
ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

AMVUTTRA (vutrisiran)

Amylose héréditaire à transthyré-
tine

Validé par la CEESP le 25 avril 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. Sur l'analyse d'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
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	25
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	31
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	37
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	39
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	39
4.1.1. Choix structurants	39
4.1.2. Modélisation	41
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	58
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	60
4.1.5. Validation	76
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	80
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	80
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	86
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	94
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	94
5.1.1. Méthode et hypothèses	94
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	98
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	98
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	100
Table des annexes	104
Table des illustrations et des tableaux	113

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 – avril 2023 – ISBN : 978-2-11-172078-7

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 Alnylam, soutient une demande de première inscription de AMVUTTRA (vutrisiran) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des collectivités et divers services.

La demande de remboursement concerne l'utilisation du vutrisiran comme traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2. La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 15/09/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible entre 500 et 800 patients en France.

Le montant de l'indemnité maximale en ATU/post-ATU publiée sur le site du CEPS était de 101 334,25 € TTC.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique ;
- un RDCR de 1 295 127 €/QALY versus ONPATTRO (patisiran) au prix de [REDACTED] € TTC retenu dans la modélisation - **invalidé par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros sur cinq ans au prix de [REDACTED] € TTC retenu dans la modélisation - **invalidé par la CEESP**.

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

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant le traitement de l'amylose ATTR avec cardiomyopathie.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'Association Française Contre l'Amylose (AFCA) a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant l'impact sur la qualité de vie des patients avec une maladie grave, invalidante, hétérogène selon les patients et qui se dégrade avec le temps. Le

caractère multi-systémique de la pathologie induit une prise en charge multidisciplinaire lourde responsable d'une fatigue psychologique et physique intense impactant les gestes simples du quotidien, la mobilité, la vie professionnelle, la vie sociale et affective des patients. L'impact sur les aidants est également important que ce soit sur le plan physique par la fatigue générée pour aider le patient mais également sur le plan psychologique et sur le plan de la vie sociale et professionnelle. Le caractère héréditaire de cette pathologie pèse fortement sur les patients mais également sur les conjoints qui s'angoissent pour leurs enfants, ainsi que sur les aidants issus de la famille du patient et susceptibles d'être porteurs du gène ou qui se savent porteurs du gène.

La contribution de l'AFCA met en avant les inconvénients des traitements actuels en termes de schéma posologique et de mode d'administration (patisiran par perfusion toutes les 3 semaines), d'effets indésirables liés à la prémédication nécessaire avant la perfusion, ainsi que le risque sur la fonction rénale du traitement par inotersen. Les principales améliorations constatées avec le traitement par vutrisiran sont la diminution des effets secondaires (liés à l'arrêt de la prémédication), un mode d'administration moins contraignant (injection sous cutanée tous les 3 mois) avec une préservation du capital veineux, une meilleure efficacité avec une amélioration de la marche, moins de douleurs et moins de troubles digestifs et une diminution de l'impact psychologique et physique de la maladie pour les patients et leurs aidants.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'évaluation déposée par l'industriel a pour objectif d'évaluer la valeur économique du vutrisiran par rapport au patisiran (ONPATTRO), dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2.

L'objectif de l'évaluation économique est restreint par rapport à la demande de remboursement pour laquelle l'industriel a revendiqué une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique. La prise en charge thérapeutique de l'amylose hATTR des patients atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2 en France ne se limite pas au patisiran. Ainsi, la restriction du périmètre de l'évaluation économique à la comparaison versus patisiran uniquement, ne permet pas d'évaluer l'efficience du produit par rapport à l'ensemble des comparateurs cliniquement pertinents de la prise en charge dans l'indication.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée n'est pas conforme au guide méthodologique en vigueur pour l'évaluation économique à la HAS et soulève notamment deux réserves majeures (cf. tableau de synthèse des réserves).

La première réserve majeure porte sur la réalisation d'une méta-analyse en réseau sans ajustement des populations incluses, entre les données cliniques évaluant le vutrisiran et ses comparateurs, conduisant à une estimation non robuste de l'efficacité du vutrisiran.

La seconde réserve majeure porte sur la méthodologie utilisée pour mesurer et valoriser la désutilité liée au mode d'administration, à partir d'une étude de vignettes, qui présente de nombreuses limites méthodologiques contribuant à créer une forte incertitude sur les résultats en QALY.

De plus, 2 réserves importantes relatives à l'objectif de l'analyse de l'efficience et à la documentation de la méthode d'estimation des scores d'utilité, ainsi que 2 réserves mineures ont été identifiées (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

En raison des deux réserves méthodologiques majeures portant sur la méthodologie non conforme adoptée pour estimer les probabilités de transition et sur la méthodologie non conforme adoptée pour estimer la désutilité liée au mode d'administration dans la modélisation, l'analyse de référence proposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficience du vutrisiran dans la population concernée par la demande de remboursement.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'évaluer les conséquences budgétaires pour l'Assurance maladie d'une substitution partielle du vutrisiran (AMVUTTRA) au patisiran (ONPATTRO) dans la prise en charge des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est restreint par rapport à la demande de remboursement pour laquelle l'industriel a revendiqué une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique. La prise en charge thérapeutique de l'amylose hATTR des patients atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2 en France ne se limite pas au patisiran. Ainsi, la restriction du périmètre de l'analyse d'impact budgétaire, ne permet pas d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction du vutrisiran par rapport à l'ensemble des comparateurs pertinents de la prise en charge dans l'indication.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du vutrisiran n'est pas acceptable. Elle soulève une réserve majeure qui porte sur la modélisation. Les données d'efficacité retenues pour conduire cette analyse d'impact budgétaire sont celles retenues dans le modèle d'efficience qui a été invalidé. De plus, une réserve importante relative à l'objectif de l'analyse de l'impact budgétaire, restreint à une comparaison versus patisiran, et une réserve mineure ont été identifiées (cf. tableau de synthèse des réserves).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Au prix retenu dans la modélisation du vutrisiran, et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'estimation de l'impact budgétaire lié à l'introduction du vutrisiran sur 5 ans est invalidée par la réserve méthodologique majeure concernant la méta-analyse en réseau réalisée pour estimer les données d'efficacité relatives, identifiée également dans l'analyse de l'efficience. Cependant, sous l'hypothèse d'équivalence de vutrisiran et patisiran indépendante de la réserve méthodologique majeure, au prix retenu dans la modélisation du vutrisiran, et selon les parts de marchés prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'estimation de l'impact budgétaire lié à l'introduction du vutrisiran sur 5 ans est de [REDACTED] €. Ce résultat est issu d'une analyse de sensibilité en scénario et n'a pas fait l'objet d'une exploration complète de l'incertitude ne permettant pas de la considérer en analyse de référence.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- L'efficience du produit n'est pas démontrée en raison des deux réserves méthodologiques majeures qui invalident les résultats de l'évaluation économique.

- L'impact budgétaire estimé par l'industriel est fragilisé par les données utilisées dans le dossier au même titre que l'efficacité. L'analyse d'impact budgétaire ne permet pas de fournir une estimation robuste des dépenses de santé de l'assurance maladie générées par l'introduction du vutrisiran. Sous l'hypothèse d'équivalence de vutrisiran et patisiran, l'impact budgétaire lié à l'introduction du vutrisiran sur 5 ans est de ████████ €. Toutefois, cette analyse de sensibilité en scénario n'a pas fait l'objet d'une analyse complète de l'incertitude ne permettant pas de la considérer en analyse de référence.

Enfin, dans le contexte de pathologie rare et lorsque plusieurs traitements sont disponibles, la CEESP souligne la nécessité de mettre en place systématiquement des registres publics par pathologie. Ces registres permettraient de documenter le profil des patients, leur prise en charge et leur efficacité en pratique clinique courante.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter le maintien de l'efficacité des traitements dans le temps ainsi que l'impact des modalités d'administration sur la qualité de vie des patients.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif			
La restriction du périmètre de l'évaluation économique par rapport à la demande de remboursement ne permet pas d'évaluer l'efficacité du produit par rapport à l'ensemble de la stratégie thérapeutique dans l'indication.		+	
Modélisation			
L'incertitude liée à l'hypothèse de maintien de l'effet du traitement sur tout l'horizon temporel n'est que partiellement explorée.	-		
La réalisation d'une méta-analyse en réseau sans ajustement des populations incluses, entre les données cliniques évaluant le vutrisiran et ses comparateurs, conduit à une estimation non robuste de l'efficacité du vutrisiran et non conforme au guide méthodologique en vigueur pour l'évaluation économique à la HAS.			++
Le choix d'intégrer un surrisque de mortalité à partir du score PND II est incertain au vu des résultats de l'analyse de survie produite par l'industriel. L'incertitude est explorée en analyse de sensibilité et est limitée.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			

Libellé de la réserve	-	+	++
L'absence de documentation quant à la méthode d'estimation des scores d'utilité ne permet pas d'assurer la robustesse de l'estimation des scores d'utilité intégrés dans le modèle.		+	
La méthodologie utilisée pour mesurer et valoriser les désutilités associées aux modes d'administration des traitements, valorisées sous forme de décréments 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.			++

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif			
La restriction du périmètre de l'analyse d'impact budgétaire par rapport à la demande de remboursement ne permet pas d'évaluer l'impact budgétaire du produit par rapport à l'ensemble de la stratégie thérapeutique dans l'indication.		+	
Données cliniques mobilisées			
La réalisation d'une méta-analyse en réseau sans ajustement des populations incluses, entre les données cliniques évaluant le vutrisiran et ses comparateurs, conduit à une estimation non robuste de l'efficacité du vutrisiran et non conforme au guide méthodologique en vigueur pour l'évaluation économique à la HAS (cf. analyse de l'efficacité).			++
Le choix d'intégrer un surrisque de mortalité à partir du score PND II est incertain au vu des résultats de l'analyse de survie produite par l'industriel. L'incertitude est explorée en analyse de sensibilité et est limitée (cf. analyse de l'efficacité).	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	AMVUTTRA (vutrisiran), 25mg solution injectable en seringue préremplie, administrée par injection sous-cutanée une fois tous les 3 mois
Laboratoire	Alnylam France
Domaine thérapeutique	Neurologie
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 15/09/2022 AMVUTTRA (vutrisiran) est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.
Indication demandée au remboursement	Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III) au même titre que la spécialité ONPATTRO (patisiran)
Statut particulier	Médicament orphelin depuis le 25/05/2018 et confirmé le 10/08/2022
Accès dérogatoire	ATU nominative depuis le 22/04/2022 (6 patients traités). Indication : « Neuropathie amyloïde familiale à transthyrétine, chez les patients adultes atteints de polyneuropathie au stade 1 et 2, en cas d'impossibilité d'utilisation (notamment patisiran, inotersen) ou d'échec des traitements disponibles (notamment tafamidis), après avis d'un centre de référence NNERF (Neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares). » Autorisation d'accès précoce post-AMM octroyée le 8 décembre 2022 dans une indication restreinte par rapport à l'AMM : « Traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 en cas d'impossibilité d'administration des traitements disponibles. »
Indemnité maximale d'ATU	Coût pour une dose de 25 mg : 101 334,25 € TTC (99 250 € HT) Coût de traitement annuel équivalent : 405 899,26 € TTC
Population cible	Population cible : entre 500 et 800 patients en France.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : [REDACTED] € par an TTC
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : [REDACTED] d'euros par an (à 3 ans)
CA annuel	CA toutes indications confondues : [REDACTED] euros par an (à 2 ans) TTC
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 4. Contexte clinique

Objet	Description (source avis de la CT adopté le 14 décembre 2022)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du AMVUTTRA est le vutrisiran. Le vutrisiran est un petit ARN interférent (pARNi) synthétique à double brin de nouvelle génération, qui cible spécifiquement l'ARNm codant la protéine transthyréline (TTR) variante et sauvage. Sa séquence oligonucléotidique diffère de celle du patisiran (autre pARNi) et des modifications chimiques améliorent sa stabilité métabolique. Il est lié de manière covalente à un ligand contenant 3 résidus N-acétylgalactosamine (GalNAc) permettant sa délivrance rapide et spécifique aux hépatocytes. Cette nouvelle génération chimiquement modifiée améliore la stabilité hépatique et prolonge la demi-vie hépatique, permettant une augmentation de la durée d'action du pARNi interférent. Le vutrisiran provoque la dégradation catalytique de l'ARNm de la TTR hépatique, entraînant la réduction des taux de TTR sériques variants et sauvages et permettant ainsi une réduction des dépôts amyloïdes de TTR dans les tissus affectés.
Pathologie concernée	L'amylose à transthyréline héréditaire (hATTR) est une maladie rare, dont la prévalence était de 1 / 10 dans le monde, de 0,47 / 10 en Europe en 2014, avec une hétérogénéité selon les pays. L'amylose à transthyréline héréditaire (hATTR) est de transmission autosomique dominante. Les mutations du gène codant la transthyréline sont pour la plupart des substitutions avec une grande hétérogénéité de génotype et de phénotype selon les patients. A noter que la mutation V30M est associée à des manifestations plus précoces et de meilleur pronostic. En général l'atteinte est multi-organe, bien qu'il existe des formes localisées, notamment dans le cas de l'amylose cardiaque, sans aucune atteinte neurologique associée. Son caractère systémique impose une prise en charge multidisciplinaire qui conduit à des consultations et examens très fréquents dans des services souvent éloignés du domicile, ce qui ajoute encore de la fatigue pour le patient et représente un poids psychologique supplémentaire. Il s'agit d'une maladie d'évolution fatale. Sans traitement, la durée de survie des patients est estimée à 7 à 12 ans depuis les premiers symptômes.
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge de l'amylose hATTR avec polyneuropathie repose actuellement sur : – Les traitements symptomatiques des manifestations cliniques de la maladie (telles que les manifestations neurologiques, digestives, cardiaques et ophtalmologiques) ainsi que des traitements des atteintes terminales d'organe (telles que l'insuffisance cardiaque ou rénale terminale) ; – Les traitements spécifiques anti-amyloïdes chez les patients symptomatiques : ONPATTRO (patisiran) en perfusion intraveineuse toutes les 3 semaines, TEGSEDI (inotersen) en injection sous-cutanée une fois par semaine, et VYNDAQEL (tafamidis) par voie orale, chez les patients atteints uniquement de polyneuropathie de stade 1. La transplantation hépatique est une option thérapeutique, pour les formes à début précoce (< 50 ans) avec mutation V30M. Elle vise à prévenir la formation de nouveaux dépôts amyloïdes en supprimant la principale source de TTR mutée. Après transplantation hépatique, une survie globale à 20 ans de 55,3 % a été observée dans un registre mondial incluant plus de 2000 patients.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Selon le laboratoire, AMVUTTRA (vutrisiran) supplantera le positionnement thérapeutique d'ONPATTRO, qui est actuellement le traitement de référence et le traitement de première ligne pour cette indication.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
HELIOS-A	Etude clinique interventionnelle dans l'indication faisant l'objet de l'évaluation. Période d'extension allant jusqu'à 42 mois supplémentaires pendant laquelle l'ensemble des patients inclus dans les groupes vutrisiran et patisiran seront à nouveau randomisés pour recevoir soit vutrisiran 25 mg tous les 3 mois soit vutrisiran 50 mg tous les 6 mois.	Octobre 2026
HELIOS-B	Traitement de l'amylose ATTR avec cardiomyopathie Etude de phase III, randomisée, en double-aveugle, contrôlée par placebo, évaluant l'efficacité en termes de morbi-mortalité et la tolérance de vutrisiran chez 655 patients adultes atteints d'amylose ATTR avec cardiomyopathie (comprenant l'amylose hATTR et l'amylose ATTR de type sauvage [wtATTR])	Juin 2025

3. Complément B. Tableaux de synthèse

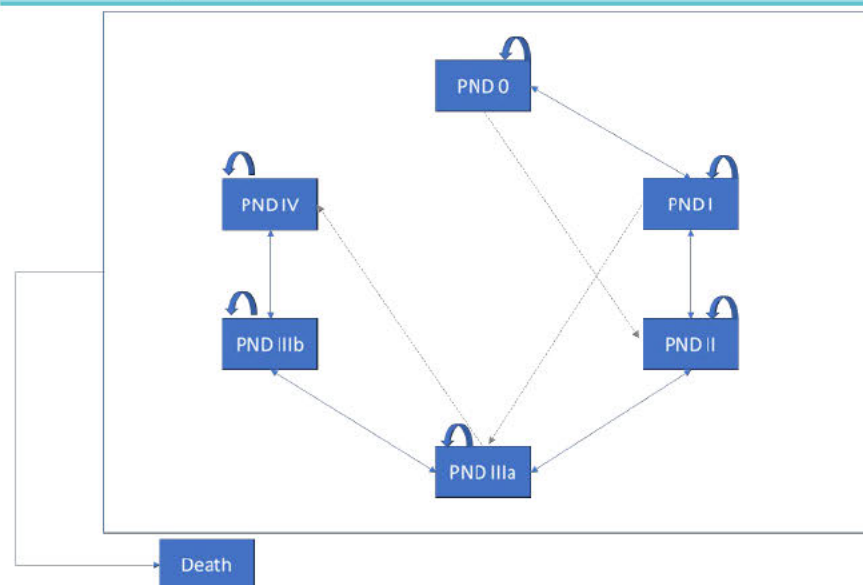
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
L'objectif de l'analyse déposée par l'industriel est d'estimer la valeur économique d'AMVUTTRA dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2, par rapport à ONPATTRO, afin de fournir des informations utiles au décideur public.	L'objectif de l'évaluation économique n'est pas superposable à la demande de remboursement pour laquelle l'industriel a revendiqué une ASMR de niveau III dans la stratégie thérapeutique. En effet, la prise en charge thérapeutique de l'amylose hATTR des patients atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2 en France ne se limite pas au patisiran (ONPATTRO). Ainsi, la restriction du périmètre de l'évaluation économique à la comparaison versus patisiran uniquement, ne permet pas d'évaluer l'efficience du produit par rapport à l'ensemble des comparateurs cliniquement pertinents de la prise en charge dans l'indication.	Importante
Choix structurants		
Une synthèse des choix structurants est disponible en complément (cf. Tableau 6 et Tableau 7)		
Type d'analyse : ACE + ACU	Conforme	Aucune
Perspective : restreinte au système de santé	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 20 ans <i>Analyses de sensibilité : 10 ans (RDCR +6,2%), 15 ans (RDCR +2,7%), 30 ans (RDCR -3,3%)</i>	Acceptable	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR % -1,3%) et 4,5% (RDCR % +1,0%)</i>	Conforme	Aucune
Population d'analyse : patients adultes (âgés de 18 ans et plus) atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 et 2 (classification FAP).	La population d'analyse est cohérente avec la population du périmètre de l'indication demandée au remboursement.	Aucune
Options comparées Intervention évaluée : vutrisiran	L'industriel a fait le choix de ne pas inclure l'inotersen et le tafamidis dans l'analyse de l'efficience du vutrisiran.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Comparateurs : – patisiran – meilleurs soins de support (BSC) Analyses exploratoires complémentaires : – <i>vutrisiran versus patisiran, inotersen et BSC</i>, – <i>vutrisiran versus tafamidis</i>.	L'exclusion de l'inotersen de l'analyse de référence est acceptable. Celle-ci est motivée par son positionnement dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de 2^e intention par la CT, pour les patients ne pouvant recevoir le patisiran, compte tenu de son profil de tolérance à court terme marqué par un risque de thrombopénie potentiellement fatale et de glomérulonéphrite. De plus, il est observé une faible utilisation en pratique courante, étayée par des données d'une étude d'IQVIA, basée sur une estimation à partir des volumes de ventes d'un panel d'établissements. L'exclusion du tafamidis de l'analyse de référence, via une analyse en sous-population, est cependant plus critiquable. L'industriel justifie son exclusion par : – son positionnement en tant qu'option thérapeutique chez les patients de stade FAP 1. Positionnement, motivé par la CT par le faible niveau de preuve et l'absence de données comparatives versus patisiran et inotersen ; – la difficulté d'inclusion du tafamidis dans une méta-analyse en réseau par sous-population, incluant l'ensemble des comparateurs étant donné que les données cliniques du tafamidis recueillies dans le cadre de l'essai pivot FX-005 concernaient seulement les patients au stade FAP 1 et plus spécifiquement ceux présentant une mutation V30M. Les essais cliniques du vutrisiran et du patisiran ne se limitant pas à cette sous population, une comparaison indirecte risquerait d'être entachée d'une hétérogénéité rendant les résultats peu robustes. Toutefois, l'exclusion du tafamidis en raison du risque de biais méthodologiques aurait nécessité une analyse de l'hétérogénéité des populations ainsi qu'une analyse statistique complète des modificateurs des effets traitements susceptible d'affecter les résultats. Par ailleurs, les parts de marché du tafamidis estimées par l'industriel (proches de 20% selon des données internes) montrent qu'une proportion non négligeable de patients reçoit ce traitement. Ainsi, tafamidis constitue un comparateur pertinent dans la prise en charge thérapeutique actuelle de l'indication revendiquée au remboursement et de l'AMM. Ainsi, les options comparées retenues en analyse de référence sont conformes à l'objectif de l'analyse tel que redéfini par l'industriel après l'échange technique. Toutefois, elles sont incomplètes et ne permettent pas d'évaluer l'efficacité du produit dans la prise en charge de l'indication notamment chez les patients de stade FAP 1 (cf. supra réserve sur l'objectif).	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Modélisation		
Population simulée : la population simulée correspond à la population de l'étude HELIOS-A qui est la population de l'AMM et celle demandée au remboursement du vutrisiran, c'est-à-dire, les patients adultes atteints d'amylose hATTR avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2. Les caractéristiques des patients simulés sont présentées en complément (cf. Tableau 8). Analyse de la représentativité : la transposabilité de la population simulée à la population française est discutée au regard : – des patients français inclus dans l'étude HELIOS-A (20 patients français dont 13 inclus dans le bras vutrisiran) ; – de l'étude de Adams et al. (2015) : étude rétrospective, multicentrique, transversale ayant pour objectif de caractériser la sévérité de la neuropathie et le taux de progression des patients atteints de polyneuropathie amyloïde familiale provenant de centres de référence pour cette maladie dans 4 pays : France, Etats-Unis, Portugal et Italie ; – de l'étude de Adams et al. (2012) : étude rétrospective monocentrique ayant pour objectif d'étudier les différences et similitudes régionales de la neuropathie amyloïde familiale en France. Cette analyse est détaillée dans le Tableau 8 et le Tableau 10, du complément C. <i>Analyses de sensibilité : Répartition initiale entre les scores PND :</i> – répartition de l'étude APOLLO (RDCR -0,1%) ; – 100% de patients dans l'état PND I (RDCR +1,6%) ; – 100% de patients dans l'état PND II (RDCR -1,3%) ; – 100% de patients dans l'état PND III (RDCR -1,3%) ; – 100% de patients dans l'état PND IV (RDCR +1,5%).	L'absence de données françaises collectées en vie réelle par le biais de registre ne permet pas de comparer la population simulée avec la population française attendue en pratique courante. Toutefois, certaines caractéristiques (âge, pourcentage d'hommes, scores PND) des patients de l'étude HELIOS-A semblent similaires à celles des patients français des études Adams et al. (2012) et Adams et al. (2015). Ainsi, la transposabilité de la population simulée par rapport à la population de l'indication en France n'est pas assurée notamment concernant les critères de déficience neurologique et neuropathique, de génotype, de traitement précédemment reçu, de caractéristiques cardiaques, de poids, de vitesse de marche ou encore de qualité de vie. Toutefois, dans un contexte de maladie rare, la CEESP reconnaît la difficulté de la documenter à partir de sources récentes en adéquation avec la population d'analyse. Néanmoins, les analyses de sensibilité réalisées faisant varier la répartition des patients dans les différents stades de la maladie montrent un impact faible sur les résultats du modèle (<2%), ce qui limite l'incertitude liée à la représentativité des patients en termes d'état de santé des patients et de sévérité des atteintes polyneuropathiques par rapport à la pratique courante attendue.	Aucune
Modèle : Markov à 7 états de santé	Structure du modèle : acceptable. En effet, au même titre que le système FAP, le système de scoring PND est communément utilisé pour refléter la progression de la maladie. Il existe un mapping permettant de recouper ces deux scoring. Type de modèle : le choix d'un modèle de Markov basé sur des états de santé définis par le score PND est acceptable. Toutefois, le recours à un modèle de semi-Markov	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel



- **Etats du modèle** : six états de santé définis par le score PND : PND 0, I, II, IIIA, IIIB et IV ;
- L'état décès (absorbant).

