publiées sur l'ASMD ou dans une autre pathologie rare apparentée avec une autre méthode que les études de vignettes. Bien que présentant un certain nombre de limites et induisant une incertitude sur les résultats, le recours aux questionnaires de qualité de vie génériques permet de capturer une certaine partie des dimensions de la qualité de vie des patients. Bien que l'effet d'adaptation des patients à leur état de santé dégradé soit un biais reconnu dans le cadre d'une pathologie chronique, il ne constitue pas un argument suffisant pour rejeter le recours aux questionnaires génériques dans le cadre du recueil de données auprès des patients concernés par la pathologie étudiée. En outre, les questionnaires génériques de qualité de vie permettent d'assurer la comparabilité entre les études via une méthodologie standardisée limitant les biais liés à l'interprétation. Par ailleurs, l'étude de vignettes développée souffre de plusieurs limites dont certaines sont inhérentes à la méthodologie des études de vignettes : - l'effectif réduit lors de la phase pilote (n=22), ainsi que le manque de documentation sur la répartition entre patients, cliniciens et aidants, et leurs caractéristiques rendent la construction des vignettes fragiles ; - la complexité de la pathologie de l'ASMD et ses atteintes biologiques (SV et DLco retenue dans la modélisation) soulève une incertitude sur l'appropriation et l'estimation de l'impact sur la qualité de vie par des participants de la population générale qui n'ont pas expérimenté l'état de santé évalué et qui ne sont pas familiers de cette pathologie rare. Ceci	
DLco (%) / SV (MN)	<6	6-15	≥ 15																															
≥ 80	0,918	0,837	0,636																															
40 – 80	0,847	0,770	0,532																															
≤ 40	0,622	0,527	0,333																															
DLco (%) / SV (MN)	<6	6-15	≥ 15																															
≥ 80	0,939	0,867	0,685																															
40 – 80	0,882	0,809	0,594																															
≤ 40	0,741	0,654	0,450																															

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Application de scores de désutilité : – sur les EI : non intégré ; – sur les complications : intégré La synthèse des données d'utilité introduites dans le modèle est disponible en complément (cf. Tableau 32). <i>Analyses de sensibilité : modèle mixte à mesures répétées à partir des données de l'essai ASCEND (RDCR +45,64% chez l'adulte, RDCR +65,10% chez l'enfant), application d'une désutilité liée à l'injection (RDCR +4,51% chez l'adulte, RDCR +4,04% chez l'enfant)</i>	est d'autant plus incertain pour la population pédiatrique dont les réponses sont issues d'adultes ; – la valorisation de la qualité de vie ayant été conduite auprès d'un échantillon représentatif de la population générale anglaise, la transposabilité des réponses demeure incertaine en lien avec les différences en termes de préférences de la population générale et de système de soins ; – l'incertitude quant à la potentielle prise en compte de l'effet des complications sur la qualité de vie dans l'étude de vignettes, non discuté par l'industriel et susceptible d'engendrer un double compte avec les désutilités liées aux complications ajoutées par ailleurs ; – l'absence de méthodologie standardisée pour la réalisation de l'étude des vignettes pourrait engendrer un biais dans les réponses des participants selon les arguments mis en avant pour décrire chaque état de santé et rend la comparabilité des résultats entre plusieurs études impossible. L'impact de ce choix sur les résultats est important, comme le montre les résultats de l'analyse de sensibilité en scénario testant l'application d'un modèle mixte à mesures répétées à partir des données de qualité de vie mesurées par l'EQ-5D dans ASCEND dans les deux populations. Ces scénarios conduisent à une hausse très importante du RDCR dans les deux populations liée à une diminution du différentiel de gains en qualité de vie entre les traitements comparés sans modification des coûts incrémentaux (RDCR +45,64% chez l'adulte, RDCR +65,10% chez l'enfant). Ces analyses en scénario mettent en avant l'incertitude forte entourant l'estimation des scores d'utilité dans le contexte spécifique de l'ASMD, pour laquelle l'évaluation de la qualité de vie est un élément central. Ainsi la méthodologie utilisée pour mesurer et valoriser les états de santé en termes de score d'utilité à partir d'une étude de vignettes présente de nombreuses limites contribuant à créer une forte incertitude sur les résultats en QALY et n'est pas conforme au guide méthodologique en vigueur pour l'évaluation économique à la HAS. Application de scores de désutilité : L'impact de l'absence de données de désutilités spécifiques aux complications d'intérêts et associées à l'olipudase alfa dans cette indication sur les	Majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	résultats du modèle n'est pas explorable. Les données de la littérature sur d'autres pathologies ont été mobilisées pour pallier en partie à cette limite, cependant la transposabilité des sources mobilisées à la population d'analyse n'est pas assurée puisque celles-ci reposent sur des données de patients non français, recueillies par des études de vignettes (Galante et al. 2011 et Szende et al. 2010) ou d'autres méthodologies non recommandées (McLernon et al.2008), et sont valorisées à partir de matrices de préférence américaine ou britannique. La transposabilité est d'autant plus limitée pour la population pédiatrique. L'impact des désutilités sur le RDCR est à priori faible. L'industriel a réalisé une analyse en scénario en intégrant une désutilité associée à l'administration intraveineux de l'olipudase alfa. L'impact sur les résultats est limité.	Mineure

Estimation des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₁. Les postes de coûts suivants ont été intégrés au modèle : – Le coût du traitement par olipudase alfa incluant le coût d'acquisition et d'administration ; – Le coût des événements indésirables liés au traitement ; – Le coût de transport ; – Le coût de suivi en pratique courante incluant les consultations, les examens biologiques, les actes et les traitements médicamenteux ; – Le coût des séjours hospitaliers liés aux complications (respiratoires, spléniques, hépatiques, cardiovasculaires, saignements). L'analyse de référence a considéré un prix de [REDACTED] €/mg TTC d'olipudase alfa appliqué à un patient de poids moyen égal à 64,52kg chez l'adulte (constant dans le temps) et de 23,32 kg à l'entrée de la cohorte chez les enfants de 11 ans (z-score appliqué), avec une hypothèse conservatrice de non-partage des flacons. La synthèse des coûts intégrés est présentée dans le Complément C (cf. Tableau 33). <i>Analyses de sensibilité : partage de flacon (RDCR de -5,15% chez l'adulte et de -5,44% chez l'enfant), absence de coût de traitement de suivi chez les adultes (RDCR +0,02%), administration à domicile dès la 2e année chez les enfants (RDCR -1,52%), coût de suivi sous olipudase alfa identique à ceux sous soins standards la 1e année chez les enfants (pas de</i>	Les sources et la méthode de valorisation des coûts sont correctement décrites et dans l'ensemble acceptable. L'estimation des coûts d'acquisition d'olipudase alfa chez l'enfant soulève des incertitudes liées : – à la représentativité en pratique courante du poids moyen à l'entrée de la cohorte de 23,32 kg pour des enfants de 11 ans (estimé à partir du z-score). Dans l'accès précoce le poids moyen était de 20,63 kg pour des patients âgés de 6 ans en moyenne ; – l'évolution du poids des patients traités par l'olipudase alfa dans le temps. La prise en compte de l'effet du traitement par olipudase alfa sur l'estimation du z-score du poids pour l'âge n'est pas claire. Les données cliniques semblent suggérer une amélioration de la croissance staturo-pondérale sous olipudase alfa. L'impact sur le RDCR est toutefois limité du fait de l'incidence du poids des enfants uniquement les 8 première années de simulation. L'absence de partage des flacons est justifiée compte tenu de la répartition des patients sur le territoire national, du conditionnement actuel en flacon de 20 mg, et des modalités d'administration en ambulatoire par une IDE.	Mineure
---	--	---------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
variation du RDCR), application du coût estimé chez les adultes aux enfants (pas de variation du RDCR).		
Analyse de l'incertitude		
Analyse de sensibilité en scénario : – Choix structurants : horizon temporel (adultes : 20 et 30 ans, enfants : 50 et 60 ans), actualisation (0% et 4,5%) (cf. supra) ; – Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : effet traitement, mortalité, événements indésirables, valeurs d'utilité, variables de coûts et matrice de transition (cf. supra). Analyse déterministe (ASD) : – Bornes sélectionnées : IC95% des variables issues des essais ou variation arbitraire de $\pm 20\%$ des valeurs moyennes ; – Variables testées : caractéristiques de la population simulée (âge moyen et poids moyen), surrisque de mortalité, paramètres des complications (taux de survenue et risque relatif ou Odds Ratio), scores d'utilité, désutilités liées aux complications, paramètres de coûts (administration, complications, EI, suivi de routine et taux de compliance). Analyse probabiliste (ASP) : – Caractéristiques de la population simulée : distribution Normale ; – Matrices de transition : distribution Dirichlet ; – Surrisque de mortalité : distribution Normale ; – Paramètres des complications : distribution Log normale ; – Scores d'utilité : distribution Béta ; – Désutilités liées aux complications : distribution Béta ; – Coûts : distribution Gamma ; – Taux de compliance : distribution Béta. Le détail des paramètres testés dans l'ASD et l'ASP est présenté dans le Tableau 48, en complément.	Les analyses en scénario ainsi que les analyses déterministes et probabilistes sur les paramètres sont correctement présentées et réalisées. L'absence de communication de l'équation reliant le RDCR au prix de l'olipudase alfa n'est pas conforme au guide méthodologique.	Mineure

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

Résultats de l'analyse de référence (invalidés)	Analyse probabiliste associée
---	-------------------------------

Résultats dans la population adulte

Stratégie	Coûts (€)	AV	QALY	RDCR (€/AV)	RDCR(€/QALY)
Soins standards	61 644,39 €	16,56	9,67	2 616 022,03 €	1 942 762,50 €
Olipudase alfa	18 644 983,94€	23,67	19,24		

Les résultats désagrégés sont présentés en complément C (section 4.2.1).

Plan coût-efficacité – population adulte

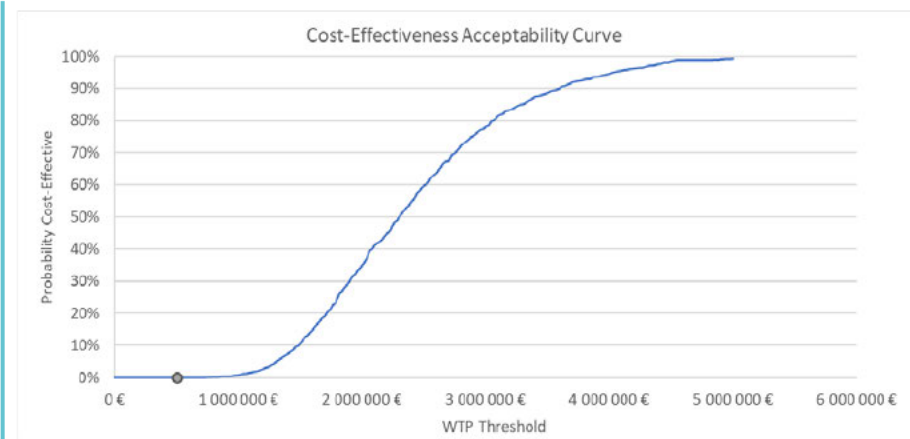
Tous les résultats des simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste se situent dans le quadrant Nord-Est du plan coût-efficacité, ce qui indique que l'olipudase alfa est toujours plus cher et plus efficace que les soins standards.

À l'issue des 1 000 simulations, le RDCR moyen de l'olipudase alfa est estimé à 2 269 480,85 €/QALY soit une augmentation de 16,8% par rapport à l'analyse de référence. Le détail des résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste est disponible en complément (cf. Tableau 51).



Courbe d'acceptabilité – population adulte

La probabilité de 80% pour olipudase alfa d'être coût-efficace dans la population adulte est atteinte pour une disposition à payer de 3 060 000 €/QALY.



Résultats dans la population pédiatrique

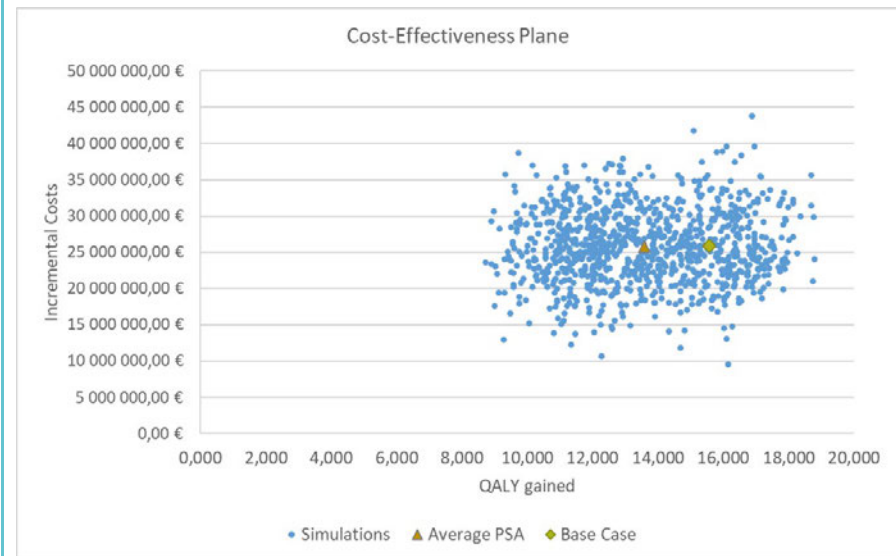
Stratégie	Coûts (€)	AV	QALY	RDCR (€/AV)	RDCR(€/QALY)
Soins standards	62 684,15 €	24,53	12,93	2 635 372,16€	1 660 081,16 €
Olipudase alfa	25 916 692,56€	34,34	28,51		

Les résultats désagrégés sont présentés en complément C (section 4.2.1).

Plan coût-efficacité – population pédiatrique

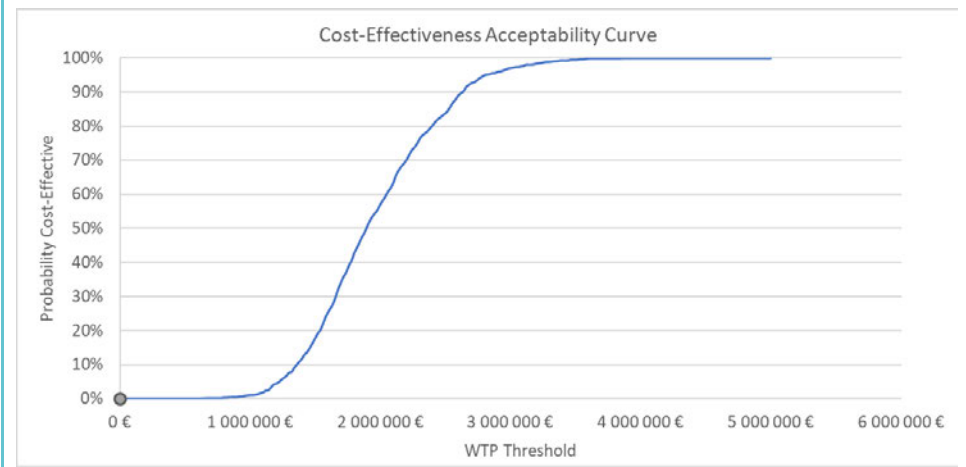
Tous les résultats des simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste se situent dans le quadrant Nord-Est du plan coût-efficacité, ce qui indique que l'olipudase alfa est toujours plus cher et plus efficace que les soins standards.

À l'issue des 1 000 simulations, le RDCR moyen de l'olipudase alfa est estimé à 1 900 471,10 €/QALY soit une augmentation de 14% par rapport à l'analyse de référence. Le détail des résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste est disponible en complément (cf. Tableau 52).