Des hypothèses simplificatrices ont été faites afin de construire le modèle et de simuler l'histoire naturelle de la maladie :

- Simulation de transitions de type trichotomiques « amélioration/stabilité/progression » entre les états PND indépendantes du score PND de départ ;
- Modélisation des probabilités de transition basées sur le score PND indépendantes du temps passé dans l'état de santé et identiques pour tous les états de santé ;
- Hypothèse que les patients recevant un traitement autre que BSC ne peuvent transiter de plus d'un score PND par cycle en cohérence avec les données observées dans HELIOS-A, tandis que pour les patients recevant BSC, une progression d'un ou deux scores PND par cycle est possible (répartition supposée 50%/50% dans le modèle pour ces patients), comme observé dans l'étude APOLLO.

Événements intercurrents

Analyse critique SEM

aurait permis de prendre en compte le temps passé dans chaque état de santé. Au regard, de la pathologie reposant sur l'accumulation de fibrilles d'amyloïdes, l'intégration de la dimension temporelle aurait permis d'affiner la modélisation. En effet, l'approche retenue ne permet pas de capturer la variabilité possible des probabilités de transition en fonction du score PND. De même, le fait d'appliquer des probabilités de transition identiques pour chacun des différents stades de gravité de la maladie ne permet pas de prendre en compte une éventuelle accélération de l'aggravation de la maladie due à l'accumulation des fibrilles d'amyloïdes chez les patients aux stades avancés. Cependant, au regard du caractère conservateur de la non prise en compte de la dimension temporelle, notamment concernant les patients sous BSC, le choix de recourir à un modèle de Markov est acceptable.

Réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Evènements indésirables (EI) : fréquences de survenue des EI graves liés aux traitements observés à 18 mois dans l'étude HELIOS-A pour vutrisiran et patisiran, et dans l'étude APOLLO DB pour le BSC (aucun EI grave observé). Application du coût de prise en charge associé à chaque cycle du modèle. Arrêts de traitement : modélisés sur la base des courbes de temps sous traitement des études cliniques (HELIOS-A pour vutrisiran et patisiran) chez les patients toujours éligibles au traitement et extrapolées dans le temps au-delà de la durée de l'essai clinique. Aucune durée de traitement maximale n'est appliquée. Ces courbes prennent en compte les arrêts de traitement liés à la progression, mais également les interruptions de traitement liées à la survenue d'EI, à la perte de vue ou au retrait du consentement du patients. La progression au score PND IV entraîne un arrêt de traitement. Les arrêts de traitement liés au décès du patient n'ont pas été inclus car déjà pris en compte dans le modèle au travers du taux de mortalité appliqué. Traitements post-progression : hypothèse que les patients arrêtant leur traitement ou progressant au score PND IV reçoivent uniquement le BSC, justifiée par le manque de données dans les essais cliniques sur les traitements ultérieurs et l'incertitude importante qui seraient introduite en cas de modélisation de séquences de traitements pour simuler l'évolution de la maladie selon le traitement initialement reçu. <i>Analyse de sensibilité : application des EI au 1^{er} cycle uniquement (RDCR +0,3%), absence de modélisation des durées de traitement par vutrisiran et patisiran (RDCR +0,5%), pas d'arrêt des traitements au score PND IV (RDCR -1,5%)</i>	EI : la modélisation des EI graves à chaque cycle du modèle sous-tend que la survenue des EI liés aux traitements est chronique et s'observe sur toute la durée du traitement ce qui peut être acceptable compte tenu de la pathologie et de la fréquence d'administration des traitements. Toutefois, il semblerait que la fréquence des EI liés à la perfusion du patisiran diminue au-delà des trois premiers mois de l'étude dans le bras patisiran. L'incertitude liée à ce choix de modélisation est explorée en analyse de sensibilité en scénario via l'application des EI liés aux traitements au 1^e cycle du modèle uniquement et l'impact sur les résultats est faible (RDCR +0,3%). Arrêts de traitement : acceptable La modélisation d'un arrêt de traitement au score PND IV correspond au respect du périmètre de prise en charge des patients au stade 1 et 2 (PND I à IIIB) du vutrisiran et du patisiran. Toutefois, l'avis de la CT du vutrisiran indique qu'il est possible que le traitement soit poursuivi au score PND IV à la discrétion du médecin sur la base de l'évaluation globale des bénéfices et des risques. Afin d'explorer l'incertitude associée à ce choix, l'industriel a mené une analyse de sensibilité en scénario en faisant l'hypothèse d'un maintien du traitement au score PND IV montrant un impact limité sur le résultat (RDCR -1,5%). Traitements post-progression : l'hypothèse selon laquelle les patients arrêtant leur traitement ou progressant au score PND IV reçoivent le BSC est basée sur les résultats du Delphi panel comprenant des experts britanniques et validés par des experts français. Au vu de l'absence de données en vie réelle documentant la prise en charge des patients au stade PND IV en France, l'hypothèse d'une prise en charge basée sur les données du Delphi panel est acceptable.	
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 20 ans (cf. supra) Cycles : 6 mois. Une correction de demi-cycle a été appliquée.	La durée de simulation est conforme au choix de l'horizon temporel. La durée des cycles est justifiée au regard du caractère chronique de la pathologie, des schémas posologiques des traitements évalués et de la fréquence des événements observés au cours du temps.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Hypothèses d'extrapolation : – L'effet traitement est supposé maintenu au-delà de 18 mois sur tout l'horizon temporel ; – Application d'un risque relatif (RR) afin d'estimer les probabilités de transition des options comparées par rapport aux probabilités de transition du vutrisiran ; – Les scores d'utilité sont constants sur tout l'horizon temporel. Analyses de sensibilité : atténuation de l'effet traitement dans le temps à partir de 5 ans (RDCR +2,6%)	En l'absence de données de long terme, l'hypothèse d'un effet de traitement maintenu est incertaine. L'industriel justifie cette hypothèse par les données de l'étude de long terme du patisiran (étude OLE) montrant une stabilité et une durabilité de l'effet du patisiran sur la réduction de la TTR sérique (agent responsable de la physiopathologie de l'amylose hATTR) au-delà de 18 mois sur une période totale de 5 ans (étude pivot + extension) ; et par la proportion de patients avec un score PND annuel amélioré, inchangé ou aggravé restée sensiblement stable au cours des 36 mois de suivi chez les patients traités par patisiran. Ces résultats ont été considérés par l'industriel comme indiquant que les effets du traitement à court terme sont maintenus à long terme pour le patisiran et le vutrisiran sur la base d'une équivalence de mécanisme d'action et d'activité pharmacodynamique entre les deux traitements. L'incertitude liée à ce choix a été en partie explorée au travers d'une analyse de sensibilité testant une diminution de l'effet traitement du vutrisiran et du patisiran appliquée dans le temps de façon linéaire à partir de 5 ans et jusqu'à la fin de l'horizon temporel. Toutefois, l'industriel n'a pas testé une décroissance de l'effet traitement du vutrisiran seul par rapport au patisiran. Cependant, dans le cadre d'une analyse de sensibilité, l'industriel a testé l'application d'une efficacité équivalente entre vutrisiran et patisiran conduisant à une augmentation du RDCR de 14,6%. Ainsi, l'hypothèse de maintien de l'effet du traitement par vutrisiran sur tout l'horizon temporel est incertaine mais l'impact est attendu limité.	Mineure
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Sources de données : – Efficacité : méta-analyse en réseau (NMA) bayésienne à effets fixes menée à l'aide de la méthode de Monte Carlo par chaînes de Markov (MCMC), sur la base des données des études HELIOS-A et APOLLO DB (description de l'étude HELIOS-A disponible en complément cf. Tableau 11) afin d'estimer l'efficacité relative du vutrisiran et du patisiran versus le BSC. – Mortalité : données de mortalité estimées à partir des données individuelles poolées des études HELIOS-A et APOLLO DB, Patisiran Global OLE et de l'essai de phase II OLE du patisiran. Au total, les données concernaient 388 patients et plus de 3 ans de suivi au maximum. Il est fait l'hypothèse que la mortalité au score PND I est égale à la mortalité de la population générale. Méthode d'estimation des probabilités de transition :	Estimation des probabilités de transition : L'estimation des probabilités de transition repose sur une comparaison indirecte entre les données cliniques de l'étude HELIOS-A évaluant l'efficacité du vutrisiran versus le groupe placebo externe de l'étude APOLLO et l'étude APOLLO évaluant l'efficacité du patisiran versus placebo. La méthodologie présentée par l'industriel est discutable au regard des éléments suivants : – Hétérogénéité des populations : une hétérogénéité entre les populations des essais a été observée rendant incertaine la comparabilité des populations. L'argument de l'industriel mentionnant que ces différences restent limitées est discutable notamment sur certaines caractéristiques des patients pouvant avoir un impact non négligeable sur l'effet traitement (par exemple : score médian de déficience neurologique +7 (mNIS+7) : 71,50 dans le bras placebo de l'étude APOLLO, 63,50 dans le bras vutrisiran et 53,55 dans le bras patisiran de l'étude HELIOS-A). Basé sur cet argumentaire d'homogénéité des populations, et sur les résultats d'une analyse post-hoc publiée dans le rapport de l'EMA, aucun	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	modifié croissante au fil des états, indiquant une perte de masse musculaire liées à l'aggravation de l'état de santé du patient et pouvant être un facteur de risque de mortalité accrue. Néanmoins, l'analyse de sensibilité en scénario modélisant un sur-risque de mortalité uniquement pour l'état de santé PND IV montre un faible impact de ce choix sur les résultats (RDCR +0,5%).	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Evènements indésirables : EI graves liés aux traitements survenus chez au moins 2% des patients dans l'un des bras de traitement (cf. Tableau 20, Tableau 21 et Tableau 22). Hypothèse de durée des EI de 14 jours. Durée de traitement : extrapolation des courbes de Kaplan-Meier de l'essai HELIOS-A (5 patients ont arrêté le traitement à 18 mois soit 4,1% des patients du bras vutrisiran et 4 patients soit 9,5% des patients du bras patisiran) par distribution paramétrique. Taux constant d'évènements indésirables dans le temps. Traitements post-progression : les transitions entre les états de santé sont basées sur les matrices de transition du bras BSC traduisant l'impossibilité d'amélioration de la maladie (probabilité de rester stable de 100%) et l'impossibilité de détérioration au score PND IV étant donné qu'il représente le plus haut niveau de sévérité de la maladie. <i>Analyse de sensibilité : extrapolation des durées de traitement par la distribution log-normale (RDCR -9,2%), durées de traitement non modélisées (RDCR +0,5%), sélection des EIG non liés aux traitements (RDCR -4,6%), durée des EI de 3 et 30 jours (RDCR respectivement +0,3% et -0,4%), absence de modélisation des EI (RDCR +0,4%)</i>	EI : modélisation de 50% des EI graves liés au traitement (EIGLT), observés dans le bras vutrisiran correspondant à 1 patient ayant expérimenté un EIGLT (N=2), et 60% des EI graves liés au traitement, observés dans le bras patisiran correspondant à 3 patients (N=5) ayant expérimentés un EIGLT dans l'étude pivot HELIOS-A. Les EI graves liés aux traitements intégrés en analyse de référence sont principalement liés à l'injection du patisiran. L'industriel a testé en analyse de sensibilité la modélisation des EI graves non liés aux traitements qui concernent 32 patients dans le bras vutrisiran et 18 patients dans le bras patisiran, conduisant à une diminution du RDCR de 4,6% et montrant ainsi un impact limité de ce choix sur le résultat. La durée de résolution des EI repose sur une hypothèse de l'industriel, ainsi l'éventuel impact sur l'utilité des EI dont la durée de résolution serait supérieure à la durée du 1^{er} cycle de la modélisation est inconnu. Toutefois compte tenu du type d'EI modélisé, des analyses de sensibilité réalisées et de l'impact des EI sur les résultats, cette hypothèse est acceptable. Durée de traitement : l'extrapolation des durées de traitement du vutrisiran et du patisiran par la distribution exponentielle est acceptable compte tenu de la plausibilité clinique d'un risque constant d'arrêt de traitement, de l'inspection visuelle et des critères d'ajustement statistique AIC/BIC (cf. Tableau 29, Tableau 24 et Figure 2et Figure 3). Traitements post-progression : acceptable	Aucune
Validation		
Validation technique : contrôle de cohérence pour toutes les analyses du modèle. Validation interne : comparaison des proportions de patients simulées dans chaque état de santé à 18 mois par rapport aux données observées dans les études pivots utilisées dans la modélisation (HELIOS-A et APOLLO) (cf. Tableau 56, Tableau 57 et Tableau 73).	Validation interne : la validation interne montre que les proportions de patients dans les états de santé sont relativement proches entre les données observées dans HELIOS-A et APOLLO (pour le bras BSC) et les données modélisées. Validité externe : l'exercice de validation externe est très limité, faute de données disponibles, ce qui est entendable dans un contexte de maladie rare, mais à l'origine	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Validation externe : peu de données à long terme dans l'indication évaluée, une étude rétrospective (Russo et al., 2021) portant sur des patients atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie et suivis dans deux centres hospitaliers en Italie entre 1991 et 2020. Cette étude compare 2 cohortes de patients traités par des traitements comprenant le patisiran, le tafamidis, la transplantation hépatique, l'inotersen et le diflusinal ou par le BSC. L'exercice de validation externe n'a porté que sur le bras BSC de cette étude (cf. Tableau 59 et Tableau 60). Validation croisée : comparaisons des choix structurants, des choix méthodologiques, des hypothèses de modélisation, des résultats et de la proportion de patient dans chaque état de santé du modèle aux données des modèles déposés et évalués dans la même indication (cf. Tableau 61, Tableau 62 et Tableau 63) : – Le modèle soumis à la HAS pour le patisiran, – Le modèle soumis au NICE pour la patisiran et l'inotersen, – Le modèle de l'ICER pour le patisiran et l'inotersen.	d'une incertitude sur la validité des extrapolations notamment dans les bras de traitement par vutrisiran et patisiran. Validité croisée : les résultats du modèle semblent cohérents avec ceux des modélisations médico-économiques précédemment développées dans le cadre de l'évaluation médico-économique de produits indiqués dans l'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR), au regard des différences en termes de choix et hypothèses de modélisation.	

Estimation de l'utilité

Sources de données : les données cliniques intégrées dans le modèle sont issues : – des études cliniques : HELIOS-A, APOLLO et Patisiran Globale OLE ; – de la littérature scientifique : pour estimer les désutilités liées au schéma d'administration et aux effets indésirables. Deux cohortes distinctes ont été constituées et leurs données ont été poolées : une première cohorte constituée des sujets ITT de l'essai HELIOS-A, une 2e cohorte constituée sur les patients de l'étude APOLLO DB, augmentée des données de l'étude OLE pour les patients reconduits dans cette étude, en utilisant les données disponibles à l'inclusion initiale dans l'étude APOLLO DB. Les données de qualité de vie issues des essais cliniques HELIOS-A, APOLLO et Patisiran Globale OLE ont été récoltées grâce au questionnaire générique EQ-5D-5L : – A l'inclusion des patients ; – Au 9^e et au 18^e mois de suivi dans HELIOS-A et APOLLO ;	La méthode selon laquelle l'industriel a estimé les scores d'utilité est peu détaillée ce qui est discutable dans un contexte de maladie rare où la question de la qualité de vie des patients est centrale. – Hétérogénéité des populations : comme présenté précédemment, une hétérogénéité entre les populations des différents essais est observée. Ainsi la mobilisation des données de qualité de vie recueillies dans le cadre de populations différentes est susceptible d'introduire un biais dans l'estimation des scores d'utilités. – Manque de documentation relative au MMRM : l'industriel n'a pas fourni de rapport concernant la méthode d'estimation des scores d'utilité par état de santé. Ainsi, le choix de ne pas intégrer de covariables dans le MMRM n'est pas documenté. Au regard de l'impact sur la qualité de vie de la pathologie, une présentation détaillée de l'estimation des scores d'utilité était attendue. Toutefois, si l'impact sur les scores d'utilité estimés par état de santé est inconnu, l'impact sur les résultats n'est pas attendu être majeur dans la mesure où le différentiel d'efficacité entre le vutrisiran et le patisiran est faible. Enfin, l'industriel a mené	Importante
---	--	------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve														
– Au 12^e, au 24^e et au 36^e mois de suivi dans l'étude Patisiran Global OLE. Par la suite les données récoltées ont été valorisées selon la matrice d'Andrade et al. (2020). Les statistiques descriptives, notamment le nombre de répondants par score PND aux différents temps d'administration du questionnaire sont présentées dans le Tableau 25, en complément. Les scores d'utilité retenus en analyse de référence sont définis par état de santé et sont indépendants du traitement reçu. Ils sont issus d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM). Dans la situation où les utilités estimées par le modèle MMRM pour un score PND donné venaient à être supérieures à l'utilité moyenne de la population française pour l'âge de la cohorte modèle, les valeurs d'utilités ont été plafonnées au niveau de la valeur générale française pour la même catégorie d'âge (Szende et al. 2014). Scores d'utilité introduits dans le modèle (cf. Tableau 26, en complément) <table><tr><th>Etat de santé</th><th>Estimation</th></tr><tr><td>PND 0</td><td>0,8418</td></tr><tr><td>PND I</td><td>0,8477</td></tr><tr><td>PND II</td><td>0,7668</td></tr><tr><td>PND III A</td><td>0,6551</td></tr><tr><td>PND III B</td><td>0,5058</td></tr><tr><td>PND IV</td><td>0,2855</td></tr></table> Désutilités associées aux évènements indésirables : L'industriel a appliqué des désutilités liées aux EI graves liés aux traitements, issues de la littérature (cf. Tableau 27, en complément). Il a aussi réalisé des hypothèses d'égalité de désutilités entre les EILT intégrés dans le modèle. La durée des EI est supposée égale à 14 jours. Désutilités liées au mode d'administration des traitements :	Etat de santé	Estimation	PND 0	0,8418	PND I	0,8477	PND II	0,7668	PND III A	0,6551	PND III B	0,5058	PND IV	0,2855	différentes analyses de sensibilité intégrant des scores d'utilité issues de sources alternatives et montrant un impact limité sur le résultat (<2%). Désutilités liées au mode d'administration des traitements : Les décréments d'utilité associés aux modes d'administration, sont basés sur une étude de vignettes à partir d'une valorisation <i>Time Trade-Off</i> (TTO) en population générale (Jorgenson et al., 2017). Il est important de rappeler que l'estimation des scores d'utilité par une approche fondée sur des vignettes n'est pas acceptable. L'industriel précise qu'une valorisation de ces décréments d'utilité à partir d'un questionnaire générique, comme l'EQ-5D-5L, aurait manqué de sensibilité et n'aurait donc pas permis de capturer l'impact sur la qualité de vie des modalités d'administration. Il justifie ainsi le recours à une valorisation à partir d'une étude de vignette. Toutefois, l'étude de vignettes retenue en analyse de référence afin d'estimer la désutilité liée au mode d'administration du patisiran par voie IV, une fois toutes les 3 semaines, par rapport au mode d'administration du vutrisiran par voie SC une fois tous les 3 mois, souffre de plusieurs limites affectant la robustesse de l'estimation de la désutilité associée au mode d'administration : – D'une part, la méthodologie de l'étude n'est pas présentée de manière détaillée, que ce soit pour la phase pilote auprès d'une population britannique ou pour la phase de valorisation auprès de la population générale italienne. Il semblerait que tous les participants n'aient pas évalué l'ensemble des états présentés, sans que l'impact d'une attribution des questions aléatoire ne soit discuté. – D'autre part, la valorisation de la désutilité ayant été conduite auprès d'un échantillon représentatif de la population générale italienne, la transposabilité des résultats, à la population française, demeure incertaine en l'absence de la présentation des caractéristiques des participants (seul l'âge et la proportion d'hommes sont présentés) et en raison des différences en termes de système de soins. – Enfin, l'absence de méthodologie standardisée pour la réalisation d'une étude de vignettes est susceptible d'engendrer des biais dans les réponses des participants, selon les arguments présentés dans le questionnaire électronique, et cela d'autant plus que ce dernier était auto-administré par internet, sans supervision, ne permettant pas d'assurer la bonne compréhension des questions ni l'engagement des répondants. L'impact de ce choix sur les résultats est très important, comme le montrent les résultats de l'analyse de sensibilité en scénario testant l'absence de désutilité liée au mode d'administration, augmentant le RDCR de 444,6%. De plus, l'analyse de sensibilité	
Etat de santé	Estimation															
PND 0	0,8418															
PND I	0,8477															
PND II	0,7668															
PND III A	0,6551															
PND III B	0,5058															
PND IV	0,2855															

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
L'industriel a réalisé une revue ciblée de la littérature afin d'identifier des études documentant l'impact des modes d'administration des traitements sur la qualité de vie. L'administration des traitements se décompose en plusieurs dimensions : la modalité (orale, SC ou IV), le lieu (hôpital ou à domicile) et la fréquence d'administration. L'industriel a retenu l'étude de Jorgensen et al. (2017) afin de documenter les désutilités relatives au mode d'administration des traitements. Il s'agit d'une étude de vignettes, dont les réponses, recueillies par le biais d'un questionnaire électronique administré par internet, ont été valorisées par la méthode du <i>Time Trade-Off</i> (TTO), auprès d'un échantillon représentatif de la population générale italienne. Les désutilités de cette étude ont été ajustées aux données du modèle afin de correspondre aux modes d'administration des traitements inclus. Les désutilités liées à l'administration des traitements du modèle sont présentées dans le Tableau 28 en complément. La synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie est présentée dans le Tableau 29, en complément. <i>Analyses de sensibilité : utilités issues de données HELIOS A, APOLLO DB et PATISIRAN GLOBAL OLE EQ-5D, et valorisées par Van Hout et al. (RDCR +0,8%), utilités issues de données HELIOS-A et valorisées par Andrade et al. (RDCR - 0,5%), utilités issues de données HELIOS-A et valorisées par Van Hout et al. (RDCR -0,7%), utilités issues de données APOLLO DB et PATISIRAN GLOBAL OLE et valorisées par Andrade et al. (RDCR +0,3%), Utilités issues de données APOLLO DB et PATISIRAN GLOBAL OLE et valorisées par Van Hout et al. (RDCR +1,3%), désutilités liées à l'administration non incluses (RDCR +444,6%), désutilités liées aux EI non incluses (RDCR +0,3%), désutilités des aidants incluses (RDCR -2,6%)</i>	déterministe montre la forte variabilité des résultats en lien avec la valeur estimée de cette désutilité (RDCR variant de -13,8% à +19%). Ainsi, la méthodologie utilisée pour mesurer et valoriser la désutilité liée au mode d'administration, 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. Dans la mesure où le principal bénéfice du vutrisiran pour le patient repose sur l'impact du mode d'administration sur sa qualité de vie, il est regrettable que la méthode utilisée pour le mesurer et le valoriser ne soit pas conforme aux attentes méthodologiques.	Majeure
Estimation des coûts		
Les coûts utilisés dans cette évaluation sont exprimés en €2021. Une actualisation des coûts en €2021 à partir de l'indice des prix à la consommation (IPC) des	La méthode de mesure et de valorisation des coûts est clairement présentée et acceptable. La méthode d'estimation des différents postes de coûts est recevable.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
services de santé issu du site de l'INSEE a été réalisée. Les coûts d'acquisition des traitements sont quant à eux valorisés en €2022. Pour chaque poste de coûts, le détail concernant les ressources consommées et la méthode de valorisation des coûts est disponible en complément C, partie 4.1.4. Coûts d'acquisition des traitements : l'industriel fait l'hypothèse d'une absence de perte de filtration et d'une absence de partage de flacon du fait de la rareté de la maladie. Le nombre moyen de flacons administrés est directement renseigné dans le modèle sans lien mathématique avec le poids des patients. Le coût d'acquisition du vutrisiran est basé sur le prix revendiqué par l'industriel. Les coûts d'acquisition des options comparées ont été calculés sur la base des prix publics toutes taxes comprises (PPTTC) unitaires en vigueur en 2022 disponibles sur la base des médicaments et informations tarifaires BdM-IT. Des honoraires de dispensation en ville sont appliqués pour vutrisiran. Coûts d'administration des traitements : le vutrisiran est administré par voie sous-cutanée en HDJ pour la 1^{re} administration puis par une IDE à domicile tandis que le patisiran est administré par voie IV dans le cadre d'une HDJ pour chaque administration. Le coût d'une administration IV ou SC en HDJ considéré dans le modèle, se base sur le coût de l'ENCC 2018, associé au GHM correspondant. A noter que le coût de la prémédication associée à l'administration du patisiran est inclus dans le coût de l'HDJ. Coûts de prise en charge des événements indésirables (EI) : hypothèse que 100 % des EI graves modélisés font l'objet d'une hospitalisation. Le GHM associé au code CIM-10 de chaque EI a été identifié et les coûts hors structure provenant de l'ENCC MCO-2019 dans le public et le privé ont été utilisés pour valoriser la prise en charge de ces EI. Coût de la supplémentation en vitamine A : l'industriel a intégré un coût de supplémentation en vitamine A qui a pour objectif de réduire le risque d'atteinte oculaire, pour les patients traités par le patisiran et le vutrisiran. Coûts de suivi de la maladie (BSC) : L'industriel s'est basé sur les données du panel Delphi afin d'estimer les ressources consommées liées au suivi continu et aux soins de support liée à la maladie, par score PND ainsi que les ressources « uniques » considérées une seule fois au moment de la progression de la maladie vers un score PND plus sévère.		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Les ressources consommées étant identifiées sur une base annuelle, elles ont été divisées par deux afin de convenir à la durée de cycle du modèle. L'industriel a réalisé une estimation moyenne des coûts intégrés en tant que coûts de suivi de la maladie. Ainsi, à chaque état du modèle correspondait un coût de suivi par cycle et un coût unique appliqué une seule fois au moment de la progression du patient dans l'état de santé concerné. Coûts de transports sanitaires : coût de transport sanitaire aller-retour, pour chaque hospitalisation (uniquement un coût aller pour les soins palliatifs), calculé sur la base du rapport de la Cour des Comptes de 2019 (Cour des Comptes, 2019) en rapportant le nombre de trajets effectués par les patients au montant remboursé par l'Assurance Maladie. Coûts de fin de vie : coûts de fin de vie valorisés via l'ENCC 2019 en prenant en compte les GHM associé au code CIM-10 Z515. <i>Analyses de sensibilité : administration du patisiran 50% HDJ / 50% hôpital (RDCR +6,0%), nombre de flacon par administration du patisiran :</i> – 2,71 flacons (RDCR -16,6%) – 2,43 flacons (RDCR +41,5%) – 2,76 flacons (RDCR -27,0%)		
Analyse de l'incertitude		
Analyse de sensibilité sur les choix structurants et hypothèses de modélisation : – Choix structurants : horizon temporel ; – Hypothèses méthodologiques de modélisation : population simulée, mortalité, efficacité (RR estimés, effet traitement et durées de traitement), tolérance (modélisation, sélection, durée et inclusion des EI), utilités par état de santé, désutilités liées à l'administration, aux EI et aux aidants, variables de coûts. Analyse déterministe sur les paramètres : les valeurs des paramètres ont été testées dans les bornes de leurs intervalles de confiance ou en appliquant une variation arbitraire de $\pm 20\%$. Les paramètres testés sont : – les caractéristiques de la population simulée (âge, proportions d'hommes et de femmes, distributions initiales des patients dans les états de santé) ;	Les analyses de sensibilité sont correctement présentées et contribuent à documenter l'incertitude entourant le résultat. Dans le modèle, la variation du poids est testée par la variation du nombre de flacons administrés. Ce mode de prise en compte de l'effet du poids des patients, variable qui détermine la dose administrée dans la modélisation, est acceptable.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– les paramètres d'efficacité et de tolérance (mortalité par états de santé, paramètres des probabilités de transition, incidence et durée des EI par cycle) ; – les scores d'utilité (utilités par états de santé, désutilité lié au mode d'administration et désutilités liées aux EI ainsi que leur durée) ; – les paramètres relatifs aux coûts. Analyse probabiliste : liste des variables incluses et distributions considérées : – Age moyen : distribution gamma ; – Proportion d'hommes : distribution beta ; – Distribution initiale par score PND : distribution Dirichlet ; – Mortalité : distribution gamma ; – Probabilité de transition AMVUTTRA : distribution Dirichlet ; – Durée de traitement du vutrisiran et du patisiran : distribution Normale multivariée ; – Risque relatif de réponse PND du vutrisiran versus patisiran et du vutrisiran versus BSC : distribution gamma ; – Incidence EI par cycle pour vutrisiran et patisiran : distribution gamma ; – Durée des EI : distribution gamma ; – Utilité par score PND : distribution normale ; – Désutilité associée à l'administration IV du patisiran et aux EI : distribution gamma ; – Coûts : distribution gamma ; – Proportion administration SC à domicile pour le vutrisiran : distribution beta ; – Proportion administration IV à domicile pour le patisiran : distribution beta.		

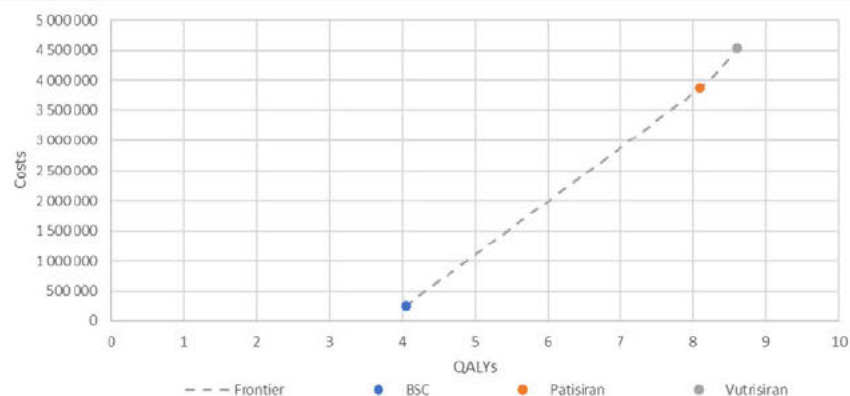
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats						Plan coût-efficacité
Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR Coût/AVG	RDCR Coût/QALY	Les résultats des simulations de l'analyse de sensibilité probabiliste sont répartis sur le plan coût-efficacité : – 68,2% des points se situent dans le quadrant Nord-Est du plan coût-efficacité indiquant que vutrisiran est plus cher et plus efficace que patisiran ;
BSC	257 174,49 €	8,737	4,041	-	-	

Patisiran	3 875 601,05 €	12,453	8,089	973 847 €/AVG vs.BSC	893 912 €/QALY vs. BSC
Vutrisiran	4 533 893,68 €	12,516	8,598	10 414 681 €/AVG vs. patisiran	1 295 127 €/QALY vs. patisiran

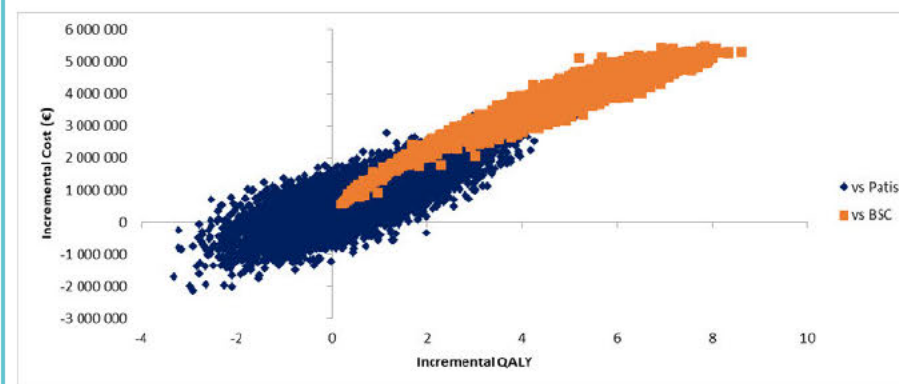
Les résultats désagrégés sont présentés en complément (section 4.2.1)

Frontière d'efficacité



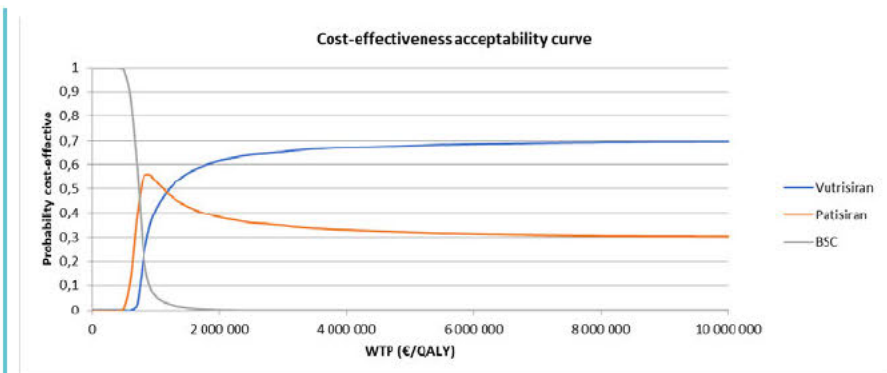
- 17% des points se situent dans le quadrant Nord-Ouest du plan coût-efficacité indiquant que vutrisiran est plus cher et moins efficace que patisiran ;
- 12,1% des points se situent dans le quadrant Sud-Ouest du plan coût-efficacité indiquant que vutrisiran est moins cher et moins efficace que patisiran ;
- Enfin, 2,8% des points se situent dans le quadrant Sud-Est du plan coût-efficacité indiquant que vutrisiran est moins cher et plus efficace que patisiran.

À l'issue des 10 000 simulations, le RDCR moyen du vutrisiran est estimé à 1 204 202 €/QALY soit une diminution de 7% par rapport à l'analyse de référence. Le détail des résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste est disponible en complément.



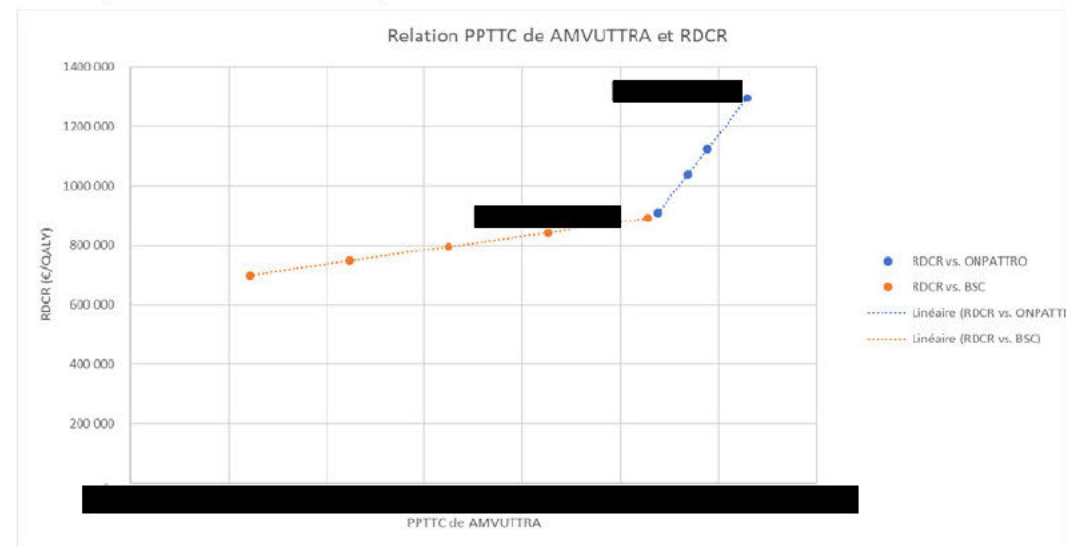
Courbe d'acceptabilité multi-options

Pour un seuil d'environ 1 200 000 €/QALY, vutrisiran maximise le bénéfice net dans environ 50% des cas. Au-delà de ce seuil, vutrisiran a la probabilité la plus élevée d'être la stratégie coût-efficace, avec une probabilité maximale tendant vers 70% et une disposition à payer croissante jusqu'à un seuil d'environ 8 000 000€/QALY (cf. figure ci-dessous).



Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR = [REDACTED]



	RDCR (€/QALY)	% de variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence : 1 295 127 €/QALY vs patisiran		
Baisse du prix de [REDACTED] %	794 738 vs. BSC (patisiran dominé de manière étendue)	-39 %
Baisse du prix de [REDACTED] %	746 760 vs. BSC (patisiran strictement dominé)	-42%
Baisse du prix de [REDACTED] %	698 782 vs. BSC (patisiran strictement dominé)	-46%

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 67, en complément)

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	QALY incrémentaux	Coûts incrémentaux	RDCR	% variation du RDCR
ANALYSE PRINCIPALE :				0,508	658 293 €	1 295 127 €/QALY	-
Simulation de l'efficacité							
10	RR ONPATTRO vs. AMVUTTRA	1,01	Equivalence d'efficacité (RR = 1)	0,423	627 334 €	1 483 607 €/QALY	+ 14,6%
11	Estimation des RR dans la NMA 1	Estimés à partir des données observées	Estimés avec imputation des données manquantes (méthode NRI)	0,836	783 707 €	937 519 €/QALY	- 27,6%
Variables d'utilité							
26	Désutilités liées à l'administration	Incluses	Non incluses	0,093	658 293 €	7 052 849 €/QALY	+ 444,6%
Variables de coût							
29	Nombre de flacon par administration de ONPATTRO	2,63	2,71	0,508	549 057 €	1 080 216 €/QALY	- 16,6%
30			2,43	0,508	931 382 €	1 832 404 €/QALY	+ 41,5%
31			2,76	0,508	480 785 €	945 897 €/QALY	- 27,0%

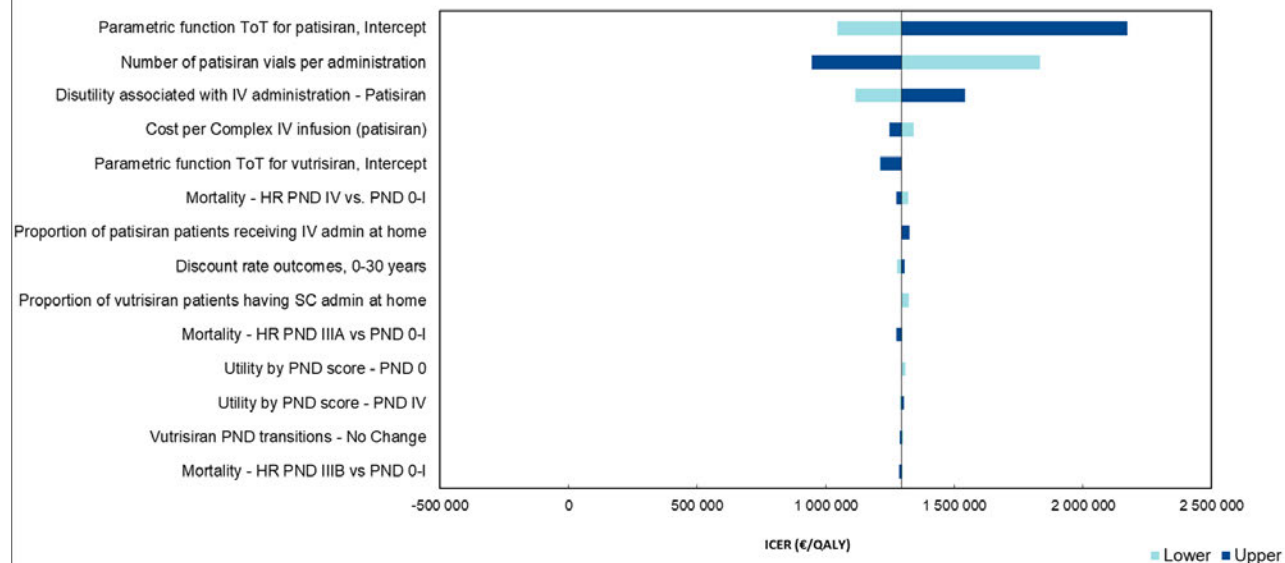
Principales variables sources d'incertitude statistique

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. Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus de 10% sont reprises présentées dans les tableaux ci-dessous (voir Tableau 68 pour plus de détails).

L'analyse de sensibilité déterministe univariée sur les paramètres du modèle montre que les paramètres ayant le plus d'influence sur le RDCR sont les paramètres de durée de traitement du patisiran, la désutilité associée à l'administration par voie IC du patisiran et le nombre de flacon par administration du patisiran.