Courbe d'acceptabilité – population pédiatrique

La probabilité de 80% pour olipudase alfa d'être coût-efficace dans la population pédiatrique est atteinte pour une disposition à payer de 2 355 000 €/QALY



Variation du RDCR en fonction du prix de l'olipudase alfa

L'industriel n'a pas communiqué l'équation reliant le RDCR au prix. La HAS a reproduit les droites d'équation reliant le RDCR au prix de l'olipudase alfa dans les deux populations.

Équation – Population adulte (source HAS) :

RDCR = [redacted]



Équation – Population pédiatrique (source HAS) :

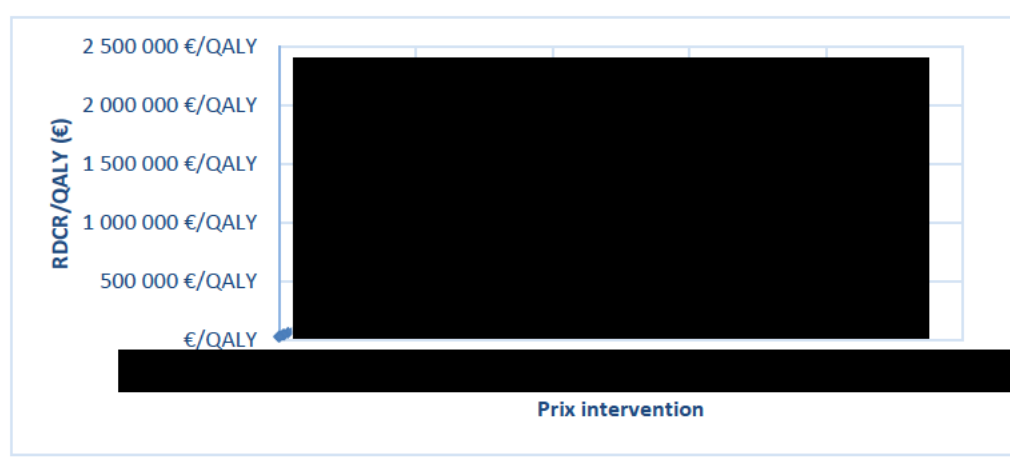
RDCR = [redacted]

Population adulte :

	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 1 942 762,50 €/QALY versus soins standards		
Baisse du prix de [redacted]	[redacted]	[redacted]
Baisse du prix de [redacted]	[redacted]	[redacted]
Baisse du prix de [redacted]	[redacted]	[redacted]

Population pédiatrique :

Type de scénario	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 1 660 081,163€/QALY versus soins standards		
Baisse du prix de [redacted]	[redacted]	[redacted]
Baisse du prix de [redacted]	[redacted]	[redacted]
Baisse du prix de [redacted]	[redacted]	[redacted]



Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Le détail des analyses est présenté dans le tableau de l'analyse critique dans les parties correspondant aux analyses. Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus de 10% sont reprises ici (cf. Tableau 46 et Tableau 47, en complément)

Population adulte :

Paramètre	Scénario	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 1 942 762,50 €/QALY versus soins standards			
Actualisation	4,5 %	2 218 275,46 €	14,18
Horizon temporel	20 ans	2 693 131,84 €	38,62
	30 ans	2 258 151,19 €	16,23
Scores d'utilité	MMMR à partir des données de l'essai ASCEND	2 829 343,53 €	45,64
	Ajustement des utilités en fonction de l'âge	2 235 581,31 €	15,07
Matrice de transition	Matrices de transition estimées uniquement sur les données de l'essai ASCEND	1 399 119,15 €	-27,98

Population pédiatrique :

Paramètre	Scénario	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 1 660 081,163€/QALY versus soins standards			
Actualisation	4,5%	1 988 046,04 €	19,76
Score d'utilité	MMMR à partir des données de l'essai ASCEND	2 740 826,35 €	65,10
	Ajustement des utilités en fonction de l'âge	1 839 001,12 €	10,78

Principales variables sources d'incertitude statistique

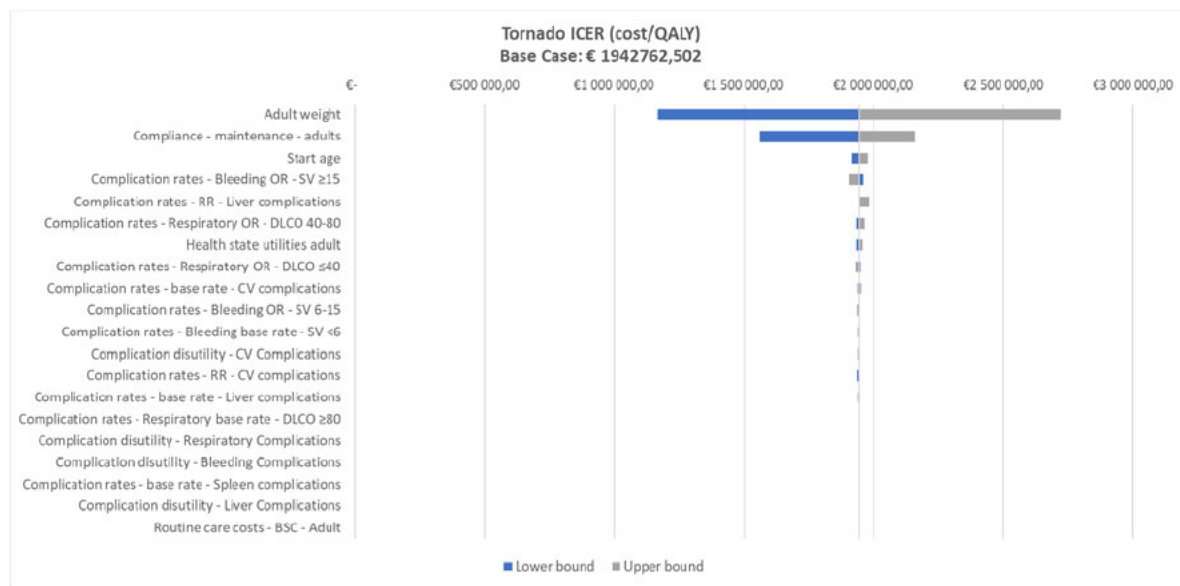
Les résultats des paramètres qui influencent le plus l'évaluation de l'efficacité sont présentés ci-dessous sous forme de diagramme de Tornado, classés par ordre croissant (voir Tableau 49, Tableau 50 en complément). Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus de 10% sont reprises présentées dans les tableaux ci-dessous.

L'analyse de sensibilité déterministe univariée sur les paramètres du modèle montre que les paramètres ayant le plus d'influence sur le RDCR sont le poids et l'observance des patients adultes.

Population adulte :

Analyse principale RDCR €/QALY			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	Max
Analyse principale : 1 942 762,50 €/QALY versus soins standards						
Poids des adultes	64,5 kg	37-92	1 167 904,51 €	2 717 620,49 €	-39,88	39,88
Observance - entretien - adultes	90%	72-100	1 561 064,47 €	2 158 525,98 €	-19,65	11,11

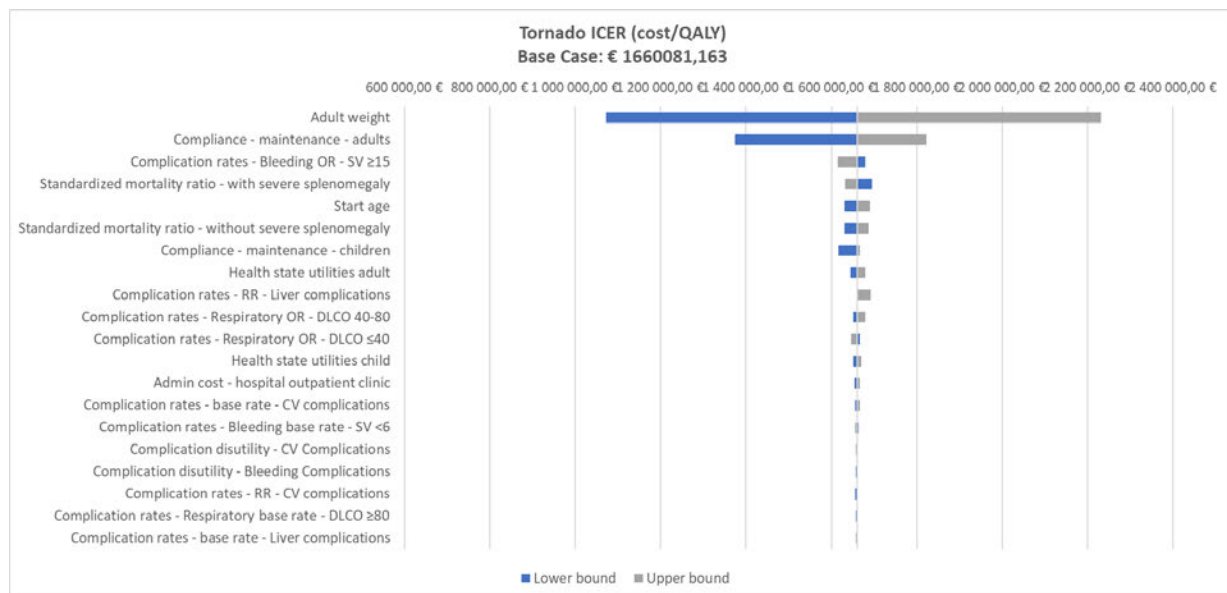
Diagramme de Tornado de l'ASD– Population adulte



Population pédiatrique :

Analyse principale RDCR €/QALY			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	Max
Analyse principale : 1 660 081,163 €/QALY versus soins standards						
Poids à l'âge adulte	64,5	37- 92	1 071 530,14 €	2 231 863,51	-35,45 €	34,44 €
Observance - Maintenance - adulte	97%	77% - 100%	1 373 642,80 €	1 821 996,95	-17,25 €	9,75 €

Diagramme de Tornado de l'ASD – Population pédiatrique



4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

4.1. Présentation de la méthodologie

4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience

Évaluer l'efficience de l'olipudase alfa par rapport aux soins standards dans le traitement enzymatique substitutif des manifestations non-neurologiques de l'ASMD de type B et A/B chez les patients pédiatriques et adultes.

4.1.2. Synthèse des études disponibles

Tableau 5. Synthèse des études disponibles

Étude clinique	Phase Ib (DFI13412)	ASCEND	ASCEND-Peds	LTS13632	SPHINGO-100
Design	Phase Ib, mono-bras, en ouvert, multicentrique, d'escalade de dose	Phase II/III, en double-aveugle, multicentrique, randomisée, contrôlée versus placebo	Phase I/II, mono-bras, en ouvert, multicentrique	Étude de long terme suivant les patients issus d'ASCEND-Peds et de l'étude DFI13412	Étude prospective, multicentrique, d'histoire naturelle de la maladie
Effectif	5 patients adultes	36 patients adultes	20 patients pédiatriques	25 patients (5 adultes et 20 patients pédiatriques)	59 patients (29 adultes entre 18 et 64 ans, 30 patients pédiatriques entre 7 et 17 ans)
Durée	26 semaines	Durée totale : 5 ans Période d'analyse primaire (PAP) : 52 semaines Période d'extension de traitement (ETP) : jusqu'à 4 ans Date de cut-off des données : 15 mars 2021	64 semaines	Jusqu'à 9 ans ou obtention d'AMM (résultats disponibles à 6,5 ans)	Données jusqu'à 11 ans de suivi
Traitements comparés	Olipudase alfa	PAP : olipudase alfa vs placebo ETP : olipudase alfa	Olipudase alfa	Olipudase alfa	/
Médiane de suivi	L'ensemble des patients a complété le suivi : 26 semaines	3,1 ans ¹	L'ensemble des patients a complété le suivi : 64 semaines	4,8 ans ²	10,2 ans

¹ Médiane de suivi d'ASCEND calculée à la date de cut-off des données du 15 mars 2021

² Médiane de suivi de la LTS calculée à la date de cut-off du 01/03/2021

Étude clinique	Phase Ib (DFI13412)	ASCEND	ASCEND-Peds	LTS13632	SPHINGO-100
Principales caractéristiques de la population incluse	Patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'ASMD chronique	Patients adultes (≥ 18 ans) atteints d'ASMD chronique, avec une DLco ≤ 70% de la valeur normale prédite et un volume de la rate ≥ 6 fois la valeur normale (mesurée par IRM)	Patients pédiatriques (< 18 ans) atteints d'ASMD chronique, avec un volume de la rate ≥ 5 fois la valeur normale (mesurée par IRM) et une taille corporelle de ≤ -1 Z-score	Patients adultes provenant de l'étude DFI13412 et patients pédiatriques provenant d'ASCEND-Peds (DFI13803) et pour lesquels le profil de tolérance est acceptable	Patients adultes et pédiatriques atteints d'ASMD chronique (8 patients avec manifestations neurologiques)
Résultats sur le(s) critère(s) d'efficacité (HR, IC 95%)		Réduction statistiquement significative du volume splénique à 52 semaines : -39,93 % vs placebo Amélioration statistiquement significative de la DLco à 52 semaines : +19,01 % vs placebo	Réduction moyenne du volume de la rate et du foie à 52 semaines : -49,21 % et -40,56 % respectivement Augmentation moyenne de la DLco à 52 semaines : +32,94 %	Réduction du volume de la rate Réduction du volume du foie Amélioration de la DLco	Risque de décès supérieur à 10 fois avec une splénomégalie sévère ou splénectomie antérieure Principale cause de décès : pneumonie. DLco inférieure à la normale à l'inclusion et s'est dégradée au cours de l'étude.

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

4.1.3. Choix structurants

Tableau 6. Choix structurants de l'analyse de référence

Choix structurants	Analyse principale	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY) Analyse coût par année de vie (AV) gagnée	
Perspective	Système de santé	
Horizon temporel	Vie entière	20 ans et 30 ans chez les adultes 50 ans et 60 ans chez les enfants
Actualisation	2,5% jusqu'à 30 ans et 1,5% au-delà	0% et 4,5% jusqu'à 30 ans
Population d'analyse	Correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité Sous populations : population adulte et population pédiatrique	
Comparateurs	Inclus : soins standards (consultations médicales, examens biologiques, actes médico-techniques, traitements chroniques préventifs des complications).	

4.1.4. Modélisation

4.1.4.1. Population simulée adulte

Description de la population simulée chez l'adulte

Tableau 7. Caractéristiques des populations adultes dans le bras olipudase alfa

		ASCEND olipudase alfa (N=18)	DFI13412 (N=5)	Différence entre les deux populations
Age moyen (an) (SD)		36,17 (12,72)	32,52 (9,19)	0,5580
Sexe (% hommes)		9 (50,0%)	3 (60,0%)	1,0000
Ethnicité	Caucasien/blanc	16 (88,9%)	5 (100%)	1,0000
	Noir			
	Asiatique/Oriental	1 (5,6%)		
	Autre	1 (5,6%)		
Taille (cm) (SD)		164,55 (9,08)	163,28 (8,86)	0,7838
Poids moyen (kg) (SD)		67,40 (14,07)	63,76 (5,92)	0,5832
IMC (kg.m ²) (SD)		24,82 (4,24)	23,90 (0,65)	0,3861
Age moyen au diagnostic (an) (SD)		21,39 (20,27)	7,20 (5,02)	0,0138
Hépatomégalie (MN) (SD)		1,44 (0,32)	1,74 (0,48)	0,1158
Volume moyen de la rate (MN) (SD)		11,70 (4,92)	12,77 (4,81)	0,6685
% DLco moyenne prédite (SD)		50,03 (11,03)	58,34 (18,53)	0,2133
Hémoglobine (g/L) (SD)		138,83 (17,57)	138,30 (8,04)	0,9487
Plaquettes (10 ⁹ /L) (SD)		107,18 (26,93)	117,60 (35,39)	0,4810
ASAT moyen (IU/L) (SD)		43,4 (34,4)	41,4 (30,9)	0,9057
ALAT moyen (IU/L) (SD)		40,8 (28,3)	41,8 (32,3)	0,9453
Cholestérol total moyen (mmol/L) (SD)		4,75 (0,88)	4,42 (0,67)	0,4423
HDL moyen (mmol/L) (SD)		0,62 (0,22)	0,50 (0,27)	0,3432
LDL moyen (mmol/L) (SD)		3,56 (0,74)	2,85 (0,49)	0,0574
VLDL (mmol/L)		0,87 (0,34)	1,04 (0,35)	0,3418
Chitotriosidase (umol/L/h)		1047,8 (523,2)	NR	
Sphingomyéline (mg/L)		276,6 (63,2)	NR	
Présence de manifestation neurolo- gique (nombre) (%)		5 (27,8%)	0	0,5453

IMC : Indice de Masse Corporelle ; SD standard deviation

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

À noter que les patients du bras placebo de l'essai ASCEND étaient initiés et traités par olipudase alfa pour la phase d'extension à l'issue des 52 semaines de l'essai. Les données de ces patients sont intégrées à la population simulée pour l'olipudase alfa. Cependant, les caractéristiques de ces patients

à l'initiation de l'olipudase alfa (à l'issue des 52 semaines d'ASCEND et au début de la phase d'extension) n'étaient pas mesurées et ne peuvent donc pas être intégrées à la comparaison fournie.