Paramètres	Valeur de référence	Valeur de la variable		RDCR associé (€/QALY) vs. ONPATTRO		Variation (%) du RDCR vs. analyse principale	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Variation associée à la borne basse	Variation associée à la borne haute
ANALYSE PRINCIPALE : RDCR = 1 295 127 €/QALY							
Paramètres efficacité et tolérance							
Intercept ToT ONPATTRO	6,57	4,61	8,53	1 045 164 €	2 173 080 €	-19,30%	67,79%
Scores d'utilité							
Désutilité associée à l'administration IV - ONPATTRO	-0,039	-0,047	-0,031	1 116 481 €	1 541 833 €	-13,8%	19,0%
Paramètres de coûts							
Nombre de flacons par administration IV (ONPATTRO)	2,63	2,43	2,71	1 832 404 €	945 897 €	41,48%	-28,0%

Vutrisiran vs Patisiran



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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'estimer, sur un horizon temporel de 5 ans, les conséquences budgétaires pour l'Assurance maladie d'une substitution partielle de AMVUTTRA à ONPATTRO dans la prise en charge des patients adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.	L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire n'est pas superposable à la demande de remboursement pour laquelle l'industriel a revendiqué une ASMR de niveau III. La prise en charge thérapeutique de l'amylose hATTR des patients atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2 en France ne se limite pas au patisiran (ONPATTRO). Ainsi, la restriction du périmètre de l'analyse d'impact budgétaire à une comparaison versus patisiran uniquement, ne permet pas d'évaluer l'impact budgétaire de l'introduction du vutrisiran par rapport à l'ensemble des comparateurs pertinents de la prise en charge dans l'indication.	Importante
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme	Aucune
Horizon temporel : 5 ans <i>Analyse de sensibilité</i> : 3 ans (IB -47,3%)	Conforme	Aucune
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficience <i>Analyses de sensibilité</i> : Répartition initiale entre les scores PND : - répartition de l'étude APOLLO (IB +0,01%) ; 100% de patients dans l'état PND I (IB +0,04%) ; 100% de patients dans l'état PND II (IB -0,1%) ; 100% de patients dans l'état PND III (IB -0,3%) ; 100% de patients dans l'état PND IV (IB +0,1%).	Conforme	Aucune
Scénarios comparés : - Un scénario sans l'introduction du vutrisiran sur le marché : dans lequel les patients peuvent être traités par patisiran et BSC. - Un scénario avec l'introduction du vutrisiran sur le marché : dans lequel les patients peuvent être traités par vutrisiran, patisiran et BSC, fondé sur une hypothèse de substituabilité entre patisiran et vutrisiran.	L'exclusion de l'inotersen de l'analyse de référence est acceptable. Celle-ci est motivée par son positionnement dans la stratégie thérapeutique en tant que traitement de 2e intention par la CT, pour les patients ne pouvant recevoir le patisiran ; et par sa faible utilisation en pratique courante estimée à partir des données d'une étude d'IQVIA (1,8%). L'exclusion du tafamidis de l'analyse de référence, est cependant plus critiquable notamment au vu des parts de marché initialement estimées par	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	l'industriel sur la base de données internes (17,7%). L'industriel justifie son exclusion par : – son positionnement en tant qu'option thérapeutique chez les patients de stade FAP 1 ; – la difficulté d'obtention de données cliniques comparatives du tafamidis au patisiran et au vutrisiran. (cf. analyse de l'efficience). Par ailleurs, l'industriel fait l'hypothèse d'une substituabilité exclusive des parts de marché entre vutrisiran et patisiran. Cette hypothèse vient nuancer l'impact de la non prise en compte du tafamidis et de l'inotersen en tant que comparateurs, mais soulève une interrogation quant à sa vérification en pratique courante (cf. supra).	
Population cible : correspond aux patients adultes atteints d'amylose hATTR avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2. Pour estimer la population cible, l'industriel s'est notamment appuyé sur : – le nombre de nouveaux patients observés depuis l'octroi de l'ATU en 2017 qui s'élève d'après l'industriel à ■ patients par an diagnostiqués et traités ; – le nombre de patients diagnostiqués et traités par le patisiran qui devait atteindre ■ patients à la fin de 2022.	La population cible a été estimée par la CT à 500 patients, sur la base du nombre de patients atteints d'amylose hATTR et symptomatiques en France en 2014. Cette population cible peut être considérée comme un maximum dans la mesure où elle correspond à l'ensemble des patients atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire avec une forme polyneuropathique (stade 1 à 3). La population cible intégrée dans le modèle représente la population traitée par patisiran et BSC sur 5 ans, sous l'hypothèse d'une cannibalisation exclusive du patisiran par vutrisiran. Malgré l'exclusion des patients traités par inotersen et tafamidis, l'industriel a estimé une population cible supérieure à celle estimée par la CT, en raison de l'amélioration du diagnostic de la maladie, conduisant à traiter davantage de patients (patients traités par patisiran à la fin 2022 estimés à ■ des patients incidents et des patients inclus dans des programmes cliniques ou des accès dérogatoires. Ainsi, selon l'industriel l'estimation d'une population cible de 500 patients serait fortement sous-estimée, ce qui justifie l'estimation d'une population cible de 663 patients en année 5. Une analyse de sensibilité portant sur une population maximum de 500 patients en année 5, en accord avec l'estimation de la population cible de la CT, a été réalisée. De plus, au vu du positionnement par la CT du vutrisiran et du tafamidis, et des parts de marché du tafamidis initialement estimées par l'industriel à partir de données internes ■ il est possible que le vutrisiran	

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Population cible	454	501	563	611	663

Une analyse en scénario complémentaire, avec exploration complète de l'incertitude a été fournie par l'industriel afin de modéliser une population cible quasi-constante en retenant une hypothèse de 500 patients maximum dans l'indication sur les 5 ans de modélisation conformément à l'estimation maximale de la population cible par la CT (IB -27,5%).

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	prenne des parts de marché au tafamidis, ce qui entraînerait une sous-estimation de la population cible, et limiterait la portée de la présente analyse d'impact budgétaire. Toutefois, cette limite méthodologique est intrinsèquement liée à l'objectif de la présente analyse et aux scénarios qui en découlent (cf. supra).	
Modèle d'AIB		
Le modèle repose sur une modélisation dynamique basée sur une approche prévalente à cohorte ouverte, afin de modéliser l'entrée et la sortie (atteinte du stade PND IV ou décès) des patients sur l'horizon temporel défini. Les flux de patients au sein de la cohorte prévalente ouverte sont décrits par (cf. Figure 12 en complément D) : – l'évolution des parts de marché ; – la cohorte annuelle sortante du fait du décès ou de l'atteinte du score PND IV ; – les fluctuations de la population cible (à minima stable ou en augmentation annuelle) déterminant par les patients incidents. Pour les patients recevant BSC, l'industriel a considéré un flux annuel de patients strictement incident, les patients ne pouvant rester qu'une année dans cette situation (hypothèse que cette option thérapeutique n'est envisageable qu'en début de maladie chez des patients encore asymptomatiques). Ainsi, les patients ne seront pas suivis plusieurs années sous BSC. Pour chaque scénario comparé, le coût total est estimé en faisant la somme des postes de coûts considérés dans le modèle, pour les années 1 à 5 en fonction des parts de marché respectives de chaque traitement.	Le modèle d'AIB reposant sur une approche à cohorte ouverte, permettant de décrire l'évolution des parts de marché et les flux d'entrée et de sortie liés aux patients incidents et aux patients progressant/décédant, est adapté.	
Parts de marché et population rejointe		
Sources de données : – Scénario sans vutrisiran : parts de marché estimées à partir de la base de données d'IQVIA (pour l'estimation du nombre de patients traités par patisiran et la taille de la population cible) et de données internes du laboratoire. – Scénario avec vutrisiran : parts de marché estimées à partir de l'hypothèse de substitution rapide du patisiran par le vutrisiran en raison de l'impact attendu du vutrisiran sur la qualité de vie en lien avec un mode d'administration moins contraignant. Estimation des parts de marché et population rejointe :	L'industriel fait une hypothèse de substitution exclusive des parts de marché du patisiran par vutrisiran. Cette hypothèse limite la portée de l'analyse de l'impact budgétaire et de l'interprétation de ses résultats. Toutefois l'industriel a adapté l'objectif de l'évaluation afin de l'orienter spécifiquement vers patisiran (cf. réserve supra sur l'objectif). Dans cette mesure les parts de marché intégrées dans le modèle sont acceptables.	

Évaluation déposée par l'industriel						Analyse critique SEM	Réserve
– Scénario sans vutrisiran :							
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
AMVUTTRA	-	-	-	-	-		
ONPATTRO	■	■	■	■	■		
BSC	■	■	■	■	■		
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%		
– Scénario avec vutrisiran :							
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5		
AMVUTTRA	■	■	■	■	■		
ONPATTRO	■	■	■	■	■		
BSC	■	■	■	■	■		
TOTAL	100%	100%	100%	100%	100%		
Données cliniques mobilisées							
Efficacité : le modèle d'AIB repose sur le suivi des patients au sein des différents états de santé comme modélisé dans l'analyse de l'efficacité.						Données d'efficacité : cf. analyse de l'efficacité	Majeure (cf. efficacité)
Mortalité : approche identique à celle de l'analyse de l'efficacité développée précédemment. Les probabilités de décès sont calculées à partir de la probabilité de décès dans la population générale sur un cycle de 6 mois pour un âge d'entrée dans le modèle (57,9 ans) en appliquant le surrisque de mortalité du score PND considéré.						Données de mortalité : cf. analyse de l'efficacité	Mineure (cf. efficacité)
Evènements indésirables : application de probabilité annuelle des EIG liés aux traitements retenus dans l'analyse de l'efficacité pour les bras vutrisiran et patisiran.						EI : cf. analyse de l'efficacité	
Arrêts de traitement : non inclus dans le modèle d'impact budgétaire. En effet l'industriel a considéré que ceux-ci se reflètent directement dans la prise en compte des parts de marché qui traduisent tout autant l'initiation d'un nouveau traitement que le changement de traitement pour intolérance (motif principal motivant l'arrêt de traitement dans les essais cliniques) ou convenance du patient.						Arrêts de traitement : acceptable	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyse de sensibilité : mortalité de la population générale pour les états PND 0 à IIIB puis surmortalité appliqué via un HR issu des essais cliniques pour l'état PND IV (IB -0,01%), équivalence d'efficacité entre vutrisiran et patisiran (IB +0,1%), estimation des RR avec imputation des données manquantes (IB -0,5%), absence d'arrêt des traitements au stade PND IV (IB +0,5%), application des EI au 1^{er} cycle uniquement (IB -0,03%), EIG non liés aux traitements (IB -1,6%), exclusion des EI (IB -0,03%).</i>		
Coûts pris en compte		
Les postes de coût considérés sont identiques à ceux considérés dans l'analyse d'efficience. Les coûts d'acquisition, les coûts de suivi de la maladie (traitements médicamenteux, dispositifs médicaux et actes médicaux) ainsi que les coûts de transports sont mesurés et valorisés de manière identique à l'analyse de l'efficience. Du fait d'une valorisation spécifique à la perspective Assurance Maladie, des différences dans la valorisation de certains postes de coûts sont à noter par rapport à l'analyse d'efficience. Les postes concernés, ainsi que leur mode de valorisation sont : – Les coûts de l'administration intraveineuse (IV) (hospitalisation) : le même Groupe Homogène de Malade (GHM) est sélectionné mais la valorisation est réalisée à partir du tarif des Groupes Homogènes de Séjours (GHS) publiés par l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) ; – Les coûts de suivis de la maladie : • Coûts liés aux hospitalisations : les GHM sont ici aussi valorisé à partir des GHS correspondants. • Coûts des soins de suite et de réadaptation (SSR), les GME sont ici valorisés à partir des GMT leurs correspondants. • Par ailleurs, certains coûts liés au suivi de la maladie n'ont pas été intégrés dans la modélisation de l'analyse de l'impact budgétaire du fait de leur non prise en charge par l'Assurance maladie (ex : coûts de certains équipements médicaux). – Les coûts des événements indésirables graves liés aux traitements : valorisés à partir des GHS correspondants aux GHM propres à la prise en charge des EILT ; – Les coûts de fin de vie : valorisés à partir des GHS correspondants aux GHM correspondants aux soins palliatifs. L'identification et la comptabilisation des ressources consommées est détaillée dans le Tableau 69, du complément D.	La partie relative à l'identification ainsi qu'à la valorisation des postes de coûts est clairement présentée.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyse de sensibilité : nombre de flacons par administration IV de patisiran : 2,71, 2,43 et 2,76 flacons (IB respectivement -16,7%, +41,9% et -27,2%), proportion administration IV de patisiran 50% HDJ / 50% hôpital (IB +3,7%)</i>		
Analyse de sensibilité		
Analyse de sensibilité sur les choix structurants et les hypothèses de modélisation : l'industriel a réalisé des analyses de sensibilité explorant l'incertitude entourant les résultats de la modélisation découlant des choix de modélisation relatifs aux paramètres suivant : – l'horizon temporel ; – la population simulée (répartition initiale des patients dans les différents états du modèle) ; – la mortalité ; – l'efficacité (RR de patisiran vs. Vutrisiran, estimation des RR de la NMA et arrêts des traitements) ; – la tolérance (modélisation, sélection et inclusion des EI ; – les coûts (nombre de flacons du patisiran et lieu d'administration du patisiran). Le détail des analyses de sensibilité explorant l'incertitude sur les choix de modélisation est présenté dans le Tableau 72, du complément D. Analyses de sensibilité déterministe sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle : une analyse de sensibilité sur les paramètres a été réalisée en supposant une variation de +/- 20% sur la valeur retenue dans le modèle excepté pour le RR de patisiran vs. vutrisiran qui varie entre les bornes de son intervalle de confiance. Les paramètres testés sont les suivants : – l'âge à l'entrée du modèle ; – le RR du vutrisiran vs. patisiran ; – la mortalité (probabilité de décès par cycle dans chaque état de santé) ; – les paramètres de coûts. Le détail des analyses de sensibilité déterministes sur les paramètres de la modélisation est présenté dans le Tableau 73, du complément D. Analyses de sensibilité en scénario complémentaires : – analyse en scénario testant l'hypothèse d'une population cible quasi statique ; – analyse en scénario sur l'évolution des parts de marché ; – analyse en scénario sur le prix de AMVUTTRA.	Les analyses de sensibilité sont correctement présentées et contribuent à documenter l'incertitude entourant le résultat. De façon similaire à la modélisation de l'efficacité, la variation du poids est testée par la variation du nombre de flacons administrés, ce qui est acceptable.	Aucune

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

L'impact budgétaire sur les dépenses de l'Assurance Maladie s'élève à [REDACTED] € sur 5 ans pour le traitement de [REDACTED] patients par vutrisiran, soit une augmentation des dépenses de 16,2% par rapport au scénario sans vutrisiran.

Le coût total de prise en charge de ces patients est estimé à [REDACTED] € dans le scénario sans vutrisiran versus [REDACTED] € dans le scénario avec vutrisiran.

Populations rejointes et dépenses estimées

Populations d'intérêt	Traitement	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Population cible		454	501	563	611	663
Scénario « sans AMVUTTRA »						
Population annuelle re-jointe	AMVUTTRA	-	-	-	-	-
	ONPATTRO	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	BSC seuls	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scénario « avec AMVUTTRA »						
Population annuelle re-jointe	AMVUTTRA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	ONPATTRO	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	BSC seuls	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Les nombres de patients sont présentés en arrondissant à l'unité. En conséquence certains totaux peuvent paraître discordants

Impact budgétaire

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analyse de l'incertitude

Principales analyses de sensibilité sur les hypothèses et choix de modélisation

Les paramètres ayant le plus d'influence sur l'impact budgétaire sont :

- l'horizon temporel : un horizon temporel de 3 ans entraîne une diminution de l'impact budgétaire de 47, % ;
- le nombre de flacons du patisiran : avec une variation de -27,2% à +41,9% lorsque le nombre de flacons par administration passe de 2,63 à 2,76 ou est réduit de 2,63 à 2,43.

Les résultats des analyses de sensibilité sur les hypothèse et choix de modélisation sont disponibles en complément (cf. Tableau 72)

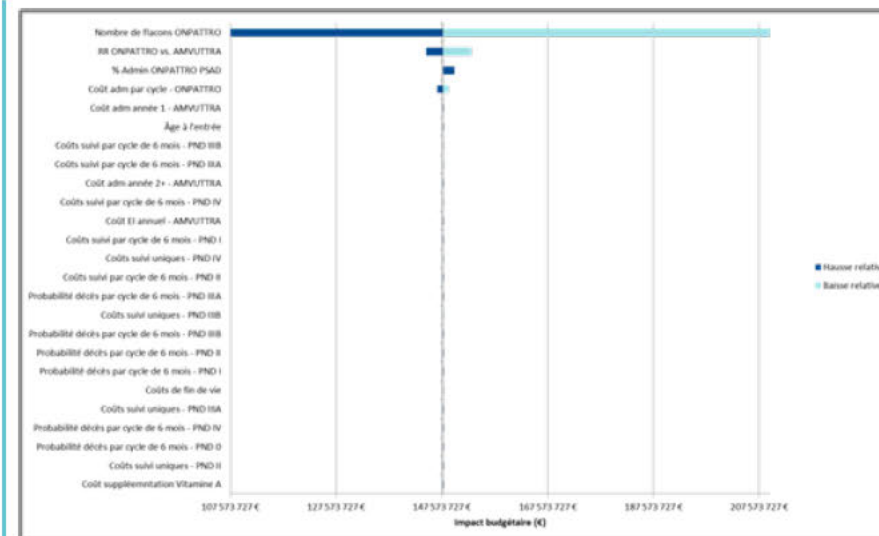
Analyse de sensibilité déterministe

Une analyse de sensibilité déterministe a été réalisée en intégrant une variation de $\pm 20\%$ sur les paramètres du modèle ou en intégrant les bornes supérieures et inférieures de l'intervalle de confiance du paramètre testé. Le paramètre dont la variabilité a le plus d'impact est le nombre de flacons administrés du patisiran : variation entre +41,9% et -27,2%.

IB lié aux coûts d'administration	-2 684 505 €	-3 419 694 €	-4 027 229 €	-4 426 551 €	-4 836 331 €	-19 394 310 €
IB lié aux coûts de suivi de la maladie	-1 993 €	-23 036 €	-43 476 €	-62 780 €	-78 821 €	-210 106 €
IB lié aux coûts des EI						
IB lié aux coûts de fin de vie	-34 €	-249 €	-304 €	-352 €	-407 €	-1 348 €
IB total						

*Inclut le coût de supplémentation en vitamine A

Le détail est disponible en complément (cf. Tableau 70).



Les résultats des analyses de sensibilité déterministes sont disponibles en complément (cf. Tableau 73).

Variation du prix d'acquisition du vutrisiran

	PPTTC	Impact budgétaire	Variation de l'impact budgétaire
Analyse de référence	€		-
Diminution de	€		- 99,6%
Diminution de	€		- 132,8%
Diminution de	€		- 165,9%

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

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Choix structurants

Tableau 6. Choix structurants de l'analyse de référence

Libellé	Choix structurants	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Population d'analyse	Patients adultes (âgés de 18 ans et plus), atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie de stades 1 et 2 (population totale)	Population de l'indication évaluée et de l'étude HELIOS-A	— Analyse en sous-population au stade FAP 1 (analyse exploratoire)
Horizon temporel	20 ans	Captation complète de l'histoire naturelle de l'amylose hATTR et espérance de vie Horizons temporels observés dans les précédents avis d'efficience	— 10 ans — 15 ans — 30 ans
Taux d'actualisation	2,5% sur les coûts et les résultats	Recommandations de la HAS pour un horizon temporel inférieur à 30 ans	— Inclus dans l'ASD (entre 0% et 4,5%)
Interventions comparées	ONPATTRO BSC	ONPATTRO est le traitement de référence en première intention couvrant toute l'indication évaluée BSC : permet d'utiliser toutes les données disponibles et de mettre les résultats en perspective avec des évaluations précédentes	— Analyse de sensibilité : ONPATTRO, BSC et TEGSEDI — Analyse en sous-population au stade FAP 1: VYNDAQEL

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 7. Sélection des comparateurs

Options thérapeutiques	Données cliniques disponibles dans l'indication évaluée	Inclus / exclus	Si inclus : type d'analyse	Justification	Impact sur la portée de la conclusion†
ONPATTRO (patisiran)	Etude APOLLO DB (30) (période de double aveugle) et PATISIRAN GLOBAL OLE (extension en ouvert) Etude pivot HELIOS-A MAR permettant la comparaison entre BSC, ONPATTRO et AMVUTTRA	Inclus	Analyse principale	— Comparateur d'intérêt au regard de l'objectif de l'évaluation — Indiqué, remboursé et recommandé dans la totalité de l'indication évaluée — Qualifié de traitement de 1ère intention par la HAS du fait de son efficacité démontrée et de son profil de tolérance acceptable	Important

				— Traitement le plus utilisé en vie réelle (cf. données IQVIA et PMSI)	
Meilleurs soins de support (BSC)	Bras placebo d'étude APOLLO (30), inclut comme comparateur externe dans HELIOS-A MAR permettant la comparaison entre BSC, ONPATTRO et AMVUTTRA	Inclus	Analyse principale	— Permet d'utiliser toutes les données disponibles sur le comparateur pertinent ONPATTRO — Permet de mettre les résultats en perspective avec des évaluations précédentes	Important
	Bras placebo de l'étude NEURO-TTR (45) MAR permettant la comparaison entre BSC, ONPATTRO, TEGSEDI et AMVUTTRA	Uniquement en analyse exploratoire	Analyse de sensibilité exploratoire (comparaison entre BSC, ONPATTRO, TEGSEDI et AMVUTTRA)	— Comparateur commun entre les essais cliniques de ONPATTRO et TEGSEDI — Permet d'utiliser toutes les données disponibles sur les comparateurs ONPATTRO et TEGSEDI — Permet de mettre les résultats en perspective avec des évaluations précédentes	Mineur
TEGSEDI (inotersen)	Etude NEURO-TTR (45) MAR permettant la comparaison entre BSC, ONPATTRO, TEGSEDI et AMVUTTRA	Uniquement en analyse exploratoire	Analyse de sensibilité exploratoire (comparaison entre BSC, ONPATTRO, TEGSEDI et AMVUTTRA)	— Indiqué et remboursé dans l'indication évaluée — Qualifié de traitement de 2ème intention chez les patients qui ne pourraient recevoir ONPATTRO par la HAS, du fait de son profil de tolérance marqué par des risques de thrombopénies et de glomérulonéphrites — Peu utilisé en vie réelle (cf. données IQVIA)	Mineur
VYNDAQEL (tafamidis)	Etude FX-005 (43) Comparaison indirecte de Bucher permettant de comparer VYNDAQEL à AMVUTTRA	Uniquement en analyse exploratoire	Analyse exploratoire en sous-population (comparaison entre VYNDAQEL et AMVUTTRA)	— Indiqué et remboursé uniquement chez les patients au stade 1 (cohorte cible pour l'analyse exploratoire de la sous-population) — Efficacité limitée versus placebo, démontrée uniquement chez des patients jeunes présentant la mutation V30M — Qualifié d'option thérapeutique par la HAS	Mineur
Transplantation hépatique	Ericzon et al. 2015 (46)	Exclus	-	— Rare et ne peut pas être proposée à tous les patients	Mineur

- Option thérapeutique en 2e intention après échec du tafamidis, pour les formes de début précoce (patients jeunes <50 ans) avec mutation V30M
- Retenue uniquement après concertation pluridisciplinaire et évaluation du risque de survie à 5 ans (doit être estimé à <50%) (6) et en cas de disponibilité d'organe à transplanter

† Qualifié de mineur ou important selon que l'exclusion de l'option est attendue modifier ou non la frontière d'efficacité.

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.2. Modélisation

4.1.2.1. Population simulée

Description de la population simulée

Tableau 8. Caractéristiques des patients simulées (source : HELIOS-A)

Caractéristique	Valeur prise dans le modèle à l'initiation
Âge moyen (ans)	57,9 ans
% hommes	64,6%
Distribution PND (population totale, analyse principale)	
PND 0	-
PND I	36,0%
PND II	40,9%
PND IIIA	14,0%
PND IIIB	9,1%
PND IV	-
Distribution PND (stade FAP 1, analyse en sous-population)	
PND 0	-
PND I	46,8 %
PND II	53,2 %

Source : dossier technique de l'industriel

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 9. Caractéristiques démographiques et de la maladie des patients à l'inclusion, population de tolérance

	APOLLO	HELIOS-A			HELIOS-A Co-horte Française
	Bras placebo	Bas vutrisiran	Bras patisiran	Total	Total
Age à l'inclusion (années)					
Moyenne (ET)	62,2 (10,8)	57,8 (13,2)	58,0 (10,5)	57,9 (12,5)	61,9 (9,84)
Médiane	63,0 (34 ; 80)	60,0 (26 ; 85)	60,0 (31 ; 81)	60,0 (26 ; 85)	62,5 (35 ; 78)
Groupe d'âge (années), n (%)					
18 à 64 ans	44 (57,1)	76 (62,3)	31 (73,8)	107 (65,2)	11 (55,0)
65 à 74 ans	24 (31,2)	39 (32,0)	9 (21,4)	48 (29,3)	8 (40,0)
≥75	9 (11,7)	7 (5,7)	2 (4,8)	9 (5,5)	1 (5,0)
Sexe, n (%)					
Homme	58 (75,3)	79 (64,8)	27 (64,3)	106 (64,6)	12 (60,0)
Femme	19 (24,7)	43 (35,2)	15 (35,7)	58 (35,4)	8 (40,0)
Ancienneté du diagnostic de l'amylose hATTR (années)					
Moyenne (type d'écart)	2,60 (3,24)	3,35 (3,69)	3,59 (3,16)	3,41 (3,55)	3,12 (3,51)
Médiane (min ; max)	1,41 (0,0 ; 16,5)	1,94 (0,0 ; 15,3)	2,39 (0,1 ; 12,5)	2,22 (0,0 ; 15,3)	1,68 (0,1 ; 12,5)
Âge (ans) au moment de l'apparition des symptômes de l'amylose hATTR, n (%)					
<50	20 (26,0)	48 (39,3)	12 (28,6)	60 (36,6)	4 (20,0)
≥50	57 (74,0)	74 (60,7)	30 (71,4)	104 (63,4)	16 (80,0)
Génotype, n (%)					
V30M	40 (51,9)	54 (44,3)	20 (47,6)	74 (45,1)	9 (45,0)
Non-V30M	37 (48,1)	68 (55,7)	22 (52,4)	90 (54,9)	11 (55,0)
V30M à début précoce (<50 ans d'âge au moment de l'apparition), n (%)					
Oui	10 (13,0)	25 (20,5)	8 (19,0)	33 (20,1)	3 (15,0)

Non	67 (87,0)	97 (79,5)	34 (81,0)	131 (79,9)	17 (85,0)
Antécédent de traitement par un stabilisateur de tétramère ; n (%)					
Non	36 (46,8)	47 (38,5)	9 (21,4)	56 (34,1)	4 (20,0)
Oui	41 (53,2)	75 (61,5)	33 (78,6)	108 (65,9)	16 (80,0)
Délai depuis l'arrêt de l'utilisation du stabilisateur de tétramère (jours)					
Moyenne (type d'écart)	31,39 (29,32)	58,08 (179,59)	28,48 (30,56)	49,04 (150,90)	32,75 (34,89)
Médiane (min ; max)	22,0 (6,0 ; 148)	18,0 (4,0 ; 1210)	19,0 (4,0 ; 122)	18,0 (4,0 ; 1210)	20,0 (16,0 ; 125,0)
Type de stabilisateur de tétramère précédemment utilisé, n (%)					
Tafamidis	27 (35,1)	53 (43,4)	25 (59,5)	78 (47,6)	16 (80,0)
Diflunisal	14 (18,2)	22 (18,0)	8 (19,0)	30 (18,3)	0 (0,0)
Score de performance de Karnofsky (KPS), n (%)					
60	22 (28,6)	17 (13,9)	5 (11,9)	22 (13,4)	3 (15,0)
70-80	45 (58,4)	73 (59,8)	27 (64,3)	100 (61,0)	9 (45,0)
90-100	10 (13,0)	32 (26,2)	10 (23,8)	42 (25,6)	8 (40,0)
Classification de la New York Heart Association (NYHA), n (%)					
Pas d'insuffisance cardiaque*	-	68 (55,7)	21 (50,0)	89 (54,3)	15 (75,0)
I	40 (51,9)	11 (9,0)	5 (11,9)	16 (9,8)	1 (5,0)
II	36 (46,8)	43 (35,2)	16 (38,1)	59 (36,0)	4 (20,0)
III	0	0	0	0	0 (0,0)
IV	0	0	0	0	0 (0,0)
Donnée manquante	1 (1,3)	0	0	0	-
NT-pro BNP, n (%)					

≤3000 ng/L	66 (85,7)	112 (91,8)	37 (88,1)	149 (90,9)	19 (95,0)
>3000 ng/L	9 (11,7)	10 (8,2)	5 (11,9)	15 (9,1)	1 (5,0)
Données manquantes	2 (2,6)	0	0	0	-
Sous-population cardiaque** ; n (%)					
Oui	36 (46,8)	35 (28,7)	13 (31,0)	48 (29,3)	4 (20,0)
Non	41 (53,2)	87 (71,3)	29 (69,0)	116 (70,7)	16 (80,0)
Score modifié de déficience neurologique +7 (mNIS+7)					
Moyenne (type d'écart)	74,61 (37,04)	60,55 (35,99)	57,69 (33,71)	59,82 (35,34)	56,06 (34,21),
Médiane (min ; max)	71,50 (11,0 ; 153,5)	63,50 (2,5 ; 158,0)	53,44 (7,0 ; 137,6)	59,94 (2,5 ; 158,0)	41,25 (13 ; 131,9)
Score total de la qualité de vie Norfolk QOL-DN					
Moyenne (type d'écart)	55,5 (24,3)	47,1 (26,3)	47,3 (29,9)	47,2 (27,2)	45,9 (26,5)
Médiane (min ; max)	53,5 (8 ; 111)	44,0 (-1 ; 105)	41,0 (1 ; 125)	42,0 (-1 ; 125)	41,0 (3 ; 102)
Vitesse au test de marche de 10 mètres (10-MWT), m/s					
Moyenne (type d'écart)	0,790 (0,319)	1,006 (0,393)	1,011 (0,400)	1,007 (0,393)	1,230 (0,498)
Médiane (min ; max)	0,800 (0,00 ; 1,53)	1,049 (0,08 ; 1,87)	1,000 (0,11 ; 1,93)	1,025 (0,08 ; 1,93)	1,370 (0,20 ; 1,93)
Indice de masse corporelle modifié (IMC modifié), (kg/m²) x (g/L albumine sérique)					
Moyenne (type d'écart)	989,9 (214,2)	1057,5 (234,0)	1060,3 (226,6)	1058,2 (231,)	1093,8 (179,5)
Médiane (min ; max)	959,7 (569 ; 1508)	1047,2 (589 ; 1723)	1029,1 (646 ; 1636)	1038,1 (589 ; 1723)	1035,4 (844 ; 1533)
Échelle d'invalidité globale construite par Rasch (R-ODS)					
Moyenne (type d'écart)	29,8 (10,8)	34,1 (11,0)	34,0 (10,4)	34,1 (10,8)	34,8 (11,9)

Médiane (min ; max)	30,5 (3 ; 48)	35,0 (5 ; 48)	35,0 (9 ; 47)	35,0 (5 ; 48)	37,5 (5 ; 48)
Score d'invalidité de la polyneuropathie (PND), n (%)					
I	20 (26,0)	44 (36,1)	15 (35,7)	59 (36,0)	8 (40,0)
II	23 (29,9)	50 (41,0)	17 (40,5)	67 (40,9)	6 (30,0)
IIIA	22 (28,6)	16 (13,1)	7 (16,7)	23 (14,0)	4 (20,0)
IIIB	11 (14,3)	12 (9,8)	3 (7,1)	15 (9,1)	2 (10,0)
IV	1 (1,3)	0	0	0	0
Score de déficience neuropathique (NIS), n (%)					
<50	35 (45,5)	78 (63,9)	27 (64,3)	105 (64,0)	13 (65,0)
≥50 à <100	33 (42,9)	39 (32,0)	13 (31,0)	52 (31,7)	5 (25,0)
≥100	9 (11,7)	5 (4,1)	2 (4,8)	7 (4,3)	2 (10,0)
Moyenne (type d'écart)	57,02 (32,04)	43,02 (28,63)	43,11 (28,23)	43,04 (28,4)	45,36 (29,56)
Médiane (min ; max)	53,88 (7,0 ; 125,5)	36,00 (5,0 ; 127,0)	38,00 (5,5 ; 115,6)	36,50 (5,0 ; 127,0)	36,75 (8,0 ; 115,9)
TTR sérique, mg/L					
Moyenne (type d'écart)	198,84 (58,08)	206,11 (61,03)	206,47 (65,28)	206,20 (61,94)	221,92 (67,78)
Médiane (min ; max)	196,4 (58,5 ; 320,1)	203,2 (58,4 ; 343,2)	203,9 (71,0 ; 353,2)	203,2 (58,4 ; 353,2)	205,7 (88,7 ; 353,2)

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 10. Caractéristiques des patients et comparaison avec les études françaises en vie réelle

	HELIOS-A	Adams et al. 2015 (47)	Adams et al. 2012 (5)
	N=164	N=135 (France seulement)	N = 60
Âge moyen	57,9 ans	59,3 ans	59 ans

% hommes	64,6%	68,9%	62%
Génotype			
Non-VM30	54,9%	42,2%	76,7%
Early-onset VM30	20,1%	24,4%	18,3%
Late-onset VM30	25%	33,3%	5%
PND			
PND I	36,0%	30,3%	31,5%*
PND II	40,9%	31,1%	32,3%*
PND IIIA	14,0%	24,2%	25,2%*
PND IIIB	9,1%	10,6%	11,0%*
PND IV	-	3,8%	-

Score moyen : 2,2

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.2.2. Estimation des probabilités de transitions

Sources de données

Tableau 11. Présentation de l'étude HELIOS-A

Titre	HELIOS-A: A Phase 3 Global, Randomized, Open-label Study to Evaluate the Efficacy and Safety of ALN-TTRSC02 in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis)
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03759379
Objectif principal	Déterminer l'efficacité de vutrisiran sur les troubles neurologiques chez les patients atteints d'amylose hATTR.
Type d'étude	Etude de phase III, multicentrique, randomisée, en ouvert, en groupes parallèles avec patisiran, comparative versus placebo externe de l'étude APOLLO (étude pivot de patisiran)
Dates	Date du 1er patient inclus : 14 février 2019 Date de l'extraction des données pour l'analyse à 18 mois : 26 août 2021 Fin d'étude prévue : Etude menée dans 57 centres dans 22 pays (dont 4 en France ayant inclus 20 patients)
Critère d'inclusion	-Age compris entre 18 et 85 ans ; -Diagnostic d'amylose hATTR avec mutation TTR documentée ; -Score de déficience neurologique (NIS) ¹ compris entre 5 et 130 à la visite 2 de dépistage ; Score d'invalidité liée à la polyneuropathie (PND) ² ≤ 3b à la visite 2 de dépistage ; Indice de performance de Karnofsky (KPS) ≥ 60 %.

¹ Le score NIS (*Neuropathy Impairment Score*) a été développé pour évaluer les neuropathies diabétiques. Il comprend une évaluation de 4 domaines : nerfs crâniens, faiblesse musculaire des membres inférieurs et supérieurs, sensations physiques et réflexes ostéotendineux. Ce score est corrélé aux stades de la polyneuropathie des patients atteints d'amylose hATTR. Le score total est compris entre 0 (absence d'invalidité) et 244 points (invalidité majeure).

² Score d'invalidité liée à la polyneuropathie de 0 (pas de symptôme) à 4 (confiné dans un fauteuil roulant). Score 3b = patient marchant à l'aide de deux cannes

Principaux critères de non-inclusion	Greffe hépatique ou susceptible de bénéficier d'une greffe hépatique durant la période de traitement ; Incapable de prendre les prémédications requises ; Traitement antérieur anti-TTR ou participation à un essai de thérapie génique pour l'amylose hATTR Antécédents d'autres formes d'amylose ou de signes cliniques d'amylose leptoméningée ; Traitement par tafamidis, doxycycline ou acide tauroursodésoxycholique (en cas de traitement antérieur par l'un de ces agents, le patient doit avoir effectué un sevrage de 14 jours avant la prise du médicament à l'étude.) ou par diflunisal (s'il a déjà pris cet agent, le patient doit se sevrer pendant au moins 3 jours avant de prendre le médicament à l'étude) ; Autres causes connues de neuropathie sensorimotrice ou autonome attribué à une neuropathie ; Insuffisance cardiaque de stades NYHA III ou IV ; ALAT/ASAT >1,5 × LSN (Limite Supérieure de la Normale) ; Bilirubine totale > LSN ; INR > 1,2 (sauf si traitement anticoagulant avec un INR ≤ 3,5) ; Numération plaquettaire <50 000/μL ; Neutrophiles <1 500 cellules/mm³ ; Insuffisance rénale sévère (eGFR ≤ 30 ml/min/1,73m²) ; Taux de vitamine B12 < LIN (Limite Inférieure de la Normale) ; Grossesse, allaitement, patients en âge de procréer sans contraception efficace ; Diabète de type I ou antécédent de diabète de type II de 5 ans ou plus ; Antécédent de syndrome coronarien aigu au cours des 3 derniers mois ; Arythmie cardiaque non contrôlée ou angine de poitrine instable ; Hypo- ou hyperthyroïdie non traitée ; Infection active nécessitant un traitement antiviral systémique ou une thérapie antimicrobienne non terminée au premier jour de l'étude ; Tumeurs au cours des deux années précédentes à l'exception du carcinome cellulaire basal ou squameux ou du carcinome du col utérin in situ et traité avec succès ; Espérance de vie < 2 ans selon l'investigateur ; Antécédents de réaction allergique à un oligonucléotide ou au GalNAc, ou réaction antérieure grave à un produit liposomal ou tout autre composant de patisiran.
Critère de jugement principal	Variation du score mNIS+7 ³ après 18 mois ⁴ de traitement par rapport à l'inclusion entre le groupe vutrisiran de l'étude HELIOS A et le groupe placebo de l'étude APOLLO
Critères de jugement secondaires	Critères secondaires analysés de façon hiérarchique après 18 mois : Comparant le groupe vutrisiran au groupe placebo de l'étude APOLLO : — Variation du score de qualité de vie, évaluée par le questionnaire Norfolk QOL-DN⁵ ;

³ Le score mNIS+7 (*Modified Neuropathy Impairment Score +7*) est un score modifié du NIS qui évalue l'atteinte neuropathique. Il permet, en plus des domaines d'évaluation du NIS, une évaluation sensorielle et une évaluation des petites fibres nerveuses chez les patients atteints de polyneuropathie. Ce score comprend l'évaluation des domaines suivants : examen physique des membres inférieurs, des membres supérieurs et des nerfs crâniens pour évaluer la force/faiblesse motrice, mesures électrophysiologiques de la fonction des fibres nerveuses petites et grosses, tests sensitifs, pression artérielle posturale. Le score total est de 304 points : une augmentation du score correspond à une aggravation du handicap lié à la neuropathie. La différence minimale cliniquement pertinente est de 2 points.

⁴ Les détails sont précisés dans le plan d'analyse plan d'analyse statistique (PAS).

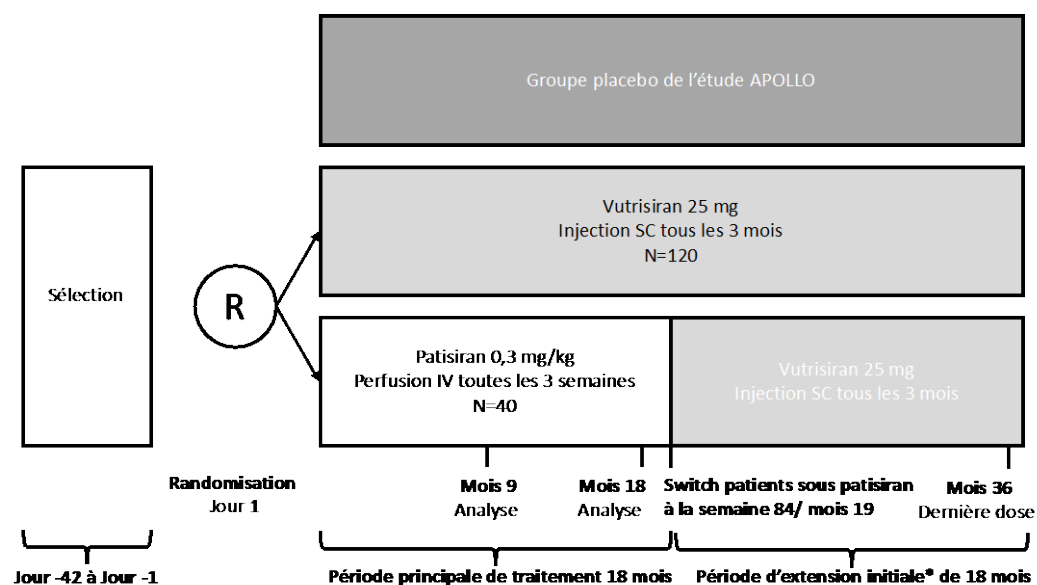
⁵ Le questionnaire Norfolk QOL-DN (*Norfolk Quality of Life-Diabetic Neuropathy*) évalue la qualité de vie des patients atteints de neuropathie. Il est corrélé aux stades de la polyneuropathie des patients atteints d'amylose hATTR. Le questionnaire

	– Variation de la vitesse de marche au test de marche de 10 mètres (test 10-MWT)⁶ ; – Variation de l'indice de masse corporelle modifié [Indice de Masse Corporelle x taux d'albumine sérique] ; – Variation du score de handicap R-ODS⁷. Comparant le groupe vutrisiran au groupe patisiran de l'étude HELIOS A : – Pourcentage de réduction du taux sérique de TTR.(analyse de non-infériorité).
Schéma de l'étude	L'étude comportait plusieurs périodes : – Une période de sélection, pouvant aller jusqu'à 42 jours. – Une période principale randomisée de 18 mois, au cours laquelle les patients étaient soit traités par vutrisiran soit par patisiran, avec une analyse des critères de jugement principal et secondaires hiérarchisés d'efficacité à 18 mois pour l'Union Européenne. Le groupe placebo de l'étude APOLLO a été utilisé comme contrôle externe pour les analyses des critères d'efficacité. à l'exception de l'analyse de la réduction de la TTR sérique qui a utilisé le bras patisiran au sein de l'étude comme groupe de comparaison. – Une période d'extension de traitement randomisée de 42 mois supplémentaires, au cours de laquelle l'ensemble des patients des groupes vutrisiran et patisiran ont été à nouveau randomisés (selon un ratio 1 :1) pour recevoir vutrisiran tous les 3 mois (dose de 25 mg) ou tous les 6 mois (dose de 50 mg). Cette période d'extension randomisée est venue remplacer la période d'extension initiale (au cours de laquelle les patients devaient être traités par vutrisiran tous les 3 mois) (amendements 4 et 5 au protocole), et vise à évaluer l'efficacité, la tolérance et la pharmacodynamie du schéma de 50 mg tous les 6 mois par rapport à 25 mg tous les 3 mois. Les patients étaient inclus dans cette période d'extension randomisée une fois la visite d'efficacité au mois 18 effectuée ou considérée comme manquante. En cas de visite retardée ou non terminée les patients suivaient temporairement les visites dans la période d'extension initiale. Après la période principale de traitement, les patients du groupe patisiran ont été inclus dans la période d'extension randomisée 3 semaines après la visite de leur dernière dose à la semaine 81 (au lieu de la visite de la semaine 84 de la période d'extension initiale). Les patients du groupe vutrisiran ont été randomisés dans la période d'extension lors de la visite de la semaine 84. -Compte tenu de la date de l'amendement 4, certains patients étaient entrés dans la période d'extension initiale avant de passer à la période d'extension randomisée. Les patients entraient dans la période d'extension randomisée soit à la fin de la période principale de traitement de 18 mois, soit lors de leur prochaine visite de dosage du vutrisiran dans la période d'extension initiale après la mise en œuvre de l'amendement 4.

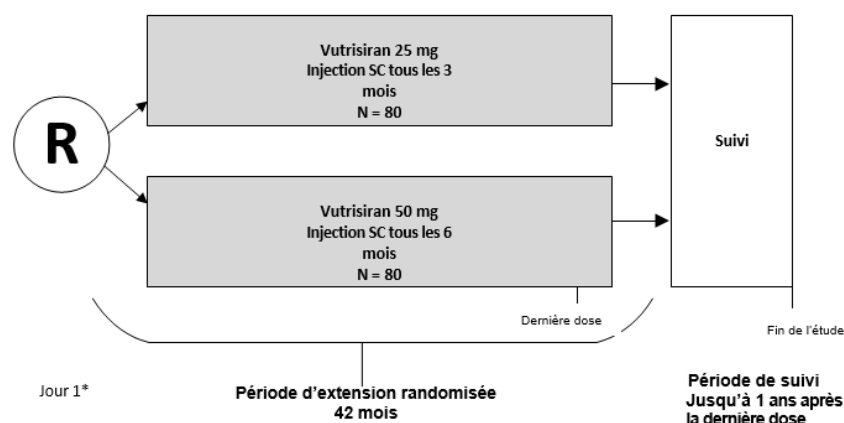
évalue 35 éléments répartis dans 5 domaines : fonction physique/neuropathie des grosses fibres nerveuses (58 points), activités quotidiennes (20 points), symptômes (32 points), neuropathie des petites fibres nerveuses (16 points) et neuropathie autonome (12 points). **Le score total est de 138 points : une augmentation du score est associée à une détérioration de la qualité de vie. La différence minimale cliniquement pertinente est de 8,8 points.**

⁶ Le test 10-MWT est évaluation de la capacité ambulatorie et de la vitesse de marche. Une augmentation de la vitesse de marche par rapport à l'inclusion représente une amélioration, et une diminution par rapport à l'inclusion représente une aggravation. Le 10-MWT a été évalué au début de l'étude et à 18 mois. Une augmentation de 0,1 m/s est considérée comme une amélioration cliniquement significative.

⁷ Le questionnaire R-ODS (*Rasch-built Overall Disability Scale*) évalue le handicap vécu par le patient. Il est composé d'une échelle pondérée linéairement de 24 éléments qui capture spécifiquement les limitations d'activité et de participation sociale chez les patients.