Tableau 8. Caractéristiques des populations adultes dans le bras soins standards

		ASCEND Placebo (N= 18)	SPHINGO-100 (N=29)	Différence entre les deux populations
Age moyen (an) (SD)		32,93 (12,99)	33,46 (17,06)	0,9046
Sexe (% hommes)		11 (37,9%)	5 (27,8%)	0,5406
Ethnicité	Caucasien/blanc	27 (96,4%)	16 (88,9%)	0,6825
	Noir	0	0	
	Asiatique/Oriental	0	1 (5,6%)	
	Autre	1 (3,6%)	1 (5,6%)	
Taille (cm) (SD)		164,45 (9,14)	160,29 (8,14)	0,1212
Poids moyen (kg) (SD)		64,57 (13,65)	61,64 (13,40)	0,4755
IMC (km.m²) (SD)		23,74 (3,69)	23,69 (3,87)	0,9668
Age moyen au diagnostic (an) (SD)		15,10 (13,49)	14,56 (16,08)	0,9016
Hépatomégalie (MN) (SD)		1,88 (0,89)	1,62 (0,50)	0,2390
Volume moyen de la rate (MN) (SD)		10,07 (6,17)	11,21 (3,84)	0,5040
% DLco moyenne prédite (SD)		54,33 (19,99)	49,14 (11,10)	0,2706
Hémoglobine (g/L) (SD)		137,97 (15,46)	129,56 (13,82)	0,0658
Plaquettes (10 ⁹ /L) (SD)		157,55 (103,74)	115,58 (36,27)	0,0537
ASAT moyen (IU/L) (SD)		42,1 (27,7)	42,3 (30,2)	0,9876
ALAT moyen (IU/L) (SD)		51,5 (44,6)	44,7 (30,8)	0,5727
Cholestérol total moyen (mmol/L) (SD)		6,14 (2,21)	5,47 (1,22)	0,1906
HDL moyen (mmol/L) (SD)		0,70 (0,25)	0,53 (0,25)	0,0385
LDL moyen (mmol/L) (SD)		4,31 (1,57)	4,01 (1,69)	0,5487
VLDL (mmol/L)		1,15 (0,73)	1,06 (0,33)	0,7305
Chitotriosidase (umol/L/h)		996,1 (1657,2)	1559,6 (2072,4)	0,3494
Sphingomyéline (mg/L)		581,0 (81,6)	323,4 (51,9)	<0,0001
Sphingomyéline/protéine (nmol/mg protéine)		85,94 (83,72)		1
Présence de manifestation neurologique (nombre) (%)		6 (20,7%)	3 (16,7%)	

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Analyse quantitative des différences entre les deux bras chez l'adulte

Tableau 9. Caractéristiques de la population simulée adulte

		ASCEND placebo + SPHINGO-100 (N=47)	ASCEND olipudase alfa1 + DFI13412 (N=23)	Différence entre les deux populations	Caractéristiques de la population totale ¹ (N=70)
Age moyen (an) (SD)		33,13 (14,50)	35,37 (11,94)	0,5223	33,87 (13,67)
Sexe (% hommes)		16 (34,0%)	12 (50,0%)	0,2107	28 (39,4%)
Ethnicité	Caucasian/white	43 (93,5%)	21(87,5%)	0,7680	64 (91,4%)
	Black	0	0		0
	Asian/Oriental	1 (2,2%)	1 (4,2%)		2 (2,9%)
	Other	2 (4,3%)	2 (8,3%)		4 (5,7%)
Taille (cm) (SD)		162,86 (8,92)	163,65 (9,17)	0,7246	163,13 (8,95)
Poids moyen (kg) (SD)		63,44 (13,48)	65,88 (12,95)	0,4691	64,27 (13,26)
IMC (km.m ²) (SD)		23,72 (3,72)	24,51 (3,71)	0,3970	23,99 (3,71)
Age moyen au diagnostic (an) (SD)		14,89 (14,36)	17,63 (18,80)	0,4975	15,81 (15,92)
Hépatomégalie (MN) (SD)		1,76 (0,74)	1,51 (0,37)	0,0739	1,67 (0,64)
Volume moyen de la rate (MN) (SD)		10,61 (5,16)	11,93 (4,81)	0,3264	11,11 (5,03)
% DLco prédite moyenne (SD)		52,26 (17,04)	51,84 (12,99)	0,9181	52,11 (15,69)
Hémoglobine (g/L) (SD)		134,74 (15,27)	138,72 (15,83)	0,3159	136,05 (15,45)
Plaquettes (10 ⁹ /L) (SD)		141,48 (86,38)	109,44 (28,42)	0,0248	130,95 (73,90)
ASAT moyen (IU/L) (SD)		42,2 (28,4)	43,0 (33,0)	0,9166	42,5 (29,7)
ALAT moyen (IU/L) (SD)		48,9 (39,7)	41,0 (28,5)	0,3988	46,3 (36,4)
Cholestérol total moyen (mmol/L) (SD)		5,88 (1,91)	4,68 (0,83)	0,0005	5,49 (1,72)
HDL moyen (mmol/L) (SD)		0,63 (0,26)	0,59 (0,23)	0,5225	0,62 (0,25)
LDL moyen (mmol/L) (SD)		4,20 (1,60)	3,40 (0,75)	0,0070	3,93 (1,42)
VLDL (mmol/L)		1,10 (0,50)	0,91 (0,34)	0,1383	1,01 (0,44)
Chitotriosidase (umol/L/h)		1207,4 (1818,8)	1047,8 (523,2)	0,6155	1161,8 (1557,5)
Sphingomyéline (mg/L)		455,9 (147,2)	276,6 (63,2)	<0,0001	395,0 (151,1)
Sphingomyéline/protéine (nmol/mg protéine)		85,94 (83,72)		1	85,94 (83,72)
Présence de manifestation neurologique (nombre) (%)		9 (19,1%)	5 (20,8%)		14 (19,7%)

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Analyse de la représentativité de la population simulée chez l'adulte

Tableau 10. Caractéristiques des patients adultes

		Accès précoce N=25	SPHINGO- 100 Fr N=4	Population si- mulée N=70
Age moyen à l'inclusion dans l'étude, ans (SD)		48,18 (10,56)	33,8 (11,4)	33,87 (13,67)
Age médian à l'inclusion dans l'étude, ans (min-max)		49,62 (20,2 – 62,1)	35 (19 – 46)	
Age moyen au diagnostic, ans (SD)		19,66 (20,23)	14,94 (9,05)	15,81 (15,92)
Age médian au diagnostic, ans (min-max)		8,80 (0,3 – 55,9)	16,25 (3,3 – 24)	
Homme, n (%)		15 (60,0%)	2 (50,0%)	28 (39,4%)
Ethnicité	Caucasian/white			64 (91,4%)
	Black			0
	Asian/Oriental			2 (2,9%)
	Other			4 (5,7%)
Taille moyenne, cm (SD)		167,44 (10,08)		163,13 (8,95)
Poids moyen, kg (SD)		69,48 (12,01)		64,27 (13,26)
IMC moyen, kg/m ² (SD)		24,83 (4,19)		23,99 (3,71)
Hépatomégalie, MN (SD)				1,67 (0,64)
Hépatomégalie, cm (SD)		19,10 (3,35) (N=12)		
Volume moyen de la rate, MN (SD)				11,11 (5,03)
Splénomégalie, cm (SD)		19,97 (4,08) (N=15)		
% DLco prédite moyenne (SD)		49,06 (15,79) (N=16)		52,11 (15,69)

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

4.1.4.2. Population simulée pédiatrique

Analyse quantitative des différences entre les deux bras chez l'enfant

Tableau 11. Caractéristiques de la population simulée pédiatrique

		ASCEND-Peds (N= 20)	SPHINGO-100 (N=30)	Différence entre les deux populations	Caractéristiques de la population totale (N=50)
Age moyen (an) (SD)		8,20 (4,39)	12,68 (2,99)	<0,001	10,89 (4,21)
Sexe (% hommes)		10 (50,0%)	20(66,7%)	0,2575	30 (60,0%)
Ethni- cité	Caucasien/blanc	17 (85,0%)	27 (90,0%)	0,2693	44 (88,0%)
	Noir	0	0		0
	Asiatique/Orien- tal	2(10,0%)	0		2 (4,0%)
	Autre	0	3 (10,0%)		3 (6,0%)
Taille (cm) (SD)		115,09 (23,33)	138,24 (14,87)	0,0005	128,98 (21,75)

	ASCEND-Peds (N= 20)	SPHINGO-100 (N=30)	Différence entre les deux populations	Caractéristiques de la population totale (N=50)
Poids moyen (kg) (SD)	23,37 (10,80)	35,57 (13,46)	0,0014	30,69 (13,74)
IMC (km.m²) (SD)	16,85 (1,48)	18,01 (3,11)	0,0823	17,55 (2,63)
Age moyen au diagnostic (an) (SD)	2,48 (2,45)	5,23 (3,63)	0,0047	4,13 (3,46)
Hépatomégalie (MN) (SD)	2,65 (0,74)	2,22 (0,70)	0,0519	2,41 (0,74)
Volume moyen de la rate (MN) (SD)	18,98 (8,77)	12,91 (6,07)	0,0089	15,60 (7,91)
% DLco prédite moyenne (SD)	54,79 (14,23)	61,77 (27,65)	0,4819	59,68 (24,36)
Hémoglobine (g/L) (SD)	122,75 (16,81)	127,62 (12,61)	0,2521	125,63 (14,50)
Plaquettes (10 ⁹ /L) (SD)	137,74 (62,32)	159,66 (53,31)	0,1932	150,71 (57,56)
ASAT moyen (IU/L) (SD)	84,1 (52,2)	83,9 (58,2)	0,9908	83,9 (55,2)
ALAT moyen (IU/L) (SD)	63,0 (32,2)	86,2 (67,8)	0,1174	76,7 (56,8)
Cholestérol total moyen (mmol/L) (SD)	5,37 (1,81)	5,77 (1,48)	0,4097	5,61 (1,61)
HDL moyen (mmol/L) (SD)	0,44 (0,16)	0,65 (0,29)	0,0014	0,57 (0,26)
LDL moyen (mmol/L) (SD)	3,90 (1,63)	4,09 (1,33)	0,6638	4,01 (1,44)
VLDL (mmol/L) (SD)	0,97 (0,42)	0,98 (0,43)	0,9530	0,98 (0,42)
Chitotriosidase (umol/L/h)	1053,9 (601,8)	927,4 (824,0)	0,5717	979,7 (735,6)
Sphingomyéline (mg/L)	375,1 (137,3)	530,8 (79,2)	0,0001	458,3 (134,1)
Sphingomyéline/protéine (nmol/mg protéine)		70,60 (54,43)	0,7564	70,60 (54,43)
Présence de manifesta- tion neurologique (nombre) (%)	8 (40,0%)	10 (33,3%)		18 (36,0%)

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Analyse de la représentativité de la population simulée chez l'enfant

Tableau 12. Caractéristiques des patients pédiatriques

	Accès précoce N=8	SPHINGO- 100 Fr N=3	Population simu- lée N=49
Age moyen à l'inclusion dans l'étude, ans (SD)	6,13 (5,19)	13,0 (4,6)	10,89 (4,21)
Age médian à l'inclusion dans l'étude, ans (min- max)	3,66 (0,6 – 13,5)	14 (8 – 17)	
Age moyen au diagnostic, ans (SD)	3,04 (3,84)	3,75 (1,46)	4,13 (3,46)

Age médian au diagnostic, ans (min – max)		1,79 (0,0 – 12,1)	3,17 (2,7 – 5,4)	
Homme, n (%)		4 (50%)	1 (33,3%)	30 (60,0%)
Ethnicité	Caucasian/white			44 (88,0%)
	Black			0
	Asian/Oriental			2 (4,0%)
	Other			3 (6,0%)
Taille moyenne, cm (SD)		109,63 (24)		128,98 (21,75)
Poids moyen, kg (SD)		20,63 (11,25)		30,69 (13,74)
IMC moyen, km.m², (SD)		15,95 (2,01)		17,55 (2,63)
Hépatomégalie, MN (SD)				2,41 (0,74)
Hépatomégalie, cm (SD)		11,51 (3,30) (N=7)		
Volume moyen de la rate, MN (SD)				15,60 (7,91)
Splénomégalie, cm (SD)		13,70 (2,66) (N=7)		
% DLco prédite moyenne (SD)		61,00 (-) (N=1)		59,68 (24,36)

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

4.1.4.3. Structure du modèle

Justification du choix des deux critères définissant l'évolution de la maladie

L'industriel justifie le choix des deux critères définissant l'évolution de la maladie par le fait que :

- la DLco est un indicateur de l'évolution de la maladie pulmonaire (augmentant la morbidité), représente un facteur prédictif de la mortalité et est corrélé aux mesures de qualité de vie chez les patients atteints de maladies pulmonaires
- la splénomégalie est au cœur de la physiopathologie sous-jacente de l'ASMD et le degré de splénomégalie chez les patients de type B est considéré comme marqueur de substitution du risque de saignement et de la maladie.

4.1.4.4. Estimation des probabilités de transitions

Données introduites dans le modèle

Tableau 13. Sources de données mobilisées chez les adultes pour estimer les matrices de transition

	Bras olipudase alfa	Bras soins standard
Année 1	ASCEND	ASCEND
	– 18 patients	– 18 patients
	– 52 semaines de suivi	– 52 semaines de suivi
	ASCEND extension - cross over bras placebo	SPHINGO-100
– Matrice 0 – 6 mois	– 18 patients	– 29 patients
– Matrice 6 – 12 mois	– 52 semaines de suivi	– 11 ans de suivi
	– Durée médiane de suivi : 38,2 mois	– Durée médiane de suivi : 121,7 mois

	Bras olipudase alfa	Bras soins standard
	DFI13412 5 patients 26 semaines de suivi	
Années suivantes Matrice 1 – 5 ans	ASCEND Extension 36 patients - Jusqu'à 4 ans de suivi - Durée médiane de suivi : 37,3 mois LTS13632 5 patients 6,5 ans de suivi - Durée médiane de suivi : 93 mois	SPHINGO-100 29 patients 11 ans de suivi - Durée médiane de suivi : 121,7 mois

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 14. Sources de données mobilisées chez les enfants pour estimer les matrices de transition

	Bras olipudase alfa	Bras soins standards
Année 1 - Matrice 0 – 6 mois - Matrice 6 – 12 mois	ASCEND-Peds 20 patients 64 semaines de suivi	SPHINGO-100 30 patients 11 ans de suivi - Durée médiane de suivi : 123,2 mois
Années suivantes Matrice 1 – 5 ans	LTS13632 20 patients 6,5 ans de suivi - Durée médiane de suivi : 49,8 mois	SPHINGO-100 30 patients 11 ans de suivi - Durée médiane de suivi : 123,2 mois

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Quatre matrices pour olipudase alfa (0 à 6 mois, 6 à 12 mois, 1 à 5 ans puis après 5 ans) et 3 matrices pour les soins standards (0 à 6 mois, 6 à 12 mois, puis après 1 an) :

- Matrice 0-6 mois : effet traitement uniquement modélisé sur le volume de la rate afin de tenir compte de la réponse précoce sur cet organe (les patients restent dans leur état initial de DLco) ;
- Matrice 6-12 mois : effet modélisé sur le volume de la rate et le niveau de DLco ;
- Matrice après 1 an : effet constant appliquée sur toute la fin de la simulation.