* La période d'extension « Legacy Treatment Extension Period » de 18 mois a été remplacée par la période d'extension « Randomized Treatment Extension » (amendement 4) (cf. Figure 1).



* Jour 1 de la période d'extension randomisée au lieu de la visite à la semaine 84 de la période d'extension initiale, ou plus tard pour les patients entrés dans la période d'extension initiale avant de passer à la période d'extension randomisée

.Figure 1. Schéma de la période d'extension randomisée et de suivi sans traitement, selon l'amendement 4 du protocole (source : CSR HELIOS-A)

- Une période de suivi sans traitement, pouvant aller jusqu'à un an supplémentaire, durant laquelle les patients ont fait l'objet d'évaluations trimestrielles de la tolérance jusqu'à ce que les taux sériques de TTR reviennent à ≥ 80 % de la valeur initiale (jusqu'à 1 an après la dernière dose du traitement de l'étude), ou jusqu'à ce que le patient débute un traitement d'abaissement de la TTR dans le cadre des soins cliniques, selon la première éventualité. Les patients étaient suivis pendant au minimum 3 mois.

Groupes de traitement	Les patients ont été randomisés (ratio 3:1) pour recevoir : — Groupe vutrisiran : vutrisiran à la dose de 25 mg administré par voie sous-cutanée une fois tous les 3 mois ; — Groupe patisiran : patisiran soit à la dose de 0,3 mg/kg chez les patients < 100 kg soit à la dose de 30 mg chez les patients ≥ 100 kg, administré en perfusion IV une fois toutes les 3 semaines. Tous les patients devaient recevoir une prémédication préalable à l'administration de patisiran (comprenant un corticostéroïde, du paracétamol, un antagoniste H1 et un antagoniste H2) pour réduire le risque de réactions liées à la perfusion. La randomisation a été stratifiée sur le génotype TTR (V30M versus non-V30M) et sur le score NIS (< 50 versus ≥ 50) à l'inclusion. Traitements concomitants interdits : Les médicaments interdits au cours de l'étude étaient : inotersen, tafamidis, diflunisal et doxycycline/acide tauroursodésoxycholique.
Calcul de l'échantillon	En supposant une efficacité comparable entre le vutrisiran et le patisiran, et sur la base des hypothèses suivantes issues de l'étude APOLLO : — Variation moyenne du score mNIS+7 après 9 mois de 0 point dans le groupe vutrisiran et de 15 ±17 points dans le groupe placebo de l'étude APOLLO ; — Variation moyenne du score Norfolk-QOL-DN après 9 mois de -4 points dans le groupe vutrisiran et de 11,5 ±19,2 points dans le groupe placebo de l'étude APOLLO ; environ 160 patients devaient être inclus dans l'étude HELIOS A, avec un ratio de randomisation de 3 : 1, pour mettre en évidence la supériorité de vutrisiran par rapport au groupe placebo de l'étude APOLLO sur le score mNIS+7 (critère de jugement principal) et le score Norfolk QOL-DN (1er critère secondaire hiérarchisé), avec une puissance > 90 %, un test t bilatéral et un risque alpha de 5 %. Cette taille d'échantillon donne également une puissance de > 90 % pour établir la non-infériorité du vutrisiran par rapport au patisiran en termes de pourcentage de réduction de la TTR sérique, en supposant que le vutrisiran et le patisiran ont un effet similaire sur la réduction de la TTR. Afin d'évaluer la tolérance, un échantillon de plus de 100 patients sous vutrisiran fournit une assurance raisonnable que la véritable incidence cumulée sur un an d'un type d'événement indésirable ne soit pas > 3 % si aucun événement indésirable de ce type n'est observé. Pour appairer la gravité de la maladie cardiaque à l'inclusion avec la population de l'étude APOLLO, l'étude prévoyait de ne pas recruter plus de 15 % des patients avec des valeurs à l'inclusion de NT-pro BNP > 3 000 ng/L.
Méthodes d'analyse statistique	Cette étude a utilisé le groupe placebo de l'étude APOLLO (étude pivot de patisiran) comme groupe contrôle externe pour évaluer la supériorité de vutrisiran par rapport au placebo sur le critère de jugement principal et les 4 premiers critères secondaires hiérarchisés. Cette étude a également prévu d'évaluer la non-infériorité de vutrisiran par rapport au patisiran de l'étude HELIOS A en ce qui concerne la réduction de la TTR dans la procédure hiérarchique (5ème critère secondaire hiérarchisé). Gestion de la multiplicité des tests : Conformément au plan d'analyse statistique, les critères de jugement secondaires clefs ont été analysés selon une procédure hiérarchique afin de contrôler la multiplicité des tests. En cas de différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal, les critères secondaires clefs étaient successivement analysés selon l'ordre prédéfini présenté ci-après, avec un risque alpha bilatéral de 0,05 : — Supériorité versus placebo sur la variation du score Norfolk QOL-DN à 18 mois ; — Supériorité versus placebo sur la variation de la vitesse de marche test 10-MWT à 18 mois ;

- Supériorité versus placebo sur la variation de l'indice de masse corporelle modifié à 18 mois ;
- Supériorité versus placebo sur la variation du score R-ODS à 18 mois de traitement ;
- Non-infériorité versus patisiran sur la réduction du taux de TTR à 18 mois.

En suivant l'ordre hiérarchique, si une comparaison était significative, le critère suivant dans la hiérarchie était testé ; si une comparaison n'était pas significative, les tests suivants étaient effectués avec des valeurs de p nominales.

Sur le 5ème critère, la non-infériorité du vutrisiran par rapport au patisiran était démontrée si la limite inférieure de l'IC95% de la différence médiane du pourcentage de réduction du taux de TTR (vutrisiran – patisiran) était $> -10\%$.

Analyse des critères de jugement :

Les analyses du critère de jugement principal et des critères de jugement secondaires à 18 mois ont été réalisées à l'aide d'un modèle mixte à mesures répétées (MMRM), ajusté sur une covariable (valeur de base), des facteurs catégoriels (traitement, visite, génotype, âge au moment de l'apparition des symptômes, score NIS initial) et un terme d'interaction (groupe de traitement par visite). Pour l'évaluation du score mNIS+7 (critère de jugement principal), le score NIS initial n'était pas inclus dans le modèle comme facteur catégoriel.

Une méthode de covariance non structurée a été utilisée pour modéliser les erreurs intra-patient. Si le modèle ne convergait pas, les structures de covariance suivantes ont été spécifiées en séquence et la première à converger a été utilisée :

- Toeplitz
- Autorégressif de premier ordre
- Symétrie composée

L'approximation de Satterthwaite a été utilisée pour estimer les degrés de liberté.

Des analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole selon : l'âge, le sexe, l'ethnie, la région, le NIS, le génotype, le stade FAP, le traitement antérieur par stabilisateur de tétramère, la sous-population cardiaque.

Analyse de la tolérance :

L'analyse de la tolérance était descriptive, menée sur la population de tolérance.

Populations d'analyse :

- Population ITT modifiée (ITTm) : ensemble des patients randomisés qui ont reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Cette population était utilisée pour évaluer les différents critères d'efficacité principaux et secondaires hiérarchisés.
- Population PP : ensemble des patients de la population ITTm répondant aux critères suivants :
 - Réalisation de la visite d'efficacité à 18 mois dans les 3 mois suivant la fenêtre de visite prévue par le protocole,
 - Absence de survenue d'événement indésirable de la COVID-19 sévère ou grave rapporté avant la date de la visite du 18ème mois,
 - Pour les patients du groupe vutrisiran : avoir reçu l'ensemble des doses prévues pendant les 72 semaines de traitement dans la période principale de traitement avec un retard ≤ 28 jours.
- Population de tolérance : ensemble des patients ayant reçu au moins une dose du médicament à l'étude. Cette population était utilisée pour évaluer la tolérance.

Tableau 12. Nombre et proportion de patients dont le score PND s'est amélioré, est resté stable ou a progressé dans le bras AMVUTTRA de l'étude HELIOS-A (à 18 mois par rapport à l'inclusion)

Score PND	Nombre de patients (N)	Proportion (%)
Amélioré	13	11,3%
Stable	82	71,3%
Aggravé	20	17,4%
TOTAL	115	100%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 13 : Proportion de patients dont le score PND s'est amélioré, est resté stable ou a progressé dans le bras BSC, sur la base du RR pour l'amélioration ou l'absence de changement du score PND, du BSC vs. AMVUTTRA (analyse principale, NMA 1)

	Proportion estimée (%)
Amélioré	-
Stable	38,5%
Aggravé	61,5%
TOTAL	100%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 14. Groupes de traitement et effectifs inclus dans le réseau de la NMA 1 pour le score PND

Etudes	Traitement	Effectif	Nombre de patients avec une amélioration ou aucun changement du score PND	Pourcentage
Imputation des données manquantes comme aggravation du score PND				
APOLLO	Placebo	77	23	30%
	Patisiran	148	108	73%
HELIOS-A	Patisiran	42	31	74%
	Vutrisiran	122	95	78%
Exclusion des patients avec données manquantes				
APOLLO	Placebo	55	23	42%
	Patisiran	138	108	78%
HELIOS-A	Patisiran	38	31	82%
	Vutrisiran	115	95	83%

Source : dossier technique de l'industriel

Méthode d'estimation

Tableau 15. Probabilités de transition à 18 mois pour AMVUTTRA dérivées de la proportion de patients dont l'état de santé s'est amélioré, stabilisé ou détérioré dans le bras AMVUTTRA dans HELIOS-A

De / A	PND 0	PND I	PND II	PND IIIA	PND IIIB	PND IV
--------	-------	-------	--------	----------	----------	--------

PND 0	0.83 a	0.17b				
PND I	0.11 c	0.71 d	0.17b			
PND II		0.11 c	0.71d	0.17b		
PND IIIA			0.11c	0.71d	0.17 b	
PND IIIB				0.11c	0.71d	0.17 b
PND IV*						

Note : Les valeurs du tableau ont été arrondies à deux décimales.

Source : dossier technique de l'industriel

Données introduites dans le modèle

Efficacité

Tableau 16. Probabilités de transition par cycle pour le bras AMVUTTRA

De / A	PND 0	PND I	PND II	PND IIIA	PND IIIB	PND IV*	Total
PND 0	0,94	0,06	-	-	-	-	100%
PND I	0,04	0,90	0,06	-	-	-	100%
PND II	-	0,04	0,90	0,06	-	-	100%
PND IIIA	-	-	0,04	0,90	0,06	-	100%
PND IIIB	-	-	-	0,04	0,90	0,06	100%
PND IV*							

Note : Le total des probabilités peut ne pas être égal à 1 en raison de l'arrondi à deux décimales.

*Arrêt du traitement, les probabilités du BSC sont appliquées dans le modèle

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 17. Probabilités de transition par cycle pour le bras ONPATTRO (analyse principale, NMA 1)

De / A	PND 0	PND I	PND II	PND IIIA	PND IIIB	PND IV*	Total
PND 0	0,94	0,06	-	-	-	-	100%
PND I	0,04	0,90	0,06	-	-	-	100%
PND II	-	0,04	0,90	0,06	-	-	100%
PND IIIA	-	-	0,04	0,90	0,06	-	100%
PND IIIB	-	-	-	0,04	0,90	0,06	100%
PND IV*							

Note : Le total des probabilités peut ne pas être égal à 1 en raison de l'arrondi à deux décimales.

*Arrêt du traitement, les probabilités du BSC sont appliquées dans le modèle

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 18. Probabilités de transition par cycle pour le bras BSC (analyse principale, NMA 1)

De / A	PND 0	PND I	PND II	PND IIIA	PND IIIB	PND IV	Total
PND 0	0,77	0,12	0,12	-	-	-	100%

PND I	0,0	0,77	0,12	0,12	-	-	100%
PND II	-	0,0	0,77	0,12	0,12	-	100%
PND IIIA	-	-	0,0	0,77	0,12	0,12	100%
PND IIIB	-	-	-	0,0	0,73	0,27	100%
PND IV	-	-	-	-	0,0	1,00	100%

Note : Le total des probabilités peut ne pas être égal à 1 en raison de l'arrondi à deux décimales.

Source : dossier technique de l'industriel

Mortalité

Tableau 19. HR de la mortalité en fonction de l'état PND

Etat de santé	HR de la mortalité	p-value
PND 0-I	Référence (hypothèse : mortalité de la population générale, soit HR vs. mortalité générale = 1,00)	-
PND II	1,57 (0,46 ; 5,34) (vs. PND I)	0,4691
PND IIIA	2,82 (0,88 ; 9,07) (vs. PND I)	0,0821
PND IIIB	3,08 (0,95 ; 10,03) (vs. PND I)	0,0615
PND IV	13,26 (3,57 ; 49,22) (vs. PND I)	0,0001

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 20. Probabilités des EI par cycle

Événements	AMVUTTRA	ONPATTRO	BSC	TEGSEDI	VYNDAQEL
Source	HELIOS-A	HELIOS-A	APOLLO-DB	NEURO-TTR (Benson et al. 2018)	FX-005 (Coelho et al. 2012)
Phlébite au point d'injection	-	0,008	-	-	-
Glomérulonéphrite	-	-	-	0,011	-
Réactions liées à la perfusion	-	0,024	-	-	-
Cellulite au point d'injection	-	0,008	-	-	-
Thrombocytopénie	-	-	-	0,007	-
Infection des voies urinaires	0,003	-	-	-	0,010

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 21. Représentativité des EI inclus dans le modèle vs les EI graves observés dans les essais

Evénements	AMVUTTRA	ONPATTRO	TEGSEDI	VYNDAQEL
Source	HELIOS-A (CSR)	HELIOS-A (CSR)	NEURO-TTR (Ben-son et al. 2018)	FX-005 (Coelho et al. 2012)
Durée de l'étude	18 mois	18 mois	15 mois	18 mois
Nombre de patients	N = 122	N = 42	N = 112	N= 65
Au moins un EI (N patients (%)/N évènements si disponible)	119 (97,5%)/1057	41 (97,6%)/433	111 (99%)	60 (92,3%)
Au moins un EI lié au traitement (N patients (%)/N évènements)	29 (23,8%)/64	15 (35,7%)/74	87 (78%)	ND
Au moins un EI grave (N patients (%)/N évènements)	32 (26,2%)/63	18 (42,9%)/42	36 (32%)	9,2%
Au moins un EI grave lié au traitement (N patients (%)/N évènements)	2 (1,6%)/2	5 (11,9%)/7	ND	ND
EI graves inclus/EI graves liés au traitement observés (N patients)	50% (1/2)	60% (3/5)	ND	ND

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 22. EIG non liés aux traitements dans l'étude HELIOS-A (analyse de sensibilité) – Nombre de patients avec au moins un EI

Evénements	AMVUTTRA	ONPATTRO
Source	HELIOS-A (CSR)	
Arythmie	0	1 (2,4%)
Insuffisance cardiaque	1 (0,8%)	1 (2,4%)
Insuffisance cardiaque congestive	1 (0,8%)	2 (4,8%)
Choc cardiogénique	0	1 (2,4%)
Ischémie myocardique	1 (0,8%)	1 (2,4%)
Vertiges	0	1 (2,4%)
Syndrome des vomissements cycliques	0	1 (2,4%)
Diarrhée	0	1 (2,4%)
Altération de l'état général	0	1 (2,4%)
Phlébite au point d'injection	0	1 (2,4%)
Réactions liées à la perfusion	0	3 (7,1%)
Pneumonie COVID-19	2 (1,6%)	1 (2,4%)

Endocardite	0	1 (2,4%)
Gastroentérite	0	1 (2,4%)
Cellulite au point d'injection	0	3 (7,1%)
Pneumonie	3 (2,5%)	0
Infection plaies post-opératoires	0	1 (2,4%)
Infection des voies urinaires	0	2 (4,8%)
Neurite (névrite) vestibulaire	0	1 (2,4%)
Fracture de la cheville	1 (0,8%)	1 (2,4%)
Fracture du pied	0	2 (4,8%)
Evaluation cardio-vasculaire	0	1 (2,4%)
Investigation	0	1 (2,4%)
Surcharge liquidienne	0	1 (2,4%)
Accident vasculaire cérébral (AVC)	0	1 (2,4%)
Insuffisance rénale aigüe	3 (2,5%)	0
Hématurie	0	1 (2,4%)
Insuffisance rénale	1 (0,8%)	1 (2,4%)
Œdème aigu du poumon	0	1 (2,4%)
Hypotension	1 (0,8%)	1 (2,4%)

Source : dossier technique de l'industriel

Durée de traitement

Tableau 23. Critères AIC et BIC – ToT AMVUTTRA (HELIOS-A)

	AIC	BIC
Exponentielle	31,969	34,773
Weibull	31,037	36,646
Log-Logistique	31,048	36,656
Log-Normale	31,161	36,769
Gompertz	49,500	55,100
Gamma	33,027	41,439

Source : dossier technique de l'industriel

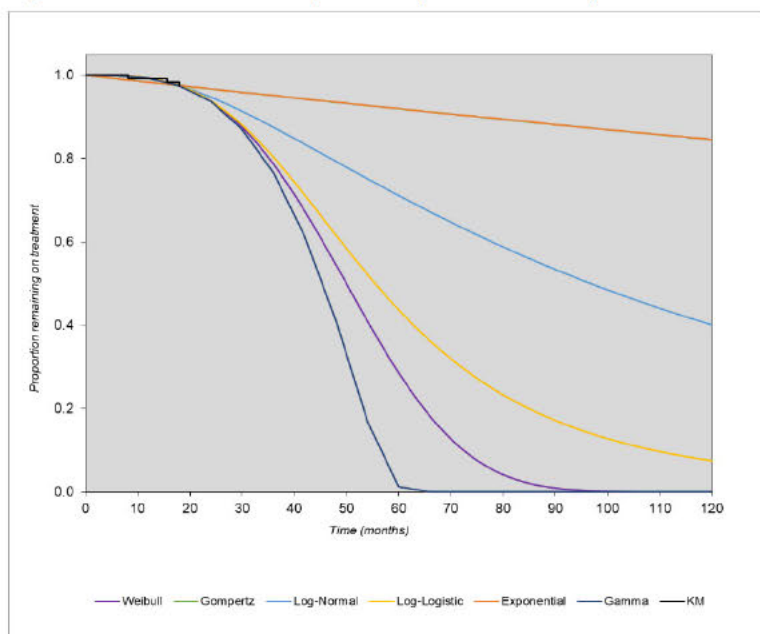
Tableau 24. Critères AIC et BIC – ToT ONPATTRO (HELIOS-A)

	AIC	BIC
Exponentielle	12,051	13,788
Weibull	13,182	16,657
Log-Logistique	13,175	16,650

Log-Normale	13,045	16,521
Gompertz	19,100	22,600
Gamma	14,300	19,513

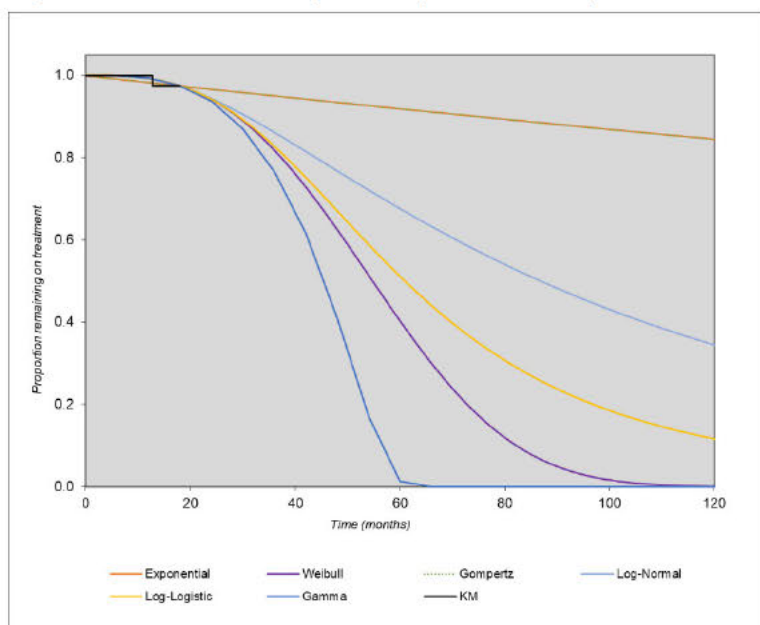
Source : dossier technique de l'industriel

Figure 2. KM et lois d'extrapolation (sans les décès) – ToT AMVUTTRA (HELIOS-A)



Source : dossier technique de l'industriel

Figure 3. KM et lois d'extrapolation (sans les décès) – ToT ONPATTRO (HELIOS-A)



Source : dossier technique de l'industriel

4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.3.1. Sources de données

Tableau 25 : Analyse descriptive des données d'utilités EQ-5D-5L issues des études cliniques

Score PND	0	I	II	IIIA	IIIB	IV
Nombre de patients ayant rempli le questionnaire à l'inclusion						
Total	-	114	133	85	54	1
APOLLO DB	-	48,25% (55 / 114)	49,62% (66 / 133)	72,94% (62 / 85)	72,22% (39 / 54)	100,00% (1 / 1)
HELIOS-A	-	51,75% (59 / 114)	50,38% (67 / 133)	27,06% (23 / 85)	27,78% (15 / 54)	
Nombre de patients ayant rempli le questionnaire à 18 mois						
Total	2	101	98	60	63	20
APOLLO DB	50,00% (1 / 2)	41,58% (42 / 101)	46,94% (46 / 98)	68,33% (41 / 60)	71,43% (45 / 63)	85,00% (17 / 20)
HELIOS-A	50,00% (1 / 2)	58,42% (59 / 101)	53,06% (52 / 98)	31,67% (19 / 60)	28,57% (18 / 63)	15,00% (3 / 20)
Nombre total de questionnaires : inclusion des valeurs dans le modèle MMRM, par essai clinique						
Total	7	405	434	302	297	66
APOLLO DB	57,14% (4 / 7)	35,31% (143 / 405)	36,41% (158 / 434)	52,32% (158 / 302)	44,85% (135 / 297)	37,88% (25 / 66)
PATISIRAN GLOBAL OLE	28,57% (2 / 7)	25,43% (103 / 405)	24,19% (105 / 434)	28,15% (85 / 302)	37,71% (112 / 297)	56,58% (38 / 66)
HELIOS-A	14,29% (1 / 7)	39,26% (159 / 405)	39,40% (171 / 434)	19,54% (59 / 302)	16,84% (50 / 297)	4,55% (3 / 66)
Nombre total de questionnaires, inclusion des valeurs dans le modèle MMRM, par bras de traitement						
Total	7	405	434	302	297	66
ONPATTRO	85,71% (6 / 7)	55,06% (223 / 405)	58,53% (254 / 434)	62,25% (188 / 302)	61,62% (183 / 297)	51,52% (34 / 66)
BSC (placebo)	-	13,83% (56 / 405)	14,98% (65 / 434)	23,18% (70 / 302)	24,92% (74 / 297)	43,94% (29 / 66)
AMVUTTRA	14,29% (1 / 7)	31,11% (126 / 405)	26,50% (115 / 434)	14,57% (44 / 302)	13,47% (40 / 297)	4,55% (3 / 66)

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.3.2. Méthode d'estimation

Tableau 26. Valeurs d'utilités françaises par état de santé PND – Modèle mixte à mesures répétées, HELIOS-A, APOLLO DB et PATISIRAN GLOBAL OLE – Andrade et al. 2020

Etat de santé	Estimation	Erreur standard	Pr <
PND 0	0,8418	0,0668	< 0,0001

PND I	0,8477	0,0141	< 0,0001
PND II	0,7668	0,0125	< 0,0001
PND III A	0,6551	0,0148	< 0,0001
PND III B	0,5058	0,0164	< 0,0001
PND IV	0,2855	0,0286	< 0,0001

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.3.3. Désutilités

Tableau 27. Désutilités liées aux EI – Issues de la littérature

El grave lié au traitement	Désutilité	Source/hypothèse
Phlébite au point d'injection	-0,027	Hypothèse : égal à la désutilité liée aux céphalées (Sullivan et al., 2011)
Glomérulonéphrite	-0,310	Evaluation NICE de Inotersen (HST9)
Réactions liées à la perfusion	-0,027	Hypothèse : égal à la désutilité liée aux céphalées (Sullivan et al., 2011)
Cellulite au point d'injection	-0,027	Hypothèse : égal à la désutilité liée aux céphalées (Sullivan et al., 2011)
Thrombocytopénie	-0,108	Evaluation NICE de Inotersen (HST9)
Infection des voies urinaires	-0,005	Hypothèse : égal à la désutilité liée aux autres troubles des voies urinaires (Sullivan et al., 2011)

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 28. Désutilités liées à l'administration des traitements du modèle

Traitement	Posologie	Voie d'administration	Temps entre chaque adm (semaine)	Lieu d'administration	Désutilité
Vutrisiran	25 mg tous les 3 mois	SC	12,9	Domicile	0,0000
Patisiran	0,3 mg/kg toutes les 3 semaines	IV	3	Hôpital	-0,0389
Tafamidis	20 mg par jour	Orale	-	Domicile	0,0000
Inotersen	284 mg une fois par semaine	SC	1	Domicile	-0,0156

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 29. Synthèse des hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité associés aux états de santé	Utilités issues de études HELIOS-A, APOLLO DB et PATISIRAN GLOBAL OLE	Etudes pivots des traitements comparés en analyse principale avec collecte de questionnaires EQ-5D-5L	Incluses dans l'ASD *Utilités issues de HELIOS-A

			*Utilités issues de APOLLO DB + PATISIRAN GLOBAL OLE
	Utilités valorisées par l'algorithme de Andrade et al.	Source recommandée pour le questionnaire EQ-5D-5L	*Mapping de Van Hout et al. (EQ-5D-3L)
	Utilités stables sur toute la durée des états de santé	L'estimation des utilités repose sur l'utilisation des mesures répétées réalisées tout au long de l'essai pour estimer une utilité par score PND Pour un niveau de santé fixe (reflété par le score PND), la qualité de vie liée à la santé ne devrait pas varier dans le temps, et on peut donc supposer que l'utilité associée à un score PND donné reste constante dans le temps.	/
Désutilités liées au schéma d'administration	Incluses	Impact du mode d'administration sur la qualité de vie des patients (littérature)	*Non incluses
Désutilités associée aux EI	Issues de la littérature et appliquée sur une durée moyenne de 14 jours	Littérature et hypothèse	*Incluses dans l'ASD *Sans désutilité liée aux EI
Analyse en sous-population	Mêmes sources et hypothèse que dans l'analyse principale	Utilités ajustées sur le stade de la maladie Comme décrit ci-dessus	/

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

4.1.4.1. Mesure et valorisation des coûts pris en compte

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 30. Conditionnements et posologies des traitements

Traitement	Conditionnement	Posologie	Source
AMVUTTRA	Solution pour injection SC de 25 mg en seringue préremplie de 0,5 ml	25 mg SC une fois tous les 3 mois	HELIOS-A
ONPATTRO	Solution à diluer pour perfusion IV de 2 mg/ml en flacon de 5 ml	0,3 mg/kg IV une fois toutes les 3 semaines : 2,63 flacons par administration	RCP
VYNDAQEL	Capsule de 20 mg, boîte de 30	20 mg VO une fois par jour	RCP
TEGSEDI	Solution pour injection SC de 284 mg en seringue préremplie de 1,5 ml	284 mg SC une fois par semaine	RCP

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 31. Coûts d'acquisition des traitements

Traitement	Conditionnement	Liste/ Dispensation	PPTTC par boîte	PPTTC avec honoraires de dispensation en ville*	Coût par administration	Coût par cycle
AMVUTTRA	Solution pour injection SC de 25 mg en seringue préremplie de 0,5 ml	Ville (attendue)				
ONPATTRO	Solution à diluer pour perfusion IV de 2 mg/ml en flacon de 5 ml	Liste en sus	7 359,71 €	7 359,71 €	19 356,04 €	168 328,40 €
VYND AQEL	Capsule de 20 mg, boîte de 30	Ville	4 382,80 €	4 387,90 €	146,26 €	26 711,34 €
TEGSEDI	Solution pour injection SC de 284 mg en seringue préremplie de 1,5 ml	Ville	19 526,40 €	19 531,50 €	4 882,88 €	127 390,72 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 32. Mode d'administration des traitements

Traitement	Mode	1ère adm	2e adm +	Source
AMVUTTRA	SC	HDJ	IDE à domicile	RCP(91) Aucun patient de l'étude HELIOS-A n'a reçu sa première injection à domicile
ONPATTRO	IV	HDJ	HDJ	RCP Cohérence avec les études cliniques et le nombre de flacons modélisé Testée en analyses de sensibilité
VYND AQEL	VO	(pas de coût)	(pas de coût)	RCP
TEGSEDI	SC	IDE à domicile	Auto-injection (pas de coût)	RCP

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 33. Coût d'une administration en HDJ (MCO)

GHM	N séjours 2021, Public (PMSI)	N séjours 2021 Privé (PMSI)	Coût complet hors structure, Public €2019 (ENCC)	Coût complet hors structure, Privé €2010 (ENCC)	Coût complet sans les spécialités en sus, Public €2019 (ENCC)	Coût complet sans les spécialités en sus, Privé €2019 (ENCC)
GHM 28Z17Z « Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances »	746 301	124 725	1 769,36 €	958,72 €	581,35 €	259,80 €
Coût moyen agrégé €2018	535,30 €					
Coût actualisé €2021	534,36 €					
Avec transports €2021	650,11 €					

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 34. Coût d'une administration SC à domicile par un IDE

	Coûts	Source
Acte médico-infirmier (AMI)	3,15 €	Infirmiers libéraux – Guide pratique NGAP, Assurance Maladie 2017
Majoration Acte Unique (MAU)	1,35 €	
Indemnité Forfaitaire de Déplacements (IFD)	2,50 €	
TOTAL	7,00 €	

Source : dossier technique de l'industriel

Coût de prise en charge des effets indésirables

Tableau 35. Coûts des EI

Événements	Code CIM-10	Libellé	Coût moyen €2019	Coût moyen €2021	Coût + transport
Phlébite au point d'injection	Inclus dans le coût de l'hospitalisation pour administration (hypothèse)				
Glomérulonéphrite	N059	Syndrome néphritique, sans précision [glomérulonéphrite]	1 361,08 €	1 358,69 €	1 474,43 €
Réactions liées à la perfusion	Inclus dans le coût de l'hospitalisation pour administration (hypothèse)				
Cellulite au point d'injection	Inclus dans le coût de l'hospitalisation pour administration (hypothèse)				

Thrombocytopénie	D696	Thrombocytopénie, sans précision	2 817,97 €	2 813,01 €	2 928,76 €
Infection des voies urinaires	N390	Infection des voies urinaires, siège non précisé	3 231,14 €	3 225,46 €	3 341,21 €

Source : dossier technique de l'industriel

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 36. Coût de la supplémentation en vitamine A

	Conditionnement	Posologie	Coût par boîte	Coût par mg	Coût adm par	Coût cycle par	Source
Vitamine A	VITAMINE A – 90 gélules végétales contenant 800 µg de vitamine A (rétinol acétate 325 000 UI/g) 9%	Une gélule (2 600 UI) une fois par jour	15,90 €	0,22 €	0,18 €	40,33 €	Prix libre*

*A cette posologie, la vitamine A est disponible en parapharmacie uniquement et a donc un prix libre, source utilisée :

<https://www.pierre-jerome.com/vitamine-a/1205-vitamine-a-3700926300716.html>

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 37. Ressources pour le suivi de la maladie et fréquences par an (en pourcentage d'utilisation ou en nombre absolu de procédure) (BSC)

Ressources	PND I	PND II	PND III A	PND III B	PND IV
Prise en charge de la polyneuropathie					
Médicaments					
Tramadol	6,1%	7,3%	7,3%	7,3%	22,1%
Amitriptyline	14,0%	12,5%	15,0%	15,0%	22,9%
Prégabaline	16,9%	26,0%	31,0%	28,0%	35,0%
Gabapentine	17,6%	27,0%	32,0%	29,0%	36,7%
Morphine	1,4%	5,5%	7,2%	7,2%	18,6%
Clonazépam	2,0%	6,4%	6,4%	3,5%	20,3%
Midodrine	7,4%	20,3%	32,1%	37,9%	40,0%
Fludrocortisone	4,4%	10,3%	16,1%	17,7%	18,2%
Lidocaïne patches	5,3%	9,8%	10,2%	14,2%	9,8%
Duloxétine	13,3%	24,3%	26,3%	26,3%	21,3%
Doxépine	11,8%	20,3%	20,3%	20,3%	12,0%
Capsaïcine crème	2,1%	6,6%	10,2%	10,2%	16,2%
Paracétamol	19,5%	23,3%	27,5%	27,0%	39,0%
Zopiclone ou diazépam - somnifères	3,8%	7,0%	16,0%	18,5%	20,8%

Procédures					
Soins des pieds	1,2	1,8	2,0	1,8	2,1
Orthèses	-	16,5	21,5	21,8	22,0
Prise en charge des troubles gastro-intestinaux					
Médicaments					
Flagyl	-	2,5%	1,7%	1,7%	-
Ciprofloxacine	0,1%	2,5%	1,7%	1,7%	1,5%
Flucloxacilline	0,1%	-	-	-	-
Ampicilline	0,3%	-	-	-	-
Lopéramide	11,0%	37,0%	39,0%	43,8%	55,8%
Picosulfate de sodium	3,0%	11,3%	13,8%	13,8%	24,3%
Métoclopramide	3,6%	7,0%	10,4%	10,8%	17,7%
Codéine	3,4%	13,4%	23,6%	25,7%	38,3%
Lactulose	3,5%	7,0%	14,6%	15,6%	21,4%
Octréotide	1,7%	4,3%	6,3%	6,4%	7,2%
Dompéridone	0,8%	3,3%	4,3%	5,2%	7,2%
Movicol	5,0%	8,0%	10,5%	13,6%	16,6%
Senna	2,7%	5,8%	9,2%	15,0%	18,0%
Ondansétron	1,1%	5,5%	7,1%	7,3%	10,3%
Procédures/Visites					
Nutrition parentérale	-	0,4%	0,4%	1,8%	1,4%
Diététicien (consultation)	1,2	1,6	2,0	2,2	6,8
Colostomie (procédure)	-	0,1%	0,5%	0,6%	0,6%
Prise en charge des troubles vésicaux					
Médicaments					
Antibiotiques pour traitement des infections des voies urinaires	1,2%	11,0%	16,9%	17,5%	16,8%
Antibiotiques pour prévention des infections des voies urinaires	0,8%	5,7%	10,1%	12,0%	9,0%
Anticholinergiques	1,7%	8,5%	14,3%	15,7%	19,0%
Toltérodine	1,7%	4,2%	8,5%	8,5%	10,2%
Procédures					
Cathéter (procédure)	5,0%	2,2%	4,0%	8,8%	77,0%
Cathéter supra-pubien (procédure)	-	1,7%	1,7%	4,0%	-
Prise en charge de troubles oculaires					
Vitrectomie	0,7%	5,0%	-	-	4,0%

Ophtalmologue (consultation)	0,8	1,0	1,0	1,0	0,8
Autres prises en charge					
Médicaments					
Citalopram	10,0%	6,8%	8,0%	10,0%	27,9%
Sertraline	9,3%	7,4%	8,0%	10,0%	22,1%
EPO	-	-	-	3,3%	0,3%
Viagra	2,4%	8,0%	6,0%	7,0%	1,4%
Procédures/visites					
Chirurgie des genoux (procédure)	4,0%	2,5%	-	-	-
Assistante sociale (visite)	0,4	1,0	1,5	1,5	2,0
Psychologue (consultation)	0,7	0,5	1,0	1,0	1,5
Soins dentaires (consultation)	1,4	1,3	1,3	1,3	1,4
Médecin, spécialiste (consultation)	1,9	2,4	2,7	3,0	4,3
Jours d'hospitalisation (jours)	2,3	1,0	2,0	1,0	11,1
Urologue (visite)	0,4	0,8	1,1	2,2	3,5
Acupuncture	1,5	1,5	1,5	0,5	0,0
Soins primaires					
Médecin (consultation)	2,4	2,5	3,5	3,7	5,1
Kinésithérapeute (consultation)	0,6	1,4	2,4	2,2	0,6
Ergothérapeute (consultation)	0,1	0,8	1,8	2,0	5,0
Infirmier (visite)	1,0	0,8	2,5	5,5	34,9
Assistant infirmier pour les pansements (visites)	1,3	0,3	1,3	1,3	1,3
Réadaptation (jours)	1,1	-	0,7	2,3	1,8
Soins à domicile					
Service à domicile (heures)	-	-	110,7	258,3	516,0
Service à domicile (jours)	-	-	-	-	15,0
Ressources uniques					
Fauteuil roulant électrique	-	-	6,3%	22,5%	100,0%
Fauteuil roulant manuel	-	-	23,8%	57,5%	100,0%
Canne	-	42,0%	100,0%	100,0%	100,0%
Béquille	-	16,7%	26,3%	33,3%	-
Déambulateur 1, siège et roues	-	-	12,5%	25,0%	100,0%
Déambulateur 2, fixe	-	1,3%	11,0%	83,8%	100%
Véhicule pour Handicapé Physique	-	-	12,5%	35,0%	100,0%
Chaise de douche	-	28,8%	60,0%	90,0%	100,0%

Ajustement de la cuisine	-	25,0%	46,7%	50,0%	-
Ajustement de la salle de bain	-	31,7%	93,3%	100,0%	100,0
Ouvre-porte	-	5,0%	37,5%	37,5%	-
Barres d'appui	-	16,7%	76,7%	83,3%	-
Rampes	-	7,5%	33,8%	70,0%	100,0%
Lit de soins	-	-	11,3%	35,0%	100,05%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 38. Coûts de suivi - Médicaments (Bdm.it)

Ressources	Libellé	Conditionnement	PPTC uni- taire	PPTC + hono- raires ville	Coût par mg	Posologie journa- lière (mg)
Tramadol	TRAMADOL ARROW 50 MG	1 BOÎTE DE 30 COMPRIMÉS	3,42 €	4,95 €	0,0033 €	400
Amitritptiline	ELAVIL 25 MG (CHLORHYDRATE D'AMITRIPTYLINE)	1 BOÎTE DE 60 COMPRIMÉS PELLICULÉS	3,39 €	4,92 €	0,0033 €	75
Prégabaline	LYRICA 150 MG (PREGABALINE)	1 BOÎTE DE 56, GÉLULES	23,51 €	25,04 €	0,0030 €	300
Gabapentine	GABAPENTINE BIOGARAN 400 MG 1	BOÎTE DE 90, GÉLULES	21,76 €	23,29 €	0,0006 €	2700
Morphine	MORPHINE (CHLORHYDRATE) AGUETTANT 10 MG/ML	1 BOÎTE DE 10, 10 ML EN AMPOULE, SOLUTION INJECTABLE	15,59 €	17,12 €	0,0171 €	10
Clonazépam	RIVOTRIL 2 MG (CLONAZEPAM)	1 BOÎTE DE 28, COMPRIMÉS QUADRISÉCABLES	1,45 €	2,98 €	0,053 €	6
Midodrine	GUTRON 2,5 MG DE (CHLORHYDRATE MIDODRINE)	1 BOITE DE 90, COMPRIMÉS	23,93 €	25,46 €	0,11 €	18,75
Fludrocortisone	FLUCORTAC 50 MICROGRAMMES (FLUDROCORTISONE)	1 BOÎTE DE 60, COMPRIMÉS SÉCABLES	92,79 €	94,32 €	31,44 €	0,175
Lidocaïne patches	VERSATIS 700 MG (LIDOCAINE)	1 BOÎTE DE 30, EMLÂTRE MÉDICAMENTEUXEN SACHET	59,96 €	61,49 €	0,0029 €	1400
Duloxétine	DULOXETINE BIOGARAN 60 MG	1 BOÎTE DE 28, GELULES GASTRO-RÉSISTANTES	4,57 €	6,10 €	0,0036 €	90
Doxépine	QUITAXON 50 MG DE (CHLORHYDRATE DOXEPINE)	1 BOÎTE DE 20, COMPRIMÉS PELLICULÉS SÉCABLES	3,28 €	4,81 €	0,0048 €	187,5

Capsaïcine crème	LIDOCAINE/PRILOCAINE TEVA 5 %	1 BOITE DE 1, 5 G EN TUBE + 2 PANSEMENTS ADHÉSIFS, CRÈME	3,09 €	4,62 €	0,0009 €	1750
Paracétamol	PARACETAMOL ALMUS PHARMA 500 MG	1 BOITE DE 16, COMPRIMÉS	1,16 €	2,69 €	0,0003 €	2500
Zopiclone ou diazépam - somnifères	DIAZEPAM TEVA 10 MG	1 BOITE DE 30, COMPRIMÉS	1,18 €	2,71 €	0,0090 €	10
Métoclopramide	METOCLOPRAMIDE MYLAN 10 MG	1 BOÎTE DE 40, COMPRIMÉS SÉCABLES	2,28 €	3,81 €	0,0095 €	20
Codéine	DICODIN L.P. 60 MG (TARTRATE DE DIHYDROCODEINE)	1 Boîte de 20, comprimés à libération prolongée	4,63 €	6,16 €	0,0051 €	142,5
Lactulose	LACTULOSE ARROW 10 G/15 ML	SOLUTION BUVABLE, 15 ML EN SACHETS-DOSE (B/20)	2,48 €	4,01 €	0,00002 €	22,5
Octréotide	SANDOSTATINE 100 MCG/1 ML (ACETATE D'OCTREOTIDE)	1 BOÎTE DE 6, 1 ML EN AMPOULE, SOLUTION INJECTABLE	73,81 €	75,34 €	125,6 €	0,01875
Dompéridone	DOMPERIDONE ALMUS 10 MG	1 BOITE DE 20, COMPRIMÉS PELLICULÉS	1,24 €	2,77 €	0,0139 €	20
Movicol	MOVICOL (MACROGOL 3350)	1 Boîte de 20, poudre pour solution buvable en sachets (13,125 g de macrogol 3350)	3,24 €	4,77 €	0,00002 €	2
Senna	AGIOLAX GRANULES boîte de 100g (300 mg de séné)		10,50 €	10,50 €	0,0350 €	22,5
Ondansétron	ONDANSETRON ARROW 8 MG	1 BOITE DE 4, COMPRIMÉS PELLICULÉS SOUS PLAQUETTES THERMOFORMÉES (POLYAMIDE/ALUMINIUM/PVC/ALUMINIUM)	10,00 €	11,53 €	0,3603 €	16
Flagyl	FLAGYL 500 MG (METRONIDAZOLE)	1 BOÎTE DE 14 COMPRIMÉS PELLICULÉS	3,24 €	4,77 €	0,0007 €	1200
Ciprofloxacine	CIPROFLOXACINE ACCORD 500 MG	1 BOÎTE DE 12, COMPRIMÉS PELLICULÉS	8,92 €	10,45 €	0,0017 €	1000
Flucloxacilline	CLOXACILLINE ARROW 500 MG	1 BOÎTE DE 16, GÉLULES	3,44 €	4,97 €	0,0006 €	2000
Ampicilline	AMOXICILLINE ARROW LAB 500 MG	1 BOÎTE DE 12, GÉLULES	1,53 €	3,06 €	0,0005 €	2000

Lopéramide	LOPERAMIDE ARROW 2MG	1 Boîte de 20, gélules	2,08 €	3,61 €	0,0903 €	16
Picosulfate de sodium	CITRAFLEET (PICOSULFATE DE SODIUM, OXYDE DE MAGNESIUM, ACIDE CITRIQUE)	1 BOÎTE DE 2, POUDRE POUR SOLUTION BUVABLE EN SACHET-DOSE	7,62 €	9,15 €	4,58 €	5
EPO	EPREX 4 000 UI/ML (EPOETINE ALFA)	1 BOÎTE DE 6, 0,5 ML EN SERINGUE PRÉREMPLIE, SOLUTION INJECTABLE	63,13 €	64,66 €	5,38833 €	4000 UI une semaine sur 2
Viagra	Sildenafil biogaran 50 mg	1 boîte de 12 comprimés pelliculés	41,10 €	41,10 €	0,06850 €	50
Citalopram	CITALOPRAM BIOGARAN 20 MG	1 BOÎTE DE 28, COMPRIMÉS PELLICULÉS SÉCABLES	4,52 €	6,05 €	0,011 €	20
Sertraline	SERTRALINE BIOGARAN 50 MG	1 BOÎTE DE 28, GÉLULES	4,10 €	5,63 €	0,004 €	100
Antibiotiques pour traitement des infections des voies urinaires	FURADANTINE 50 MG (NITROFURANTOINE)	1 BOÎTE DE 21, GÉLULES SOUS PLAQUETTES THERMOFORMÉES	2,89 €	4,42 €	0,004 €	400
Antibiotiques pour prévention des infections des voies urinaires	DELPRIM 300 MG (TRIMÉTHOPRIME)	1 BOITE DE 3, COMPRIMÉS	4,94 €	6,47 €	0,007 €	100
Anticholinergiques	OXYBUTYNINE ACCORD 5 MG	1 BOÎTE DE 60, COMPRIMÉS SÉCABLES SOUS PLAQUETTES (PVC/PVDC/ALUMINIUM)	5,71 €	7,24 €	0,024 €	13,75
Toltérodine	DETRUSITOL 2 mg, comprimés pelliculés	1 boîte de 28 comprimés	39,27 €	39,27 €	0,701 €	4