Les probabilités de transition de la population adulte sont appliquées à la population pédiatrique à partir de 18 ans.

Matrices de transition chez les adultes (Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022)

Tableau 15. Répartition initiale des adultes dans les 9 états de santé

Niveau de DLco (%)	Volume de la rate (MN)
--------------------	------------------------

	<6	6–15	≥15
≥80	0,55%	2,85%	0,66%
40–80	10,41%	54,13%	12,49%
≤40	2,56%	13,29%	3,07%

Tableau 16. Matrices de transition entre les volumes de rate (MN) – Bras olipudase alfa – Adultes

Etat de santé actuel		Etat de santé suivant		
		<6	6–15	≥15
0-6 mois	<6	1	0	0
	6–15	0,362	0,639	0
	≥15	0,213	0,645	0,142
6-12 mois	<6	0,975	0,025	0
	6–15	0,125	0,875	0
	≥15	0,035	0,452	0,513
Années 2 à 5	<6	0,954	0,046	0
	6–15	0,231	0,769	0
	≥15	0,108	0,628	0,264
Années 5 et suivantes	<6	0,954	0,046	0
	6–15	0,231	0,769	0
	≥15	0,108	0,628	0,264

Tableau 17. Matrices de transition entre les niveaux de DLco (%) – Bras olipudase alfa - Adultes

Etat de santé actuel		Etat de santé suivant		
		≥80	40–80	≤40
0-6 mois	≥80	1	0	0
	40–80	0	1	0
	≤40	0	0	1
6-12 mois	≥80	1	0	0
	40–80	0,063	0,937	0
	≤40	0,029	0,720	0,251
Années 2 à 5	≥80	0,475	0,525	0
	40–80	0,135	0,865	0

Etat de santé actuel		Etat de santé suivant		
		≥80	40–80	≤40
	≤40	0	0	1
Années 5 et suivantes	≥80	0,475	0,525	0
	40–80	0,135	0,865	0
	≤40	0	0	1

Tableau 18. Matrices de transition entre les volumes de rate (MN) – Bras soins standards - Adultes

Etat de santé actuel		Etat de santé suivant		
		<6	6–15	≥15
0-6 mois	<6	1	0	0
	6–15	0	0,930	0,070
	≥15	0	0	1
6-12 mois	<6	1	0	0
	6–15	0	0,980	0,020
	≥15	0	0	1
Années 2 et suivantes	<6	1	0	0
	6–15	0	0,960	0,040
	≥15	0	0	1

Tableau 19. Matrices de transition entre les niveaux de DLco (%) – Bras soins standards - Adultes

Etat de santé actuel		Etat de santé suivant		
		≥80	40–80	≤40
0-6 mois	≥80	1	0	0
	40–80	0	1	0
	≤40	0	0	1
6-12 mois	≥80	0,382	0,593	0,025
	40–80	0	0,935	0,065
	≤40	0	0	1
Années 2 et suivantes	≥80	0,912	0,086	0,002
	40–80	0	0,955	0,045
	≤40	0	0	1

Matrices de transition chez les enfants (Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022)

Tableau 20. Répartition initiale des enfants dans les 9 états de santé

Niveau de DLco (%)	Volume de la rate (MN)		
	<6	6–15	≥15
≥80	1,65%	13,17%	7,41%
40–80	3,84%	30,73%	17,28%
≤40	1,92%	15,36%	8,64%

Tableau 21. Matrices de transition entre les volumes de rate (MN) – Bras olipudase alfa - Enfants

Etat de santé actuel		Etat de santé suivant		
		<6	6–15	≥15
0–6 mois	<6	1	0	0
	6–15	0,262	0,738	0
	≥15	0,079	0,436	0,485
6-12 mois	<6	0,976	0,024	0
	6–15	0,113	0,887	0
	≥15	0,043	0,593	0,365
Années 2 à 5	<6	0,955	0,045	0
	6–15	0,211	0,789	0
	≥15	0,124	0,743	0,133
Années 5 et suivantes	<6	0,955	0,045	0
	6–15	0,211	0,789	0
	≥15	0,124	0,743	0,133

Tableau 22. Matrices de transition entre les niveaux de DLco (%) – Bras olipudase alfa - Enfants

Etat de santé actuel		Etat de santé suivant		
		≥80	40–80	≤40
0-6 mois	≥80	1	0	0
	40–80	0	1	0
	≤40	0	0	1
6-12 mois	≥80	1	0	0
	40–80	0,247	0,753	0
	≤40	0	0	1

Etat de santé actuel		Etat de santé suivant		
		≥80	40–80	≤40
Années 2 à 5	≥80	0,578	0,422	0
	40–80	0,395	0,605	0
	≤40	0,371	0,628	0
Années 5 et suivantes	≥80	0,578	0,422	0
	40–80	0,395	0,605	0
	≤40	0,371	0,628	0

Tableau 23. Matrices de transition entre les volumes de rate (MN) – Bras soins standards - Enfants

Etat de santé actuel		Etat de santé suivant		
		<6	6–15	≥15
0-6 mois	<6	1	0	0
	6–15	0	1	0
	≥15	0	0	1
6-12 mois	<6	0,915	0,085	0
	6–15	0	1	0
	≥15	0	0	1
Années 2 et suivantes	<6	0,838	0,162	0
	6–15	0	1	0
	≥15	0	0	1

Tableau 24. Matrices de transition entre les niveaux de DLco (%) – Bras soins standards - Enfants

Etat de santé actuel		Etat de santé suivant		
		≥80	40–80	≤40
0-6 mois	≥80	1	0	0
	40–80	0	1	0
	≤40	0	0	1
6-12 mois	≥80	0,527	0,473	0
	40–80	0	1	0
	≤40	0	0	1

Etat de santé actuel		Etat de santé suivant		
		≥80	40–80	≤40
Années 2 et suivantes	≥80	0,932	0,066	0,002
	40–80	0	0,944	0,056
	≤40	0	0	1

4.1.4.5. Estimation de la mortalité

Tableau 25. Ratio standardisé de mortalité (toutes causes)

Splénomégalie	SMR
Sans splénomégalie sévère	4,3
Avec splénomégalie sévère	43,1

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

4.1.4.6. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 26. Sélection des EI liés au traitement chez les adultes

		Soins standards		Olipudase alfa	
		Légers	Modérés	Légers	Modérés
Type d'EI retenus (nombre de termes sélectionnés - MedDRA)		6			
Nombre d'EI (incluant l'ensemble des occurrences) parmi les EI sélectionnés		23	0	36	9
Nombre d'EI total observés		37	3	60	17
% d'EI sélectionnés / total d'EI observés	Par sévérité	62 %	0 %	60 %	53 %
	Parmi l'ensemble des EI	58 %		58 %	

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 27. Sélection des EI liés au traitement chez les enfants

		Olipudase alfa	
		Evénements légers	Evénements modérés
Type d'EI retenus (nombre de termes sélectionnés - MedDRA)		12	
Nombre d'EI (incluant l'ensemble des occurrences) parmi les EI sélectionnés		110	0
Nombre d'EI total observés		131	5
% sélection / EI observés	Par sévérité	84 %	0 %
	Parmi l'ensemble des EI	81 %	

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 28. Type d'EI liés au traitement pris en compte chez les adultes et fréquences associées

	Soins standards (N=18)		Olipudase alfa (N=18)	
	Evénements légers	Evénements modérés	Evénements légers	Evénements modérés
Nombre d'EI sélectionnés	23	0	36	9
Céphalée	22,22 %	0 %	16,11 %	50 %
Nausée	27,78 %	0 %	11,11 %	0 %
Arthralgie	0 %	0 %	38,89 %	0 %
Vomissements	33,33 %	0 %	0 %	0 %
Hypertension	22,22 %	0 %	0 %	0 %
Elévation de la bilirubine	22,22 %	0 %	0 %	0 %

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 29. Type d'EI liés au traitement pris en compte chez les enfants et fréquences associées

	Olipudase alfa (N=18)	
	Evénements légers	Evénements modérés
Nombre d'EI sélectionnés	100	0
Céphalées	50 %	0 %
Vomissements	85 %	0 %
Nausées	20 %	0 %
Douleurs abdominales	30 %	0 %
Douleurs abdominales supérieures	20 %	0 %
Urticaire	115 %	0 %
Rash	25 %	0 %
Macule	15 %	0 %
Papule	30 %	0 %
Pyrexie	125 %	0 %
Elévation de la protéine C réactive	20 %	0 %
Elévation de la ferritine sérique	15 %	0 %

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Complications

Tableau 30. Taux annuel de survenue des complications hépatiques, spléniques et cardiovasculaire, et risque relatif associé

	Taux annuel	RR	Probabilité Soc	Probabilité olipudase alfa	Source
Hépatiques	0,035	0,10	3,4%	0,3%	Taux annuel : SHINGO-302 RR : ASCEND
Spléniques	0,023	1.0	2,3%	2,3%	Taux annuel : SHINGO-302

Cardiovasculaires	0,030	1.0	3,0%	3,0%	RR : hypothèse
-------------------	-------	-----	------	------	----------------

Source : rapport technique de l'industriel décembre 2022

Tableau 31 . Probabilité de survenue des complications respiratoires et hémorragiques

	Taux annuel	OR	Probabilités
Complications respiratoires			
DLCO ≥80	0,141	-	13,1 %
DLCO 40–80	-	2,14	26,0 %
DLCO ≤40	-	3,12	35,6 %
Complications hémorragiques			
SV <6	0,027	-	2,7 %
SV 6–15	-	5,39	2,7 %
SV ≥15	-	13,72	6,7 %

Source : rapport technique de l'industriel décembre 2022

4.1.5. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.5.1. Sources de données

Sources des désutilités liées aux complications :

- Complications respiratoires : 0,034 QALY sur la base d'une étude de Galante et al. rapportant la qualité de vie liée aux hospitalisations pour pneumonies dans le cadre des maladies à pneumocoque et pailloma virus, basée sur une étude de vignettes auprès de participants argentins et du questionnaire EQ-5D relatif à l'état de santé décrit par la vignette, valorisé par les préférences de la population générale du Royaume-Uni.
- Complications hépatiques : 0,184 QALY sur la base de l'étude de McLernon et al. reposant une méta-analyse portant sur la qualité de vie et l'utilité des patients d'Allemagne, du Canada, des Etats-Unis et du Royaume-Uni atteints de maladie hépatiques.
- Complications spléniques : 0,080 QALY sur la base de l'étude de Snyder et al. mesurant la qualité de vie liée au purpura thrombopénique immunologique chez un groupe de patients malades et un groupe de patients contrôle, à partir des questionnaires génériques EQ-5D et SF-36 valorisés selon les préférences de la population générale américaine.
- Complications cardiovasculaires : 0,297 QALY sur la base de l'étude de Sullivan et al., estimant la qualité de vie liée aux complications chez des patients atteints de diabète aux Etats-Unis et présentant des comorbidités liées aux diabètes, à partir du questionnaire SF-36 dont les réponses ont été transformées par mapping en réponses EQ-5D et valorisées selon les préférences de la population générale du Royaume-Uni. Le différentiel relatif aux angines a été retenu ici afin de valoriser la désutilité liée aux complications cardiovasculaires.
- Complications hémorragiques : 0,129 QALY sur la base de l'étude de Szende et al., mesurant la qualité de vie des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique à partir d'une étude de vignettes conduite en population générale du Royaume-Uni et valorisées selon la méthode du TTO.

4.1.5.2. Méthode d'estimation

Tableau 32. Synthèse des données d'utilité

État ou événement	Valeur d'utilité / désutilité	IC95%	Référence
ASMD sans atteinte			Etude de vignettes, définies auprès de patients, aidants et cliniciens et valorisées en population générale UK
— Volume de la rate <6 MN	0,918 (adultes) 0,939 (enfants)	[0,892 ; 0,943] [0,924 ; 0,953]	
— DLco ≥80 %			
ASMD avec atteinte modérées de la DLco			
— Volume de la rate <6 MN	0,847 (adultes) 0,882 (enfants)	[0,817 ; 0,876] [0,862 ; 0,903]	
— DLco 40-80 %			
ASMD avec atteinte sévère de la DLco			
— Volume de la rate <6 MN	0,622 (adultes) 0,741 (enfants)	[0,578 ; 0,666] [0,703 ; 0,777]	
— DLco ≤40 %			
ASMD avec atteinte modérée du volume de la rate			
— Volume de la rate 6-15 MN	0,837 (adultes) 0,867 (enfants)	[0,806 ; 0,867] [0,840 ; 0,893]	
— DLco ≥80 %			
ASMD modérée			Etude de vignettes, définies auprès de patients, aidants et cliniciens et valorisées en population générale UK
— Volume de la rate 6-15 MN	0,770 (adultes) 0,809 (enfants)	[0,736 ; 0,804] [0,775 ; 0,842]	
— DLco 40-80 %			
Atteinte sévère de la DLco et modérée du volume de la rate			
— Volume de la rate 6-15 MN	0,527 (adultes) 0,654 (enfants)	[0,472 ; 0,583] [0,606 ; 0,702]	
— DLco ≤40 %			
Atteinte sévère du volume de la rate			
— Volume de la rate ≥15 MN	0,636 (adultes) 0,685 (enfants)	[0,588 ; 0,682] [0,645 ; 0,723]	
— DLco ≥80 %			
Atteinte modérée de la DLco et sévère du volume de la rate			
— Volume de la rate ≥15 MN	0,532 (adultes) 0,594 (enfants)	[0,474 ; 0,591] [0,542 ; 0,646]	
— DLco 40-80 %			
ASMD sévère			Etude de vignettes, définies auprès de patients, aidants et cliniciens et valorisées en population générale UK
— Volume de la rate ≥15 MN	0,333 (adultes) 0,450 (enfants)	[0,268 ; 0,398] [0,390 ; 0,510]	
— DLco ≤40 %			

Complication respiratoire	-0,034 QALY	[-0,048 ; 0,118]	Galante et al.
Complication hépatique	-0,184 QALY	[-0,147 ; 0,221]*	McLernon et al.
Complication splénique	-0,080 QALY	[-0,100 ; -0,060]	Snyder et al.
Complication cardiovasculaire	-0,297 QALY	[-0,238 ; 0,356]*	Sullivan et al.
Saignements	-0,129 QALY	[-0,148 ; 0,061]	Szende et al.

* Données calculées, IC estimé à +/-20% de la valeur centrale

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

4.1.6. Mesure et valorisation des coûts

4.1.6.1. Coûts pris en compte, mesure, valorisation et calcul des coûts

Tableau 33. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle

Ressource	Volume/ fréquence	Coût unitaire	Coût annuel moyen	Sources
Coût d'acquisition d'olipudase alfa				
1 dose tous les 14j, escalade de dose à l'initiation puis dose d'entretien à 3 mg/kg		██████ € TTC la dose de 20 mg, soit ██████ €/mg	Adulte. Année 1 : ██████ Années suivantes : ██████ Enfant. Année 1 : ██████ Années suivantes : dépend du poids	Volume : RCP Prix : Sanofi France
Coût d'administration d'olipudase alfa				
Administration en HDJ uniquement la 1ère année chez l'adulte, et jusqu'à 18 ans chez l'enfant (hypothèse)	À chaque administration + transport A/R	██████ € / administration (dont ██████ de transport A/R)	██████	Volume : Scan-Santé Valorisation : ENC 2019 (GHM 28Z17Z) Transport : rapport de la cour des comptes
Acte infirmier à partir de la 2nde année chez l'adulte (hypothèse)	À chaque administration	██████ par administration	██████	Valorisation : Tarifs conventionnels des IDE
Coûts de suivi				
Olipudase alfa	Suivi annuel	Adulte Année 1 : 2165,38 € Années suivantes : 1146,47 € Enfant Année 1 : 1 954,29 € Années suivantes : 782,83 €	Fréquence : expert Valorisation : Ameli, NABM, CCAM et JO	
Soins Standard		Adulte : 1 131,83 € chaque année Enfant		

		Année 1 : 969,69 €	
		Années suivantes : 817,14 €	

Coûts liés aux événements indésirables

Olipudase alfa	1er cycle	Adulte : 92,49 € Enfant : 203,30 €	Fréquence : experts Valorisation : Ameli, Medic'AM, NABM, JO
Soins Standard	1er cycle	Adulte : 49,84 € Enfant : 0 €	

Coûts liés aux complications

Respiratoire	Lors de l'événement	Adulte : 2 535,50€ ; Enfant : 2 397,65€	Volume : Scan-Santé Valorisation : ENC 2019
Splénique		Adulte et enfant : 2 304,22 €	
Hépatique		Adulte et enfant : 1 608,60 €	
Cardiovasculaire		Adulte : 10 952,13€ ; Enfant : 10 690,14€	
Saignement		Adulte : 1 530,18 € ; Enfant : 1 559,11 €	

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

4.1.6.2. Coût d'acquisition du traitement

Tableau 34. Coûts de traitement annuel par olipudase alfa

		Taux de compliance	Source	Dose annuelle totale en fonction de la dose maximale tolérée (sans partage de flacon)	Coût annuel de traitement, sans partage de flacons
Enfants	Année 1 (escalade et entretien)	99,2 %	ASCEND-Peds	1 697 mg	████████
	Années suivantes (entretien)	96,8 %	Étude LTS	Dépend du poids des enfants qui varie chaque année	
Adultes	Année 1 (escalade et entretien)	95,3 %	ASCEND	4 082 mg	████████
	Années suivantes (entretien)	89,8 %	ASCEND-extension	5 084 mg	████████

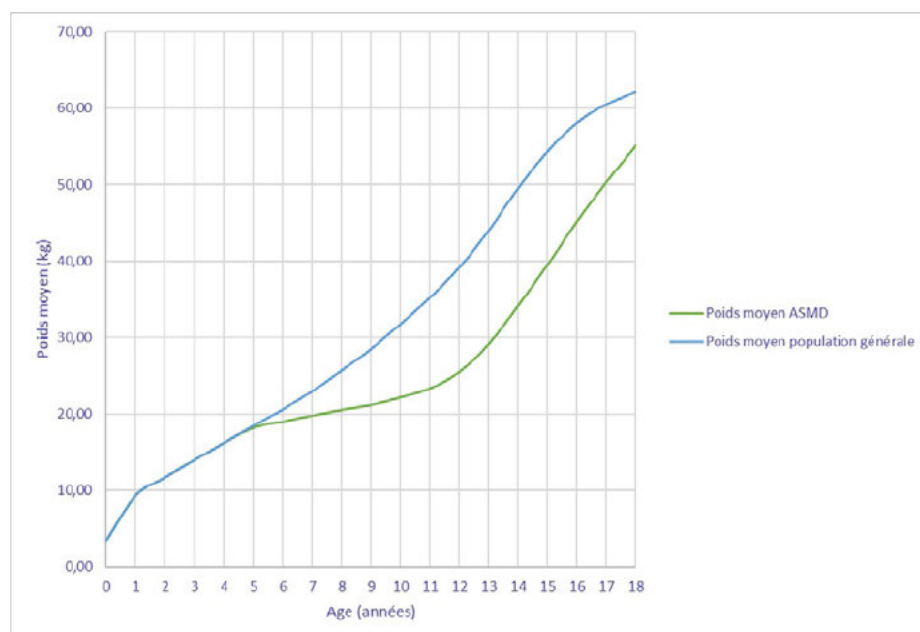
Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Chez les enfants, le poids moyen est calculé en fonction :

- De l'âge des patients (évolution au cours du temps),
- Du z-score observé dans l'étude SPHINGO-100.
- D'un poids moyen de 23,32 kg associé à l'âge d'entrée dans la cohorte de 11 ans pour des patients atteints d'ASMD (z-score appliqué).

Le z-score permet de calculer la variation de poids des patients atteints d'ASMD par rapport au poids de la population générale anglaise au regard des retards de croissance qui les touchent du fait de la pathologie. La variation de poids par rapport à la population générale ainsi calculée au regard du z-score est présenté dans la figure suivante.

Figure 1. Evolution du poids moyen estimé pour les patients pédiatriques atteints d'ASMD



Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

4.1.6.3. Coût d'administration du traitement

Tableau 35. Coûts d'administration d'un traitement administré par voie intraveineuse (GHM 28Z17Z)

Secteur	Nombre de sé-jours en 2019	Coût ENC 2019 total	Dont liste en sus	Dont ATU / AP	Coût total 2019 hors liste en sus / ATU-AP
Public	██████	1 769 €	██████	██████	██████
Privé	██████	959 €	██████	-	██████
TOTAL	██████				██████

Ce coût d'administration à l'hôpital est appliqué à chaque administration chez les enfants, jusqu'à ce qu'ils atteignent l'âge adulte et uniquement la 1ère année chez les adultes.

Pour les années suivantes chez les adultes, l'administration est considérée être réalisée au domicile du patient par une infirmière. Ce choix est fait afin de correspondre à la pratique courante attendue de l'administration d'un traitement substitutif administré de façon chronique.

L'administration étant d'une durée de quatre heures dans la phase d'entretien, une valorisation par █ AIS a été effectuée, conformément au guide méthodologique de la HAS. L'acte infirmier de soin étant d'une valeur unitaire de █ €, le coût d'une administration par une infirmière est de █

4.1.7. Validation

4.1.7.1. Validation interne chez l'adulte (source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022)

Bras olipudase alfa

Chez les patients adultes traités par olipudase alfa, les données agrégées des études ASCEND (bras olipudase alfa), ASCEND phase d'extension (bras placebo passé sous olipudase alfa à 52 semaines) et DFI/LTS ont été comparées aux sorties du modèle.

Tableau 36. Validité interne – patients adultes, bras olipudase alfa

Modèle				Observations			
BASELINE	<6	6 - 15	≥15	BASELINE (N=37)	<6	6 - 15	≥15
≥80	0,55 %	2,85 %	0,66 %	≥80	2,70 %	0,00 %	0,00 %
40 - 80	10,41%	54,13%	12,49%	40 - 80	10,81%	56,76%	16,22%
≤40	2,56 %	13,30%	3,07 %	≤40	0,00 %	10,81%	2,70 %
6 mois	<6	6 - 15	≥15	6 mois (N=29)	<6	6 - 15	≥15
≥80	1,71 %	2,24 %	0,09 %	≥80	3,45 %	0,00 %	0,00 %
40 - 80	32,59%	42,55%	1,75 %	40 - 80	37,93%	55,17%	0,00 %
≤40	8,01 %	10,45%	0,43 %	≤40	3,45 %	0,00 %	0,00 %
1 an - modèle	<6	6 - 15	≥15	1 an (N=28)	<6	6 - 15	≥15
≥80	4,56 %	4,76 %	0,11 %	≥80	3,57 %	0,00 %	0,00 %
40 - 80	41,33%	43,19%	0,99 %	40 - 80	42,86%	46,43%	0,00 %
<40	2,29 %	2,39 %	0,05 %	≤40	3,57 %	0,00 %	3,57 %
2 ans - modèle	<6	6 - 15	≥15	2 ans (N=17)	<6	6 - 15	≥15
≥80	9,26 %	6,68 %	0,05 %	≥80	5,88 %	5,88 %	0,00 %
40 - 80	45,54%	32,85%	0,23 %	40 - 80	58,82%	23,53%	0,00 %
≤40	2,73 %	1,97 %	0,01 %	≤40	5,88 %	0,00 %	0,00 %

Bras soins standards

Chez les patients adultes traités par soins standards, les données agrégées des études ASCEND (bras placebo) et SPHINGO-100 ont été comparées aux sorties du modèle.

Tableau 37. Validité interne – patients adultes, bras soins standard

Modèle				Observations			
BASELINE	<6	6 - 15	≥15	BASELINE (N=37)	<6	6 - 15	≥15
≥80	0,55 %	2,85 %	0,66 %	≥80	0,00 %	5,41 %	0,00 %
40 - 80	10,41%	54,13%	12,49%	40 - 80	10,81%	51,35%	8,11 %
≤40	2,56 %	13,30%	3,07 %	≤40	2,70 %	16,22%	5,41 %
6 mois	<6	6 - 15	≥15	6 mois (N=29)	<6	6 - 15	≥15
≥80	0,55 %	2,64 %	0,84 %	≥80	0,00 %	0,00 %	0,00 %

40 - 80	10,39%	50,27%	16,07%	40 - 80	5,88 %	58,82%	11,76%
≤40	2,55 %	12,35%	3,95 %	≤40	0,00 %	17,65%	5,88 %
1 an - modèle	<6	6 - 15	≥15	1 an (N=28)	<6	6 - 15	≥15
≥80	0,22 %	1,05 %	0,36 %	≥80	0,00 %	0,00 %	3,45 %
40 - 80	10,03%	47,52%	16,27%	40 - 80	20,69%	51,72%	3,45 %
≤40	3,24 %	15,36%	5,26 %	≤40	3,45 %	6,90 %	10,34%

4.1.7.2. Validation interne chez l'enfant (source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022)

Bras olipudase alfa

Chez les patients pédiatriques traités par olipudase alfa, les données agrégées des études ASCEND-Peds et LTS ont été comparées aux sorties du modèle.

Tableau 38. Validité interne – patients pédiatriques, bras olipudase alfa

Modèle				Observations			
BASELINE	<6	6 - 15	≥15	BASELINE (N=9)	<6	6 - 15	≥15
≥80	1,65 %	13,17%	7,41 %	≥80	0,00 %	0,00 %	0,00 %
40 - 80	3,84 %	30,73%	17,28%	40 - 80	0,00 %	55,56%	33,33%
≤40	1,92 %	15,37%	8,64 %	≤40	0,00 %	11,11%	0,00 %
6 mois	<6	6 - 15	≥15	6 mois (N=9)	<6	6 - 15	≥15
≥80	5,69 %	12,94%	3,59 %	≥80	0,00 %	0,00 %	11,11%
40 - 80	13,27%	30,19%	8,37 %	40 - 80	33,33%	44,44%	0,00 %
≤40	6,63 %	15,10%	4,19 %	≤40	0,00 %	11,11%	0,00 %
1 an - modèle	<6	6 - 15	≥15	1 an (N=10)	<6	6 - 15	≥15
≥80	11,30%	21,66%	2,06 %	≥80	0,00 %	20,00%	10,00%
40 - 80	12,59%	24,12%	2,29 %	40 - 80	30,00%	30,00%	0,00 %
≤40	8,36 %	16,03%	1,52 %	≤40	0,00 %	10,00%	0,00 %
2 ans - modèle	<6	6 - 15	≥15	2 ans (N=14)	<6	6 - 15	≥15
≥80	20,18%	24,71%	0,35 %	≥80	21,43%	21,43%	7,14 %
40 - 80	24,38%	29,86%	0,43 %	40 - 80	21,43%	28,57%	0,00 %
≤40	0,00 %	0,00 %	0,00 %	≤40	0,00 %	0,00 %	0,00 %

Bras soins standards

Chez les patients pédiatriques traités par soins standards, les données de l'étude SPHINGO-100 ont été comparées aux sorties du modèle.

Tableau 39. Validité interne – patients pédiatriques, bras soins standard

Modèle				Observations			
BASELINE	<6	6 - 15	≥15	BASELINE (N=18)	<6	6 - 15	≥15
≥80	1,65 %	13,17%	7,41 %	≥80	5,56 %	16,67%	11,11%
40 - 80	3,84 %	30,73%	17,28%	40 - 80	5,56 %	16,67%	11,11%
≤40	1,92 %	15,37%	8,64 %	≤40	0,00 %	22,22%	11,11%
1 an	<6	6 - 15	≥15	1 an (N=20)	<6	6 - 15	≥15
≥80	0,79 %	7,01 %	3,89 %	≥80	0,00 %	35,00%	0,00 %
40 - 80	4,23 %	37,34%	20,72%	40 - 80	5,00 %	25,00%	25,00%
≤40	1,76 %	15,52%	8,62 %	≤40	0,00 %	5,00 %	5,00 %

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats sur les coûts

Population adulte :

Tableau 40. Résultats sur les coûts totaux et désagrégés - analyse de référence - Population adulte

Poste de coût	Olipudase alfa	Soins standards	Différentiel olipudase alfa vs soins standards
Acquisition du médicament			
Administration du médicament			
Coût des complications	25 324,81 €	24 099,60 €	1 225,21 €
Complications respiratoires	14 508,20 €	12 952,53 €	1 555,67 €
Complications hépatiques	131,62 €	902,83 €	-771,21 €
Complications spléniques	1 227,06 €	854,90 €	372,16 €
Complications cardiovasculaires	7 581,05 €	5 281,80 €	2 299,26 €
Complications hémorragiques	1 876,87 €	4 107,55 €	-2 230,68 €
Coût des soins courants	27 639,98 €	37 494,93 €	-9 854,96 €
Visites de professionnels de santé	1 075,09 €	18 747,47 €	-17 672,38 €
Surveillance et tests de laboratoire	26 564,89 €	18 747,47 €	7 817,42 €
Événements indésirables liés au traitement	92,48 €	49,85 €	42,63 €
Coût total	18 644 983,94 €	61 644,39 €	18 583 339,55 €

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Population pédiatrique :

Tableau 41. Résultats sur les coûts totaux et désagrégés - analyse de référence - Population pédiatrique

Poste de coût	Olipudase alfa	Soins standards	Différentiel olipudase alfa vs soins standards
Acquisition du médicament			
Administration du médicament			
Coût des complications	34 484,97 €	36 730,01 €	-2 245,05 €
Complications respiratoires	18 915,57 €	18 309,51 €	606,06 €
Complications hépatiques	191,58 €	1 343,30 €	-1 151,72 €
Complications spléniques	1 785,99 €	1 272,00 €	513,99 €
Complications cardiovasculaires	10 770,20 €	7 670,71 €	3 099,50 €
Complications hémorragiques	2 821,62 €	8 134,49 €	-5 312,87 €
Coûts de suivi	37 766,73 €	25 954,14 €	11 812,59 €
Événements indésirables liés au traitement	203,32 €	- €	203,32 €
Coût total	25 916 692,56 €	62 684,15 €	25 854 008,41 €

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

4.2.1.2. Résultats désagrégés sur les critères de santé

Population adulte :

Tableau 42. Résultats de santé totaux - analyse de référence - Population adulte

	Olipudase alfa	Soins standards	Différentiel olipudase alfa vs soins standards
Années de vie	23,67	16,56	7,10
QALY	19,24	9,67	9,57

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 43. Nombre cumulé de complications sur tout l'horizon temporel - analyse de référence – Population adulte

	Olipudase alfa	Soins standards	Différentiel olipudase alfa vs soins standards
Complications respiratoires	8,28	6,95	1,33
Complications hépatiques	0,12	0,76	-0,64
Complications spléniques	0,77	0,50	0,27
Complications cardiovasculaires	1,01	0,65	0,36
Complications hémorragiques	1,71	3,55	-1,83

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Population pédiatrique :

Tableau 44. Résultats de santé totaux - analyse de référence - Population pédiatrique

	Olipudase Alfa	Soins standards	Différentiel olipudase alfa vs soins standards
Années de vie	34,34	24,53	9,81
QALY	28,51	12,93	15,57

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Tableau 45. Nombre cumulé de complications sur tout l'horizon temporel - analyse de référence – Population pédiatrique

Nombre cumulé de complications	Olipudase alfa	Soins standards	Différentiel olipudase alfa vs soins standards
Complications respiratoires	12,91	11,39	1,52
Complications hépatiques	0,19	1,23	-1,04
Complications spléniques	1,26	0,81	0,45
Complications cardiovasculaires	1,64	1,06	0,59
Complications hémorragiques	2,79	7,75	-4,96

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

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

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants et aux choix de modélisation

Population adulte :

Tableau 46. Résultats des analyses en scénario – Population adulte

Paramètre	Scénario	RDCR (€/QALY) versus soins standards	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 1 942 762,50 €/QALY versus soins standards			
Actualisation	0%	1 791 399,91 €	-7,79
	4,5 %	2 218 275,46 €	14,18
Horizon temporel	20 ans	2 693 131,84 €	38,62
	30 ans	2 258 151,19 €	16,23
Taux de mortalité standardisé (SMR)	SMR estimé à partir des données de l'étude française ASSUR SMR =5,6	1 903 766,74 €	-2,01
Taux de mortalité standardisé (SMR) sans distinction du la sévérité de la splénomégalie	SMR calculé directement à partir des taux de mortalité par âge dans la population générale française	1 991 351,02 €	2,50
	Borne basse du SMR = 4,33	1 898 275,82 €	-2,29
	Borne haute du SMR = 20,67	1 989 279,78 €	2,39
Extrapolation de l'effet traitement	Stabilisation des patients traités par olipudase alfa dès l'année 5	1 985 417,58 €	2,20

Paramètre	Scénario	RDCR (€/QALY) versus soins stan- dards	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Effets indésirables	Application des effets indésirables à chaque cycle	1 942 976,88 €	0,01
	Absence d'effet indésirable	1 942 762,50 €	0,00
Effet traitement sur la survenue de complications hépatiques	Absence d'effet traitement	1,961,109.55 €	0.94
Scores d'utilité	Modèle mixte à mesures répétées à partir des données de l'essai ASCEND	2 829 343,53 €	45,64
	Ajustement des utilités en fonction de l'âge	2 235 581,31 €	15,07
	Application de désutilité liée à l'injection	2 030 445,20 €	4,51
Acquisition des traitements	Partage de flacon	1 842 720,00 €	-5,15
Coût total de suivi	Coût de suivi sous olipudase alfa identique à ceux sous soins standards la 1ère année	1 942 708,86 €	-0,00
Coût des traitements de suivi	Absence de coût de traitement de suivi chez les adultes	1 943 122,16 €	0,02
Matrice de transition	Matrices de transition estimées uniquement sur les données de l'essai ASCEND	1 399 119,15 €	-27,98

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Population pédiatrique :

Tableau 47. Résultats des analyses en scénario – Population pédiatrique

Paramètre	Scénario	RDCR (€/QALY) versus soins stan- dards	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 1 660 081,163€/QALY versus soins standards			
Actualisation	0%	1 537 273,43 €	-7,40
	4,5%	1 988 046,04 €	19,76
Horizon temporel	50 ans	1 812 292,34 €	9,17
	60 ans	1 708 971,05 €	2,95
Taux de mortalité standardisé (SMR)	SMR estimé à partir des données de l'étude française ASSUR	1 677 686,32 €	1,06
Taux de mortalité standardisé (SMR) sans distinction du la sévérité de la splénomégalie	SMR calculé directement à partir des taux de mortalité par âge dans la population générale française	1 655 281,41 €	-0,29
	Borne basse du SMR = 4,33	1 685 212,23 €	1,51
	Borne haute du SMR = 20,67	1 655 402,62 €	-0,28
Extrapolation de l'effet traitement	Stabilisation des patients traités par olipudase alfa à partir de l'année 5	1,657,503.20 €	-0.16

Paramètre	Scénario	RDCR (€/QALY) versus soins standards	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Effet traitement sur la survenue de complications hépatiques	Absence d'effet traitement	1,675,591.35 €	0.93
Effets indésirables	Application des effets indésirables à chaque cycle	1 660 709,13 €	0,04
	Absence d'effet indésirable	1 660 081,16 €	0,00
Scores d'utilité	Intégration d'une désutilité liée à l'injection	1 727 218,41 €	4,04
	Modèle mixte à mesures répétées à partir des données de l'essai ASCEND	2 740 826,35 €	65,10
	Ajustement des utilités en fonction de l'âge	1 839 001,12 €	10,78
Acquisition des traitements	Partage de flacon	1 569 812,04 €	-5,44
Coût d'administration	Administration à domicile dès la 2ème année chez les enfants	1 634 894,21 €	-1,52
Coût total de suivi	Coût de suivi sous olipudase alfa identique à ceux sous soins standards la 1ère année	1 660 049,75 €	0,00
Coût des traitements de suivi	Application du coût estimé chez les adultes aux enfants	1 660 081,65 €	0,00

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste

Tableau 48. 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
Population simulée						
Age moyen chez les adultes	34	IC95%	29	39	Normale (μ , σ)	Moyenne et écart-type de l'essai pivot
Age moyen chez les enfants	11	IC95%	9	13	Normale (μ , σ)	Moyenne et écart-type de l'essai pivot
Poids moyen des adultes	64,5 kg	IC95%	37 kg	92 kg	Normale (μ , σ)	Moyenne et écart-type de l'essai pivot
Poids moyen des enfants	23,32 kg	±20 %	18,66 kg	27,99 kg	Normale (μ , σ)	Moyenne et écart-type du poids associé à

						un âge de 11 ans
Matrices de transition	Valeurs multiples	-	-	-	Dirichlet	

Mortalité

SMR sans splénomégalie sévère	4,3	±20 %	3,4	5,2	Normale (μ , σ)	
SMR avec splénomégalie sévère	43,1	±20 %	34,5	51,7	Normale (μ , σ)	

Complications respiratoires

Taux de survenue annuel DLco ≥ 80	0,14	±20 %	0,11	0,18	Lognormale (σ)	
OR DLco 40-80	2,14	IC95%	0,67	6,87	Lognormale (σ)	
OR DLco ≤ 40	3,12	IC95%	0,42	22,99	Lognormale (σ)	

Complications hémorragiques

Taux de survenue annuel SV < 6	0,027	±20 %	0,02	0,04	Lognormale (σ)	
OR SV 6-15	5,39	IC95%	0,53	56,95	Lognormale (σ)	
OR SV ≥ 15	13,72	IC95%	1,10	171,47	Lognormale (σ)	

Complications hépatiques

Taux de survenue annuel	0,035	±20 %	0,02	0,05	Lognormale (σ)	
RR	0,10	±20 %	0,01	1,92	Lognormale (σ)	

Complications spléniques

Taux de survenue annuel	0,023	±20 %	0,01	0,03	Lognormale (σ)	
RR	1	±20 %	0,80	1	Lognormale (σ)	Valeur maximale 1

Complications cardiovasculaires

Taux de survenue annuel	0,030	±20 %	0,02	0,05	Lognormale (σ)	
RR	1	±20 %	0,80	1	Lognormale (σ)	Valeur maximale 1

Scores d'utilité chez les adultes

DLco $\geq 80\%$ SV <6	0,918	IC95%	0,892	0,943	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de l'étude vignettes
DLco 40-80 SV <6	0,847		0,817	0,876		
DLCO ≤ 40 SV <6	0,622		0,578	0,666		
DLco $\geq 80\%$ SV 6-15	0,837		0,806	0,867		
DLco 40-80 SV 6-15	0,770		0,736	0,804		
DLCO ≤ 40 SV 6-15	0,527		0,472	0,583		
DLco $\geq 80\%$ SV >15	0,636		0,588	0,682		
DLco 40-80 SV >15	0,532		0,474	0,591		
DLco $\geq 80\%$ SV >15	0,333		0,268	0,398		

Scores d'utilité chez les enfants

DLco ≥80% SV <6	0,939	IC95%	0,924	0,953	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de l'étude vignettes
DLco 40-80 SV <6	0,882		0,862	0,903		
DLCO ≤40 SV <6	0,741		0,703	0,777		
DLco ≥80% SV 6-15	0,867		0,840	0,893		
DLco 40-80 SV 6-15	0,809		0,775	0,842		
DLCO ≤40 SV 6-15	0,654		0,606	0,702		
DLco ≥80% SV ≥15	0,685		0,645	0,723		
DLco 40-80 SV ≥15	0,594		0,542	0,646		
DLco ≥80% SV ≥15	0,450		0,390	0,510		

Désutilités liées aux complications

Complication respiratoire	-0,034	±20 %	-0,027	-0,041	Béta (a, b)	Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1]
Complication hépatique	-0,184		-0,147	-0,221		
Complication splénique	-0,080		-0,064	-0,096		
Complication cardiovasculaire	-0,297		-0,238	-0,356		
Saignements	-0,129		-0,103	-0,155		

Paramètres de coûts

Coût administration	■	±20 %	■	■	Gamma (k, q)	Supérieure à 0 Paramétrée sur la moyenne et l'écart type de 20% de la moyenne
Complications (adultes) :						
Respiratoires	2 535,50		2 028,40	3 042,60		
Hémorragiques	1 530,18		1 224,14	1 836,22		
Hépatiques	1 608,60		1 286,88	1 930,32		
Spléniques	2 304,22		1 843,38	2 765,06		
Cardiovasculaires	10 952,13		8 761,70	13 142,56		
Complications (enfants) :						
Respiratoires	2 397,65		1 918,12	2 877,18		
Hémorragiques	1 559,11		1 247,29	1 870,93		
Hépatiques	1 608,60		1 286,88	1 930,32		
Spléniques	2 304,22		1 843,38	2 765,06		
Cardiovasculaires	10 690,14		8 552,11	12 828,17		
Evénements indésirables (adultes) :						
Céphalées	35,38		28,30	42,46		
Nausée	35,61		28,49	42,73		
Arthralgie	35,58		28,46	42,70		
Vomissements	35,61		28,49	42,73		
Hypertension	34,31		27,45	41,17		
Elévation de la bilirubine	47,00		37,60	56,40		
Evénements indésirables (enfants) :						
Céphalées	35,38		28,30	42,46		

Vomissements/Nausée	35,61		28,49	42,73		
Douleurs abdominales	36,63		29,30	43,96		
Urticaire/Rash/Macule/Papule	36,22		28,98	43,46		
Pyrexie	35,38		28,30	42,46		
Elévation de la protéine C réactive	42,41		33,93	50,89		
Elévation de la ferritine sérique	45,38		36,30	54,46		
Suivi de routine (adultes)						
Olipudase alfa - 1ère année	1 749,02		1 399,22	2 098,82		
Olipudase alfa - Années suivantes	963,39		770,71	1 156,07		
Soins standards	948,75		759,00	1 138,50		
Suivi de routine (enfants) :						
Olipudase alfa - 1ère année	1 537,93		1 230,34	1 845,52		
Olipudase alfa - Années suivantes	599,75		479,80	719,70		
Soins standards – 1ère année	786,61		629,29	943,93		
Soins standards – Années suivantes	634,06		507,25	760,87		
Taux de compliance (adultes) sur la phase d'entretien	90 %	±20 %	72 %	100 %	Béta (a, b)	
Taux de compliance (enfants) sur la phase d'entretien	97 %	±20 %	77 %	100 %	Béta (a, b)	

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Analyse déterministe

Population adulte :

Tableau 49. Résultats de l'ASD sur les paramètres du modèle - analyse de référence - Population adulte

Paramètres du modèle			RDCR (€/QALY) associé à la		% de variation par rapport à l'analyse principale	
	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Analyse principale : 1 942 762,50 €/QALY versus soins standards						
Poids des adultes	64,5 kg	37-92	1 167 904,51 €	2 717 620,49 €	-39,88	39,88
Observance - entretien - adultes	90%	72-100	1 561 064,47 €	2 158 525,98 €	-19,65	11,11
Âge de départ	34 ans	29-39	1 915 809,90 €	1 974 730,28 €	-1,39	1,65
Taux de complication - Saignement OR - SV ≥15	13,72	1,10-171,47	1 958 381,60 €	1 905 555,96 €	0,80	-1,92

Taux de complications - RR - Complications hépatiques	0,10	0,01-1,92	1 940 815,97 €	1 979 681,98 €	-0,10	1,90
Taux de complication-Respiratoire OR- DLCO 40-80	2,14	0,67-6,87	1 932 795,54 €	1 964 157,26 €	-0,51	1,10
Utilités de l'état de santé adulte			1 933 995,83 €	1 956 247,64 €	-0,45	0,69
Taux de complication-Respiratoire OR- DLCO ≤40	3,12	0,42-22,99	1 948 262,91 €	1 931 700,75 €	0,28	-0,57
Taux de complication – taux de base – CV complications	0,03	0,02-0,05	1 937 757,61 €	1 950 803,94 €	-0,26	0,41
Taux de complication - Saignement OR - SV 6-15	5,39	0,53-56,95	1 943 972,60 €	1 936 275,69 €	0,06	-0,33

RR : Risque relatif

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Population pédiatrique :

Tableau 50. Résultats de l'ASD sur les paramètres du modèle - analyse de référence - Population pédiatrique

Paramètre du modèle			RDCR (€/QALY) associé à la		% de variation par rapport à l'analyse principale	
	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Analyse principale : 1 660 081,163 €/QALY versus soins standards						
Poids à l'âge adulte	64,5	37- 92	1 071 530,14 €	2 231 863,51	-35,45 €	34,44 €
Observance - Maintenance - adulte	97%	77% - 100%	1 373 642,80 €	1 821 996,95	-17,25 €	9,75 €
Taux de complications - Hémorragies OR – SV ≥15	13,72	1,10 - 171,47	1 679 175,57 €	1 615 310,81	1,15	-2,70
SMR avec splénomégalie sévère	43,1	34,5-51,7	1 695 083,75 €	1 632 749,13	2,11 €	-1,65
Age à l'initiation	10,89	9,06 - 12,94	1 630 167,24 €	1 690 188,49	-1,80	1,81
SMR sans splénomégalie sévère	4,3	3,4-5,2	1 631 035,07 €	1 686 690,71	-1,75	1,60 €

Observance - Maintenance - pédiatrie	90%	72% - 100%	1 616 528,00 €	1 667 280,03	-2,62	0,43
Utilités de l'état de santé - adulte	Cf données		1 644 384,77 €	1 679 426,77	-0,95	1,17
Taux de complications – Hépatiques RR	0,10	0,01 - 1,92	1 658 435,39 €	1 691 288,29	-0,10 €	1,88 €
Taux de complications – respiratoires OR- DLCO 40-80	2,14	0,67-6,87	1 650 966,66 €	1 679 663,64	-0,55 €	1,18 €

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Analyse probabiliste

Population adulte :

Tableau 51. Résultats de l'ASP en fonction du pourcentage de simulation - analyse de référence – Population adulte

		5ème Percentile	50ème Percentile	95% Percentile	RDCR moyen
AVG	2,431	5,314		9,923	5,656
QALY incrémentaux	5,090	8,026		11,725	8,228
Coûts incrémentaux	12 036 969,51 €	18 573 874,87 €		25 725 282,83 €	18 673 566,49 €
Coûts/AVG	4 952 288,93 €	3 495 341,73 €		2 592 581,56 €	3 301 463,32 €
Coûts/QALY	2 364 610,98 €	2 314 246,80 €		2 194 020,92 €	2 269 480,85 €

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Population pédiatrique :

Tableau 52. Résultats de l'ASP en fonction du pourcentage de simulation - analyse de référence – Population pédiatrique

	5ème Percentile	50ème Percentile	95% Percentile	RDCR moyen
AVG	4,394	7,597	12,035	7,798
QALY incrémentaux	10,052	13,384	17,230	13,584
Coûts incrémentaux	17 973 174,21 €	25 584 960,68 €	33 953 651,53 €	25 815 911,41 €
Coûts/AVG	4 090 403,56 €	3 367 870,11 €	2 821 353,64 €	3 310 678,20 €
Coûts/QALY	1 788 006,61 €	1 911 664,93 €	1 970 638,08 €	1 900 471,10 €

Source : rapport technique de l'industriel, décembre 2022

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	66
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	67

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 (version du 22/07/2022 et version actualisée post échange technique du 08/12/2022) ;
- Rapport technique (version du 22/07/2022 et version actualisée post échange technique du 08/12/2022) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel par sous-population adulte et enfant (version du 22/07/2022 et version actualisée post échange technique du 08/12/2022).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- Annexes.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité un échange lors du groupe technique du 8 décembre 2022.

Les questions développées plus loin invitent l'industriel à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par la HAS, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

Questions d'ordre général

1. Le SEM rappelle que toutes les données jugées informatives pour l'évaluation économique de l'olipudase alfa devront être présentées et discutées dans les sections correspondantes (i.e transposabilité de la population simulée, efficacité, tolérance, observance etc.). À ce titre, pourriez-vous joindre le rapport des données d'utilisations recueillies dans le cadre de l'accès compassionnel et précoce de l'olipudase alfa. Par ailleurs, dans le cas où les résultats de l'étude ASSUR citée dans l'Annexe 3, seraient disponibles, une description de l'étude (objectif, population incluse) et l'utilisation de ses résultats pour valider certains paramètres du modèle sont attendues.

Données cliniques

2. Les données d'efficacité de l'étude DFI13412 ont été agrégées aux données de l'étude ASCEND. Pouvez-vous préciser quels étaient les critères d'efficacité recueillis dans cette étude de phase 1b (manquants dans le tableau 1 du rapport technique) et en présenter les principaux résultats ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

3. Pouvez-vous préciser dans chacune des études, la proportion de patients présentant respectivement une ASMD de type A/B et B ? Dans quelle mesure est-il plausible de considérer que l'évolution de la maladie, le pronostic et l'effet du traitement par l'olipudase alfa ne diffèrent pas en fonction du type d'ASMD ?

Explication : l'ASMD de type A/B semble être diagnostiquée à un âge plus précoce (âge médian 0,5 ans versus 1,13 ans) et être associée à des complications neuro-viscérales et à un pronostic plus défavorable (âge médian au décès à 8,5 ans versus 23,5 ans) que le type B (Cassiman et al. 2016).

Horizon temporel et durée de simulation

4. Pouvez-vous davantage justifier le choix de l'horizon temporel vie entière, correspondant à une durée de simulation de 60 ans et 86 ans respectivement chez l'adulte et l'enfant au regard :
 - de l'âge moyen : de 32 ans dans SPINGHO-100 et 35 ans dans ASCEND chez l'adulte ; et de 12 ans dans SPINGHO-100 et 8 ans dans ASCEND-Peds chez l'enfant ;

- et de l'âge au décès le plus tardif : de 22 ans chez l'enfant et 71 ans chez l'adulte dans l'étude SPHINGO-100;

Une analyse de sensibilité en scénario supplémentaire testant un horizon temporel plus réduit dans la population adulte et pédiatrique pourra être proposée.

5. Dans quelle mesure est-il crédible que l'âge au décès soit similaire entre les patients pédiatriques et adultes dans le bras olipudase alfa et très proche dans le bras prise en charge standard (SoC) ? Il est attendu une discussion sur la relation entre l'âge au diagnostic des patients, l'initiation du traitement par olipudase alfa, et la gravité des symptômes associés. Une recalibration du modèle pourra être envisagée.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

6. Pouvez-vous mobiliser les données d'accès compassionnel et d'accès précoce et/ou les données des patients européens ou français (n=7) inclus dans l'étude SPHINGO-100, afin de discuter de la transposabilité de la population simulée à celle de la population française dans l'indication visée ?

Structure du modèle

7. L'indépendance entre le volume de la rate et la DLco a-t-elle été constatée dans les essais ASCEND (et extension), ASCEND-Peds et l'étude de long terme ? Pouvez-vous fournir plus de détails relatifs à la corrélation négative mais non significative de l'analyse de Mc Govern menée en 2008 mentionnée page 61 du rapport technique ?
8. Les regroupements des états de santé a été évoqué dans le compte rendu du comité scientifique (Annexe 3). Pourriez-vous expliquer les raisons du rejet de cette approche au bénéfice d'un modèle à 9 états de santé ? Et préciser si la structure retenue serait en faveur ou non du produit évalué ?

Intégration des données d'efficacité

9. Dans chacune des populations, pourriez-vous apporter des précisions sur la méthode d'agrégation des données cliniques des différentes études, l'impact et le traitement des différences de designs, de durées de suivi, et des populations incluses entre les études et expliciter la façon dont ces données agrégées vous ont permis ensuite d'estimer les probabilités de transition entre les états de santé selon la période considérée ?

Explication : il est écrit page 66 du rapport technique que pour « chacune de ces sources de données, les données individuelles étaient disponibles, permettant d'estimer dans le temps les transitions entre chaque état de santé. Les résultats observés sur les deux critères principaux du volume de la rate et du niveau de DLco, ainsi que sur la mortalité, ne sont donc pas directement utilisés dans la présente modélisation, mais intégrés et agrégés avec les données individuelles des autres sources disponibles ».

Comparaison indirecte

10. Les comparaisons indirectes naïves des données agrégées des essais des patients traités par l'olipudase alfa aux données de l'étude SHINGO-100 évaluant le SoC ne sont pas acceptées en analyse de référence. Sauf justification robuste, il est attendu que l'analyse

d'efficience soit conduite par le biais d'une MAIC avec l'ajustement entre les populations des essais évaluant l'olipudase alfa avec la population de l'étude SPHINGO-100 (dont les données individuelles sont disponibles ; cf. page 66 du rapport technique : « Pour chacune de ces sources de données, les données individuelles étaient disponibles »).

Dans le contexte complexe d'estimation de plusieurs matrices de transition à partir de données agrégées différentes selon la période considérée, une présentation claire et transparente de la méthode des MAIC est attendue pour chacune des matrices (i.e comparabilité des groupes comparés ; sélection des variables d'ajustement etc.). Une discussion des résultats, et une exploration de l'incertitude associée est également attendue.

Explication de la question :

Chez l'enfant : alors qu'une comparaison indirecte entre les données de l'essai ASCEND-Peds et de l'étude SHINGO-100 semble avoir été réalisée et présentée dans la NIT (cf. page 39 du rapport technique) aucune justification n'est apportée quant à l'absence d'utilisation de ces résultats dans la modélisation. Par ailleurs, pour la matrice 1 à 5 ans, aucune justification n'est apportée quant à l'absence d'ajustement entre la population de l'étude LTS13632 et SPHINGO-100.

Chez l'adulte : aucune justification n'est apportée quant à l'absence d'ajustement entre les populations des essais évaluant olipudase alfa (données agrégées de DFI13412, ASCEND et extension pour la matrice de 0 à 1 an, puis données agrégées de ASCEND extension et LTS13632 pour la matrice de 1 à 5 ans) et la population de l'étude SPHINGO-100.

La DEAI insiste sur le fait que dans le cas où seules des comparaisons indirectes naïves peuvent être réalisées, l'analyse est alors exploratoire et ne permet pas de conclure sur l'efficience de l'intervention évaluée.

Estimation des probabilités de transition

- 11.** Pour chacune des populations, et en fonction du bras de traitement, pourriez-vous présenter les données permettant de savoir quel est le nombre total de transitions observées au cours du temps pour la DLco et le volume de la rate. Une discussion de l'impact des effectifs sur l'estimation des probabilités de transitions est également attendue en particulier chez l'enfant pour lesquels la mesure la DLco peut-être difficile.
- 12.** A-t-il été observé dans l'essai ASCEND (et extension), ASCEND-Peds et l'étude de long terme, le passage d'un état de santé le plus grave au moins grave ? Si oui, dans quelle proportion ? Pouvez-vous expliquer davantage comment sont calculées les probabilités de transition dans ces circonstances au cours d'un même cycle ?
- 13.** Pourriez-vous justifier davantage l'estimation d'une matrice de transition pour le volume de la rate seul au cours des 26 premières semaines et l'absence de matrice de transition sur la DLco ? Et pouvez-vous expliciter en quoi l'approche réalisée est conservatrice (cf. page 67) ? Enfin, à titre informatif, pourriez-vous présenter et discuter la répartition des patients dans les 9 états à 6 mois dans chacun des bras ?

Explication : les matrices de transitions montrent qu'une probabilité forte d'amélioration du volume de la rate est appliquée au cours des 6 premiers mois chez les patients traités par olipudase alfa et se trouvant dans les états de santé les plus dégradés (volume de la rate $\geq 15\text{MN}$ ou compris entre 6 et 15MN) induisant une forte transition de ces patients vers les états de santé améliorés

(volume de rate compris entre 6 et 15 MN ou < 6 MN) dès les premiers mois de traitement comparativement au bras SoC.

Extrapolation des données

14. Il est attendu une discussion approfondie du choix retenu pour l'application des probabilités de transition à long terme du bras olipudase alfa selon lequel les patients se voient attribuer après 5 ans le meilleur état de santé possible pour les 2 critères (SV < 6MN et DLco $\geq$ 80) et qu'ils y restent jusqu'à la fin de la simulation :

- Au regard des données disponibles dans l'étude d'extension LTS13632 qui suggère plutôt que les patients maintiennent le même « grade » de SV et de DLco après 5 ans (figures 12 et 13 du rapport technique).
- Sauf justification robuste, une hypothèse plus conservatrice est attendue en analyse de référence. A minima, la conduite d'analyses en scénario testant des hypothèses moins favorables à olipudase alfa doit être proposée.

Par exemple :

- la possibilité de détérioration du SV et de la DLco pour une partie ou la totalité des patients sous olipudase alfa ;
- la stabilisation de l'état SV et DLco sans possibilité de progression (si non intégrée dans l'analyse de référence) ;
- la combinaison de ces hypothèses sur des périodes données : maintien sans progression jusqu'à X années puis possibilité de progression ensuite.

Explication : Au regard des matrices de transition (Tableau 29, Tableau 30, Tableau 33 et Tableau 34) il semble qu'au-delà de 5 ans, tous les patients du bras olipudase alfa rejoignent le meilleur état de santé et y restent sur toute la durée de la simulation restante, alors que pour le bras placebo, l'état des patients continuent à se dégrader dès la 2ème année et ce jusqu'à la fin de la simulation.

Comment justifiez-vous que des patients traités par olidupase alfa qui présentent une dégradation de leur état à la fois en termes de volume de rate (dès 6 mois) ou de niveau de DLco (de 2 à 5 ans), puissent se voir attribuer le meilleur état dès la 5ème année ? De même il est discutable de considérer que les adultes présentant une probabilité égale à 1 d'être dans le pire état de santé DLco $\leq$ 40% entre l'année 2 et 5 puissent rejoindre obligatoirement le meilleur niveau de DLco à partir de l'année 5.

Ces observations semblent très favorables au produit et devront être justifiées au regard des connaissances actuelles sur la manifestation à long terme de l'effet traitement et de l'observance au traitement.

15. L'application de la matrice de transition estimée après 1 an du bras SoC suppose une dégradation inéluctable de la maladie les années ultérieures. Serait-il possible de présenter l'évolution du SV et de la DLco dans l'étude prospective SPHNGO-100 disposant d'un suivi médian de 10,2 ans ?

Estimation de la mortalité :

16. Les principales causes de mortalité de l'ASMD sont l'insuffisance respiratoire et les complications hépatiques. Un surrisque de mortalité associé à la splénomégalie sévère ou non sévère a été supposé dans l'analyse de référence :

- Pouvez-vous justifier que le SMR calculé sur la base des décès toutes causes chez les patients atteints d'ASMD dans SPHINGO-100 soit supposé être le résultat de SMR différenciés selon la présence ou non d'une splénomégalie sévère sans inclure les autres causes de décès, d'autant que les principales causes de décès observées dans SPHINGO-100 étaient respiratoires (N=3) et hépatiques (N=3) (cf. rapport technique page 12).
- Pouvez-vous discuter de la plausibilité de l'écart entre le surrisque de mortalité associé à la splénomégalie sévère appliqué dans le modèle (SMR de 43,05) et les résultats de l'étude de McGovern (OR de 10,29 chez les patients atteints de splénomégalie sévère ou ayant eu une splénectomie et OR de 6,0 chez les patients atteints de splénomégalie sévère seule) ? Une discussion de l'impact de ces différences sur les résultats est attendue.
- Pourriez-vous étayer le rationnel d'appliquer un SMR pour les patients sans splénomégalie sévère et discuter de l'impact sur le résultat ?
- Pouvez-vous justifier l'application d'un SMR identique entre la population adulte et la population pédiatrique au vu des éléments cités dans le rapport du comité scientifique (Annexe 2) ?

Il est attendu qu'un choix conservateur soit appliqué en analyse de référence.

Intégration des données de tolérance

17. Concernant l'intégration des données de tolérance :

- Pouvez-vous clarifier les sources de données utilisées pour informer les fréquences des événements indésirables (EI) : 4 études poolées ou uniquement les données de ASCEND et ASCEND-Peds ? En effet, certaines informations sont contradictoires dans le rapport technique (notamment page 40 et page 73).
- En cas de données poolées, pourriez-vous fournir le détail des EI observés ?

18. Des justifications sont attendues sur la méthode d'intégration des EI dans le modèle. En effet, aucun EI sévère associé au traitement n'a été intégré, alors que le tableau 14 du rapport technique semble montrer qu'un certain nombre d'EI ait été observé (i.e. 14 EIAT sévères rapportées dans la population pédiatriques ou adulte) ? Par ailleurs, il est écrit page 74 du rapport technique « Chez les enfants, un seul événement sévère est survenu dans le bras olipudase alfa dans l'essai », mais cet événement n'a pas été décrit. Enfin, il est attendu une modélisation d'un nombre d'EI suffisamment représentatif par rapport aux EI observés dans les études.

19. Pouvez-vous présenter les probabilités annuelles d'EI intégrées dans le modèle ?

Complications

20. Pouvez-vous présenter l'étude SPHINGO-302 (critère d'inclusion, résultats) ainsi que le détail des taux de survenue annuels des complications dans SPHINGO-100 ?
21. Pouvez-vous expliquer le calcul des probabilités d'occurrence associées aux différents états de santé du tableau 43 du rapport technique ?
22. Pouvez-vous étayer l'application d'un effet traitement sur la réduction des complications hépatiques au-delà de la durée de l'essai ASCEND ?

23. Pouvez-vous expliciter de quelle façon sont appliquées les probabilités de survenue de complications spléniques, hépatiques et cardio-vasculaires dans le modèle ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

Sources de données

24. Les résultats d'une étude de vignettes conduite auprès de la population générale anglaise ont été appliqués en analyse de référence pour renseigner l'utilité des 9 états de santé. Conformément aux recommandations du guide méthodologique relatives aux choix méthodologiques pour l'évaluation économique par la HAS, l'estimation des scores d'utilité par une approche fondée sur la révélation des préférences pour un état de santé fictif via des vignettes n'est pas recommandée en raison des nombreuses limites qui y sont associées.

- Chez l'adulte :
 - Au vu de l'impact important sur le RDCR de l'utilisation des résultats du modèle mixte à mesure répétées (MMMR) à partir des données d'EQ-5D-5L recueillies dans l'essai ASCEND à la semaine 26 et 52, pouvez-vous discuter davantage dans le rapport technique et en français des limites évoquées concernant l'utilisation de ce questionnaire générique ? Pouvez-vous discuter l'utilisation d'un modèle mixte à mesures répétées, au vu du faible nombre d'observations, par rapport à l'utilisation des scores bruts moyens et retenir, le cas échéant, l'approche la plus conservatrice. Une description de chaque modèle (méthodologie, hypothèses testées et variables incluses) est attendue.
 - Pouvez-vous justifier l'absence d'utilisation du questionnaire SF-36 dans la modélisation, alors qu'il semble plus sensible pour traduire la perte de qualité de vie des patients atteints d'ASMD et plus à même de modéliser une variabilité de l'utilité par rapport à l'inclusion dans certaines dimensions comme la détérioration des capacités respiratoires, ou l'impact de la splénomégalie sur le sommeil, les saignements, les douleurs etc. (cf. annexe 6). La présentation de la méthode et des résultats intégrant les scores d'utilités estimés à partir du questionnaire générique SF-36 est attendue.
 - Pouvez-vous discuter de l'absence de données disponibles dans la littérature permettant de documenter les scores d'utilités des patients adultes atteints d'ASMD (ou d'une pathologie proche) ?
- Chez l'enfant :
 - Pouvez-vous justifier davantage les limites liées à une approche fondée sur le mapping des résultats du questionnaire Peds-QL, ou à l'application des résultats issus du questionnaire EQ-5D-5L administré chez l'adulte dans l'essai ASCEND (en cas de démonstration d'une absence de robustesse des données de qualité de vie mesurées chez l'enfant). Comme pour l'adulte, le modèle statistique retenu pour l'estimation des scores d'utilité devra être justifié et décrit.
 - Pouvez-vous discuter de l'absence de données disponibles dans la littérature permettant de documenter les scores d'utilités des patients pédiatriques atteints d'ASMD (ou d'une pathologie proche) ?
- Concernant l'étude de vignettes :
 - Pouvez-vous discuter des limites et des biais possibles de cette approche pour chaque sous-population ?

- Pouvez-vous discuter de la pertinence d'une telle approche concernant notamment les scores d'utilité pédiatriques estimés par des participants adultes, non familiers avec l'ASMD, aboutissant à des scores d'utilité supérieurs à ceux des adultes ?
- Pouvez-vous discuter de la validité des scores d'utilité modélisés et intégrés dans le modèle via cette approche et fournir une comparaison avec les résultats issus des autres approches ?

Sauf argumentation contraire robuste, le recours aux questionnaires génériques, à la littérature ou à des mapping vers des questionnaires spécifiques afin de documenter les scores d'utilité chez les patients atteints d'ASMD est attendu en analyse de référence. Le recours à une étude de vignettes doit reposer sur une démonstration étayée, robuste et claire d'un niveau d'incertitude plus faible comparativement aux méthodes précédemment citées.

Selon le choix retenu en analyse de référence, une autre approche pourra être proposée dans une analyse complémentaire avec une analyse complète de l'incertitude et la présentation des résultats.

Intégration des données

25. En lien avec les réponses précédentes relatives aux EI, il est attendu la modélisation d'un décrétement d'utilité lié à la survenue d'EI graves si ces derniers sont inclus dans la modélisation.
26. Pourriez-vous justifier l'absence d'intégration d'une désutilité associée à l'injection d'olipudase alfa compte tenu de son mode d'administration, son schéma posologique et du caractère chronique de la pathologie nécessitant un traitement à vie ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

Coût d'acquisition de l'olipudase alfa

27. Concernant le poids des patients, pouvez-vous discuter du poids moyen modélisé issu de l'essai ASCEND (64,52 kg) chez l'adulte au regard de la pratique courante française ? Le même exercice est attendu pour la population pédiatrique, en expliquant par ailleurs pourquoi l'estimation du poids moyen au cours du temps s'est basée sur le poids de la population générale américaine plutôt que française (InVS 2018) et en discutant des potentielles différences selon le pays.
28. Pouvez-vous préciser comment le taux d'observance en phase d'entretien (après l'année 1) a été estimé chez les enfants (96,8%) et les adultes (89,8%) ? Et pouvez-vous nous fournir l'observance moyenne par sous-population de l'étude de long-terme (LTS13632) à la dernière date disponible et discuter des éventuelles différences avec l'observance dans les essais ASCEND et ASCEND-Peds ?
29. Pourriez-vous discuter de la crédibilité de l'hypothèse de partage des flacons de l'olipudase alfa considérant la taille de la population dans l'indication (maximum de 90 patients), le conditionnement et la durée de vie du produit, ainsi que les modalités d'administration à l'hôpital et en ambulatoire ?

Autres postes

30. Dans le cadre d'un traitement à long terme d'une pathologie chronique, il est attendu l'intégration des coûts liés aux EI à chaque cycle, comme inscrit dans le tableau 67 page 100, pourtant cela ne semble pas être appliqué dans le modèle (cf. onglet TRAE Costs, et Model Calculation colonne ET et EU).

31. Concernant la valorisation des actes de scanner thoracique et d'IRM et la valorisation du suivi biologique de la pathologie ou à la suite d'un EI pouvez-vous justifier la non prise en compte du forfait technique ou du forfait additionnel en plus du coût de l'acte ?

VALIDATION

32. Dans le rapport technique page 106, pouvez-vous clarifier pourquoi « seules les données à l'inclusion et à 1 an étaient disponibles pour la comparaison avec les données modélisées dans le bras SoC en population pédiatrique » dans la mesure où les données individuelles de l'étude SPHINGO-100 dont le suivi médian est de 10,2 ans sont a priori disponibles ?
33. Dans la mesure du possible, pourriez-vous présenter un exercice de validation externe des données modélisées à long terme (SV, DLco et mortalité) dans le bras SoC notamment avec les données de l'étude SPHINGO-100 (suivi médian de 10,2 ans), de l'étude ASSUR ou toute autre source jugée pertinente ?

IDENTIFICATION ANALYSES DE SENSIBILITE

34. Afin de permettre l'exploration de l'incertitude, les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste sont à compléter en intégrant l'ensemble des paramètres (i.e probabilité de transition entre les états de santé, poids des patients avant l'âge de 18 ans, taux de compliance en année 1...).

Il est par ailleurs attendu une actualisation des analyses de sensibilité en fonction des changements apportés dans l'analyse de référence.

35. Pouvez-vous vérifier le contenu du tableau 74 relatif aux paramètres inclus dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes (valeur de référence, variations et bornes) ?

Explication : plusieurs erreurs semblent s'être glissées : « SMR sans splénomégalie sévère » répétée deux fois, et bornes basse et haute erronées, idem pour le RR des complications spléniques et les OR selon le grade de DLco où la variation appliquée semble être celle de l'IC et non une variation arbitraire de + ou - 20% comme indiqué etc.

36. Il semble il y avoir des erreurs dans le tableau 75 de présentation des analyses en scénario sur la mortalité. En effet, contrairement à ce qui est présenté dans le rapport, il est indiqué une valeur du SMR retenue en analyse de référence de 12,5. Ainsi, pourriez-vous clarifier l'approche retenue en analyse de référence d'une part ainsi que les valeurs testées en scénario d'autre part, notamment lorsque vous faites mention d'une prise en compte des taux de mortalité par âge de la population générale française.

37. En fonction des éléments de réponse apportées à la question 10, serait-il possible de présenter une analyse de sensibilité en scénario chez l'adulte excluant les données d'efficacité de l'étude SPHINGO-100 ?

PRESENTATION DES RESULTATS

38. Pouvez-vous fournir les traces de Markov correspondant à l'analyse de référence dans le rapport technique ?
39. Une discussion est attendue sur la portée des résultats de l'analyse d'efficacité dans la population pédiatrique au regard des limites associées aux données d'efficacité et de

qualité de vie. Tout scénario permettant de réduire l'incertitude entourant les résultats de cette analyse serait utile à la discussion et à la conclusion.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Evolution du poids moyen estimé pour les patients pédiatriques atteints d'ASMD	52
--	----

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience (valables pour les deux populations sauf si précisé)	8
Tableau 2. Contexte administratif*	10
Tableau 3. Contexte clinique	11
Tableau 4. Essais cliniques en cours	11
Tableau 5. Synthèse des études disponibles	33
Tableau 6. Choix structurants de l'analyse de référence	34
Tableau 7. Caractéristiques des populations adultes dans le bras olipudase alfa	35
Tableau 8. Caractéristiques des populations adultes dans le bras soins standards	36
Tableau 9. Caractéristiques de la population simulée adulte	37
Tableau 10. Caractéristiques des patients adultes	38
Tableau 11. Caractéristiques de la population simulée pédiatrique	38
Tableau 12. Caractéristiques des patients pédiatriques	39
Tableau 13. Sources de données mobilisées chez les adultes pour estimer les matrices de transition	40
Tableau 14. Sources de données mobilisées chez les enfants pour estimer les matrices de transition	41
Tableau 15. Répartition initiale des adultes dans les 9 états de santé	41
Tableau 16. Matrices de transition entre les volumes de rate (MN) – Bras olipudase alfa – Adultes	42
Tableau 17. Matrices de transition entre les niveaux de DLco (%) – Bras olipudase alfa - Adultes	42
Tableau 18. Matrices de transition entre les volumes de rate (MN) – Bras soins standards - Adultes	43
Tableau 19. Matrices de transition entre les niveaux de DLco (%) – Bras soins standards - Adultes	43
Tableau 20. Répartition initiale des enfants dans les 9 états de santé	44
Tableau 21. Matrices de transition entre les volumes de rate (MN) – Bras olipudase alfa - Enfants	44
Tableau 22. Matrices de transition entre les niveaux de DLco (%) – Bras olipudase alfa - Enfants	44
Tableau 23. Matrices de transition entre les volumes de rate (MN) – Bras soins standards - Enfants	45

Tableau 24. Matrices de transition entre les niveaux de DLco (%) – Bras soins standards - Enfants	45
Tableau 25. Ratio standardisé de mortalité (toutes causes)	46
Tableau 26. Sélection des EI liés au traitement chez les adultes	46
Tableau 27. Sélection des EI liés au traitement chez les enfants	46
Tableau 28. Type d'EI liés au traitement pris en compte chez les adultes et fréquences associées	47
Tableau 29. Type d'EI liés au traitement pris en compte chez les enfants et fréquences associées	47
Tableau 30. Taux annuel de survenue des complications hépatiques, spléniques et cardiovasculaire, et risque relatif associé	47
Tableau 31 . Probabilité de survenue des complications respiratoires et hémorragiques	48
Tableau 32. Synthèse des données d'utilité	49
Tableau 33. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle	50
Tableau 34. Coûts de traitement annuel par olipudase alfa	51
Tableau 35. Coûts d'administration d'un traitement administré par voie intraveineuse (GHM 28Z17Z)	52
Tableau 36. Validité interne – patients adultes, bras olipudase alfa	53
Tableau 37. Validité interne – patients adultes, bras soins standard	53
Tableau 38. Validité interne – patients pédiatriques, bras olipudase alfa	54
Tableau 39. Validité interne – patients pédiatriques, bras soins standard	55
Tableau 40. Résultats sur les coûts totaux et désagrégés - analyse de référence - Population adulte	55
Tableau 41. Résultats sur les coûts totaux et désagrégés - analyse de référence - Population pédiatrique	56
Tableau 42. Résultats de santé totaux - analyse de référence - Population adulte	56
Tableau 43. Nombre cumulé de complications sur tout l'horizon temporel - analyse de référence – Population adulte	56
Tableau 44. Résultats de santé totaux - analyse de référence - Population pédiatrique	57
Tableau 45. Nombre cumulé de complications sur tout l'horizon temporel - analyse de référence – Population pédiatrique	57
Tableau 46. Résultats des analyses en scénario – Population adulte	57
Tableau 47. Résultats des analyses en scénario – Population pédiatrique	58
Tableau 48. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes	59
Tableau 49. Résultats de l'ASD sur les paramètres du modèle - analyse de référence - Population adulte	62
Tableau 50. Résultats de l'ASD sur les paramètres du modèle - analyse de référence - Population pédiatrique	63

Tableau 51. Résultats de l'ASP en fonction du pourcentage de simulation - analyse de référence – Population adulte	64
Tableau 52. Résultats de l'ASP en fonction du pourcentage de simulation - analyse de référence – Population pédiatrique	64

Références bibliographiques

ASSUR STUDY Survival Analysis of Acid Sphingomyelinase deficiency (ASMD) among French patients during childhood to adulthood : a retrospective chart review study. 2022.

Cassiman D, Packman S, Bembi B, Turkia HB, Al-Sayed M, Schiff M, et al. Cause of death in patients with chronic visceral and chronic neurovisceral acid sphingomyelinase deficiency (Niemann-Pick disease type B and B variant): Literature review and report of new cases. *Molecular Genetics and Metabolism*. juill 2016;118(3):206-13.

Galante J, Augustovski F, Colantonio L, Bardach A, Caporale J, Marti SG, et al. Estimation and Comparison of EQ-5D Health States' Utility Weights for Pneumococcal and Human Papillomavirus Diseases in Argentina, Chile, and the United Kingdom. *Value in Health*. juill 2011;14(5):S60-4.

Jones SA, McGovern M, Lidove O, Giugliani R, Mistry PK, Dionisi-Vici C, et al. Clinical relevance of endpoints in clinical trials for acid sphingomyelinase deficiency enzyme replacement therapy. *Molecular Genetics and Metabolism*. sept 2020;131(1-2):116-23.

McGovern MM, Wasserstein MP, Giugliani R, Bembi B, Vanier MT, Mengel E, et al. A Prospective, Cross-sectional Survey Study of the Natural History of Niemann-Pick Disease Type B. *Pediatrics*. 1 août 2008;122(2):e341-9.

McLernon DJ, Dillon J, Donnan PT. Systematic Review: Health-State Utilities in Liver Disease: A Systematic Review. *Med Decis Making*. juill 2008;28(4):582-92.

Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J. Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Current Medical Research and Opinion*. oct 2008;24(10):2767-76.

Sullivan PW, Ghushchyan VH. EQ-5D Scores for Diabetes-Related Comorbidities. *Value in Health*. déc 2016;19(8):1002-8.

Szende A, Brazier J, Schaefer C, Deason R, Isitt JJ, Vyas P. Measurement of utility values in the UK for health states related to immune thrombocytopenic purpura. *Current Medical Research and Opinion*. août 2010;26(8):1893-903.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASD	Analyse de sensibilité déterministe
ASMD	Acid Sphingomyelinase Deficiency
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
CA	Chiffre d'affaires
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité Économique des Produits de Santé
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
DLco	Capacité de diffusion du monoxyde de carbone (= capacité de diffusion pulmonaire)
EI	Évènement indésirable
ENC	Échelle Nationale Des Coûts
ESS	Effective sample size
HAS	Haute Autorité de santé
HT	Hors taxe
IDE	Infirmier(ère) en soins généraux
IPW	Inverse Propensity Weighting
MMRM	Modèle Mixte à Mesure Répétée
MN	Multiple de la normale
MSM	Modèle multi-états (= multi-state modelling)
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
OR	Odds ratio
Peds-QL	Pediatric Quality of Life Inventory
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
RR	Risque Relatif

SEM	Service évaluation des médicaments
SMR	Service médical rendu
SMR	Ratio standardisé de mortalité
SV	Spleen volume (taille de la rate)
TTC	Toutes taxes comprises
TTO	Time Trade Off

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