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 39. Coûts de suivi - Dispositifs médicaux (LPP)

	Code LPP	Libellé	Coût €
Orthèse	2107972	CORRECTION ORTHOPEDIQUE, PIED, ORTHESE STABILISATRICE DE CHEVILLE, PLAN FRONTAL	27,44 €
Nutrition parentérale	1155963	Nutrition parentérale ≤ 5J/7 + entérale, pompe (s), prest hebdo, après douze premières semaines	235 € (somme)
	1145410	Nutrition parentérale ≤ 5J/7, consommables et accessoires, npad, forfait Le tarif du forfait comprend le coût de l'ensemble du matériel nécessaire à sa complète exécution	

Fauteuil roulant électrique	4147668	VHP, PROPULSION ELECTRIQUE, A DOSSIER INCLINABLE	2 781,76 €
Fauteuil roulant manuel	4118193	VHP, PROPULSION MANUELLE, PLIANT, A DOSSIER INCLINABLE	603,65 €
Canne	1296787	CANNE METALLIQUE REGLABLE, AVEC APPUI ANTEBRACHIAL OU POIGNET EN T, A L'ACHAT	12,20 €
Béquille	1261872	BEQUILLES D'AISELLES REGLABLES EN HAUTEUR, TOUT TYPE, LA PAIRE, A L'ACHAT	18,29 €
Déambulateur 1, fixe	1285619	DEAMBULATEUR, ACHAT	53,81 €
Véhicule pour Handicapé Physique	4313760	VHP, ASSISTANCE ÉLECTRIQUE À LA PROPULSION, INVACARE, ALBER VIAMOBIL V25.	2 187,03 €
Lit de soins	1235662	LIT MEDICAL, LIT SPECIFIQUE, ACHAT, LIT ET ACCESSOIRES	1 326,62 € (somme)
	1222808	ESCARRES MATELAS EN MOUSSE VISCOELASTIQUE, CLASSE II, SYST'AM, P161M	

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 40. Coûts de suivi - Dispositifs médicaux (LPP)

	Code LPP	Libellé	Coût €
Orthèse	2107972	CORRECTION ORTHOPEDIQUE, PIED, ORTHESE STABILISATRICE DE CHEVILLE, PLAN FRONTAL	27,44 €
Nutrition parentérale	1155963	Nutrition parentérale ≤ 5J/7 + entérale, pompe (s), prest hebdo, après douze premières semaines	235 € (somme)
	1145410	Nutrition parentérale ≤ 5J/7, consommables et accessoires, npad, forfait Le tarif du forfait comprend le coût de l'ensemble du matériel nécessaire à sa complète exécution	
Fauteuil roulant électrique	4147668	VHP, PROPULSION ELECTRIQUE, A DOSSIER INCLINABLE	2 781,76 €
Fauteuil roulant manuel	4118193	VHP, PROPULSION MANUELLE, PLIANT, A DOSSIER INCLINABLE	603,65 €
Canne	1296787	CANNE METALLIQUE REGLABLE, AVEC APPUI ANTEBRACHIAL OU POIGNET EN T, A L'ACHAT	12,20 €
Béquille	1261872	BEQUILLES D'AISELLES REGLABLES EN HAUTEUR, TOUT TYPE, LA PAIRE, A L'ACHAT	18,29 €
Déambulateur 1, fixe	1285619	DEAMBULATEUR, ACHAT	53,81 €
Véhicule pour Handicapé Physique	4313760	VHP, ASSISTANCE ÉLECTRIQUE À LA PROPULSION, INVACARE, ALBER VIAMOBIL V25.	2 187,03 €
Lit de soins	1235662	LIT MEDICAL, LIT SPECIFIQUE, ACHAT, LIT ET ACCESSOIRES	1 326,62 € (somme)
	1222808	ESCARRES MATELAS EN MOUSSE VISCOELASTIQUE, CLASSE II, SYST'AM, P161M	

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 41. Coût de suivi - Equipements

	Libellé	Coûts
Déambulateur 2, siège et roues	DÉAMBULATEUR DELUXE LÉGER QUADRI-LIGHT	169,00 €
Chaise de douche	CHAISE DE DOUCHE AVEC DÉCOUPE ANATOMIQUE	64,90 €
Ajustement de la cuisine	-	4 500,00 €
Ajustement de la salle de bain	-	4 500,00 €
Ouvre-porte	Prolongateur de poignée de porte	29,90 €
Barres d'appui	BARRE D'APPUI RAINURÉE 914 cm	28,50 €
Rampes	Rampe valise pliable ergo 183 cm ERP	280,00 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 42. Coût de suivi - Consultations (généraliste et spécialistes)

	Actes totaux (2020)	Honoraires totaux (2020)	Coût €2020	Coût actualisé €2021
Généraliste	195 603 843	8 036 458 386,52 €	41,09 €	39,89 €
Spécialistes				
Ophtalmologue	32 971 633	1 804 770 374,53 €	54,74 €	54,45 €
Chirurgie - Dentiste	141 605 114	8 153 976 896,41 €	57,58 €	57,28 €
Urologue	2 822 099	354 549 668,08 €	125,63 €	124,97 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 43. Coût de suivi – Consultations et visites (autres)

	Coût	Source
Diététicien	32 €	Coût moyen d'une consultation de suivi
Psychologue	50 €	Coût moyen d'une consultation
Kinésithérapeute	25,5 €	10 AMK + 1 IFN (Ameli)
Ergothérapeute	54,0 €	Coût moyen d'une consultation
Pédicure – podologue (soins des pieds)	27,00 €	POD : actes de prévention (Ameli)
Acupuncture	39,89 €	Consultation médecin généraliste
Assistante sociale	13,31 €	Calcul : $(1\,972 \times 12) / (254 \times 7)$ Salaire net mensuel : 1 972 € (111) Nombre de jours travaillés en 2021 : 254 Nombre d'heures travaillées par jour : 7h
Infirmière (visite)	7 €	

Assistante infirmière (visite)	7 €	
Service à domicile (par heure)	27,35 €	Salaire horaire chargé d'un infirmier SSIAD + actualisation en €2021
Logement spécialisé (par jour)	168,29 €	Calcul : Moyenne des salaires horaires d'un infirmier (25,47€) et d'un aide-soignant (19,31€) * 7 (7h par jour) + actualisation en €2021 SSIAD

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 44. Valorisation du coût du BSC – Actes médicaux (CCAM)

	Code CCAM	Libellé	Coût €
Cathéter (procédure)	JDLF001	Pose d'un cathéter intravésical, par voie transcutanée suprapubienne	63,81 €
Cathéter supra-pu-bien (procédure)	JDLF001	Pose d'un cathéter intravésical, par voie transcutanée suprapubienne	63,81 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 45. Coût de suivi – Hospitalisation pour chirurgie du genou (PMSI, ENCC)

GHM	N séjours 2021, Public PMSI	N séjours 2021, Privé PMSI	Coût complet hors structure, Public (€2019) ENCC	Coût complet hors structure, Privé (€2019) ENCC	Coût moyen (€2019)
08C54J Interventions sur le genou pour des affections autres que traumatiques, en ambulatoire	1 139	6 150	2 937,63 €	1 890,63 €	2 054,24 €
Coût actualisé €2021	2 050,63 €				
Coût avec transport aller €2021	2 166,37 €				

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 46. Coût de suivi – Hospitalisation pour colostomie (PMSI, ENCC)

GHM	N séjours 2021, Public PMSI	N séjours 2021, Privé PMSI	Coût complet hors structure, Public (€2019) ENCC	Coût complet hors structure, Privé (€2019) ENCC	Coût moyen (€2019)
06M17Z Soins de stomies digestives	19	-	2 601,00 €	-	2 601,00 €
06C071 Interventions mineures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 1	16	-	3 631,07 €	-	3 631,07 €
06C072 Interventions mineures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 2	13	-	4 932,79 €	-	4 932,79 €

06C041 Interventions majeures sur l'intestin grêle et le côlon, niveau 1	11	-	5 835,85 €	-	5 835,85 €
Coût moyen €2019	3 997,23 €				
Coût actualisé €2021	3 990,20 €				
Coût avec transport aller €2021	4 105,95 €				

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 47. Coût de suivi – Hospitalisation pour vitrectomie (PMSI, ENCC)

GHM	Nom du GHM	N séjours PMSI 2021 - PUBLIC	N séjours PMSI 2021 - PRIVE	Coût complet 'hors structure' - PUBLIC (€2019)	Coût complet 'hors structure' - PRIVE (€2019)	Coût moyen (€2019)
02C02J	Interventions sur la rétine, en ambulatoire	1 813	3 003	2 966,95 €	1 994,42 €	2 360,53 €
02C11J	Autres interventions intraoculaires en dehors des affections sévères, en ambulatoire	142	161	1 040,68 €	730,96 €	876,11 €
02C021	Interventions sur la rétine, niveau 1	198	445	3 090,46 €	2 148,99 €	2 438,89 €
02C05J	Interventions sur le cristallin avec ou sans vitrectomie, en ambulatoire	32	88	1 430,38 €	1 008,05 €	1 120,67 €
02M08 T	Autres affections oculaires d'origine non diabétique, âge supérieur à 17 ans, très courte durée	18	14	661,84 €	591,99 €	631,28 €
02C111	Autres interventions intraoculaires en dehors des affections sévères, niveau 1	21	11	1 789,76 €	983,00 €	1 512,44 €
02M08 1	Autres affections oculaires d'origine non diabétique, âge supérieur à 17 ans, niveau 1	21	-	1 215,39 €	868,03 €	1 215,39 €
02C051	Interventions sur le cristallin avec ou sans vitrectomie, niveau 1	13	-	1 659,17 €	1 164,21 €	1 659,17 €
Coût moyen agrégés €2019						2 249,52 €
Coûts actualisé €2021						2 245,57 €
Coût avec transport						2 361,32 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 48. Valorisation du coût du BSC – Coût moyen d'une journée d'hospitalisation (PMSI, ENCC)

GHM associés au code E851 Amylose hérédofamiliale neuropathique	N séjours 2021, Public PMSI	N séjours 2021, Privé PMSI	Coût complet hors structure, Public (€2019) ENCC	Coût moyen (€2019)	Coût moyen (€2021)	Durée moyenne de séjour (jours)
--	------------------------------------	-----------------------------------	---	---------------------------	---------------------------	--

08M14T Affections du tissu conjonctif, très courte durée	29	-	941,50 €	941,50 €	939,85 €	1
Coût moyen par jour €2021	939,85 €					
Coût avec transport	1 055,59 €					

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 49. Valorisation du coût du BSC – Coût moyen d'une journée en SSR

	GME	N sé-jours 2021, Public PMSI	N séjours 2021, Privé PMSI	Coût com- plet hors structure, Public (€2019) ENCC	Coût com- plet hors structure, Privé (€2019) ENCC	Coût moyen (€2019)
0121A0	Polyneuropathies , score phy <= 8 - zéro jour	136	150	219,44 €	152,28 €	184,22 €
0121A1	Polyneuropathies , score phy <= 8 - niveau 1	116	-	328,18 €	-	328,18 €
0121A2	Polyneuropathies , score phy <= 8 - niveau 2	97	104	328,43 €	204,62 €	264,37 €
0121B0	Polyneuropathies , score phy [9,12] - zéro jour	75	68	259,49 €	163,41 €	213,80 €
0121B2	Polyneuropathies , score phy [9,12] - niveau 2	-	124	-	224,44 €	224,44 €
0121C0	Polyneuropathies , score phy >= 13 - zéro jour	37	-	223,75 €	-	223,75 €
0121C1	Polyneuropathies , score phy >= 13 - niveau 1	59	-	366,44 €	-	366,44 €
0121C2	Polyneuropathies , score phy >= 13 - niveau 2	109	127	388,78 €	225,73 €	301,03 €
0512A0	Insuffisances cardiaques , score phy <= 12 - zéro jour	49	120	188,47 €	113,62 €	135,33 €
0512A1	Insuffisances cardiaques , score phy <= 12 - niveau 1	202	314	282,11 €	176,14 €	217,63 €
0512A2	Insuffisances cardiaques , score phy <= 12 - niveau 2	189	276	280,14 €	179,69 €	220,51 €
0512B1	Insuffisances cardiaques , score phy >= 13 - niveau 1	152	256	326,90 €	186,58 €	238,85 €
0512B2	Insuffisances cardiaques , score phy >= 13 - niveau 2	166	265	316,28 €	209,02 €	250,33 €
2315A0	Troubles de la marche (non rattachés à une étiologie) , score phy <= 8 - zéro jour	75	111	185,04 €	138,93 €	157,52 €
2315A1	Troubles de la marche (non rattachés à une étiologie) , score phy <= 8 - niveau 1	-	159	-	160,65 €	160,65 €

2315B0	Troubles de la marche (non rattachés à une étiologie) , score phy >= 9 - zéro jour	43	-	184,30 €	-	184,30 €
2315B1	Troubles de la marche (non rattachés à une étiologie) , score phy >= 9 - niveau 1	123	221	272,78 €	170,82 €	207,28 €
2315B2	Troubles de la marche (non rattachés à une étiologie) , score phy >= 9 - niveau 2	138	205	301,00 €	189,27 €	234,23 €
Coût moyen €2019		225,20 €				
Coût actualisé €2021		224,80 €				
Coût avec transport		340,55 €				

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 50. Coût de suivi spécifique à **TEGSEDI** – Ressources consommées

Ressources	Fréquence	Nombre d'unité par cycle
Numération plaquettaire	Toutes les deux semaines	13
RPCU	Tous les 3 mois	2
DFGe	Tous les 3 mois	2
Enzymes hépatiques	Une fois par an	0,5

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 51. Coût de suivi spécifique à inotersen – Valorisation des ressources

Acte de biologie	Désignation	Code NABM	Cotation	Tarif (en €)	
Hémogramme	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104	22B	5,94 €	
RPCU : Rapport protéines/créatinine urinaires (RPCU)	UR.:ALBUMINURIE:DOSAGE	1133	14B	3,78 €	5,40 €
	UR. : CREATININE (CREATININURIE)	0627	6B	1,62 €	
DFGe : Débit de filtration glomérulaire estimé : clairance rénale de la créatinine	CLAIRANCE (RENALE) DE LA CREATININE AVEC DOSAGES SANGUIN ET URINAIRE DE LA CREATININE	0407	30B	8,10 €	
Enzymes hépatiques	TRANSAMINASES (ALAT ET ASAT, TGP ET TGO)(SANG)	0522	9B	2,43	5,13 €
	GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GAMMAT GT , GGT) (SANG)	0519	5B	1,35 €	
	PHOSPHATASES ALCALINES (PH. ALC.) (SANG)	0514	5B	1,35 €	
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin (FSES)		9105	5B	1,35 €	
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient (FPP)		9005	17B	4,59 €	

Prélèvement par ponction veineuse directe	NGAP	AMI 1,5	4,73 €
---	------	---------	--------

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 52. Coût de suivi spécifique à inotersen par cycle

Acte de biologie	Coût par cycle
Hémogramme	77,5 €
RPCU	10,8 €
DFGe	16,2 €
Enzymes hépatiques	2,6 €
FSES	17,6 €
FPP	59,9 €
Prélèvement	61,6 €
TOTAL	246,2 €

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 53. Synthèse des coûts de suivi par cycle et unique par score PND

Ressources	Coût par cycle (état de santé en cours)	Coût unique au moment de la progression du patient dans l'état de santé
PND 0	-	-
PND I	2 228,51 €	-
PND II	2 614,15 €	1 302,37 €
PND IIIA	5 222,68 €	3 625,20 €
PND IIIB	16 843,72 €	4 673,88 €
PND IV	19 432,45 €	5 989,49 €

Source : dossier technique de l'industriel

Coût de transports sanitaires

Tableau 54. Coût de transport

Ressources	Valeur	Source
Nombre de transports effectués en 2017	87 000 000	Rapport de la Cour des Comptes de 2019
Montants remboursés en 2017	5 000 000 000 €	
Coût moyen d'un trajet en €2017	57,47 €	
Coût actualisé €2021	57,87 €	
Coût aller-retour	115,75 €	

Source : dossier technique de l'industriel

Coût de soins de fin de vie

Tableau 55. Coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs)

GHM associés au code Z515	N séjours 2021, Pu- blic PMSI	N séjours 2021, Privé PMSI	Coût complet hors struc- ture, Public (€2019) ENCC	Coût complet hors struc- ture, Privé (€2019) ENCC	Coût moyen (€2019)
23Z02Z Soins Palliatifs, avec ou sans acte	66 385	20 573	7 774,19 €	6 922,26 €	7 572,63 €
23Z02T Soins Palliatifs, avec ou sans acte, très courte durée	6 924	1 520	558,55 €	395,94 €	529,28 €
Coût moyen agrégé €2019	6 949,23 €				
Coût actualisé €2021	6 937,01 €				
Coût avec transport aller €2021	6 994,88 €				

Source : dossier technique de l'industriel

4.1.5. Validation

Validation interne

Tableau 56. Validité interne des proportions de patients dans les états de santé à 18 mois - AMVUTTRA

		PND0	PND I	PND II	PND IIIA	PND IIIB	PND IV	Décès
18 mois	Modélisé	3,6%	30,0%	36,3%	17,4%	9,1%	1,8%	1,7%
	HELIOS-A	0,9%	41,0%	28,2%	12,8%	12,8%	2,6%	1,7%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 57. Validité interne des proportions de patients dans les états de santé à 18 mois - ONPATTRA

		PND0	PND I	PND II	PND IIIA	PND IIIB	PND IV	Décès
18 mois	Modélisé	3,6%	29,7%	36,2%	17,6%	9,2%	1,9%	1,7%
	HELIOS-A	0,0%	26,8%	46,3%	9,8%	9,8%	0,0%	7,3%
	APOLLO	0,7%	22,8%	24,1%	22,8%	18,6%	6,2%	4,8%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 58. Validité interne des proportions de patients dans les états de santé à 18 mois – BSC seuls

		PND0	PND I	PND II	PND IIIA	PND IIIB	PND IV	Décès
18 mois	Modélisé	0,0%	16,2%	25,6%	22,8%	17,2%	15,9%	2,3%
	APOLLO	0,0%	14,8%	18,0%	13,1%	29,5%	14,8%	9,8%

Source : dossier technique de l'industriel

Validation externe

Tableau 59. Validité externe des résultats

	Pays	Design	Population	Résultats
Russo et al. 2021	Italie	Etude rétrospective N = 105 patients avec amylose hATTR avec polyneuropathie Entre 1991 et 2020 Deux centres hospitaliers en Italie (Sicile)	Deux cohortes : - DMT (N=71) (% parmi les patients traités : 73% tafamidis, 8% transplantation hépatique, 28% patisiran, 13% inotersen, 4% diflusinal) - Traitements symptomatiques/sans traitement (« BSC ») (N = 34) Âge moyen initial : 59,3 ans	Survie médiane globale : - DMT : 12 ans « BSC » : 8 ans

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 60. Caractéristiques des patients de l'étude de Russo et al. 2021 – Bras « BSC »

Caractéristiques	Russo et al. 2021 Bras « BSC » (patients non traités)	APOLLO Bras « Placebo »
	N = 34	N = 77
% femmes	52,9%	24,7%
Age, moyenne (intervalle ou EC)	61,0 ans (37,5 – 75,7)	62,6 ans (10,8)
VM30, N (%)	0 (0%)	40 (51,9%)
Symptômes neurologiques, N (%)	100%	100%
Atteinte cardiaque, N (%)	11 (32%)	36 (46,8%)

Source : dossier technique de l'industriel

Validation croisée

Tableau 61. Validation croisée des résultats de santé

	AVs	QALYs
BSC		
NICE ONPATTRO	8,37	0,32
NICE TEGESDI	7,541	-
ICER (vs. TEGSEDI)	8,7	4,56
ICER (vs. ONPATTRO)	7,4	3,62
HAS ONPATTRO	6,87	-0,88

Présent dossier	8,737	4,041
ONPATTRO		
NICE ONPATTRO	15,78	7,14
ICER (bras ONPATTRO)	12,3	8,31
HAS ONPATTRO	11,12	6,50
Présent dossier	12,453	8,089
TEGSEDI		
NICE TEGSEDI	8,559	-
ICER TEGSEDI	9,6	5,44
Présent dossier *	10,468	5,782
VYNDAREL		
Présent dossier *	10,583	6,350

*Résultats des analyses exploratoires

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 62. Validation croisée des proportions de patients dans les états de santé - ONPATTRO

		PND0	PND I	PND II	PND IIIA	PND IIIB	PND IV	OLT*	Décès
T 0	Modèle AMVUTTRA*	0,0%	24,9%	29,3%	28,0%	17,3%	0,4%	NA	0,0%
	Modèle ONPATTRO	0,0%	24,9%	29,3%	28,0%	17,3%	0,4%	0,0%	0,0%
1 an	Modèle AMVUTTRA	1,8%	22,0%	28,2%	26,9%	17,0%	2,7%	NA	1,4%
	Modèle ONPATTRO	1,2%	23,5%	26,4%	24,8%	17,1%	4,5%	0,5%	2,0%
2 ans	Modèle AMVUTTRA	1,8%	22,1%	28,5%	27,2%	17,4%	5,1%	NA	1,6%
	Modèle ONPATTRO	2,0%	23,1%	24,3%	22,6%	17,0%	6,2%	0,5%	4,5%
3 ans	Modèle AMVUTTRA	4,0%	17,8%	25,2%	24,6%	16,2%	7,2%	NA	5,0%
	Modèle ONPATTRO	2,4%	22,7%	22,7%	21,0%	16,7%	6,8%	0,5%	7,1%
5 ans	Modèle AMVUTTRA	5,2%	15,1%	22,1%	22,0%	15,0%	10,9%	NA	9,7%
	Modèle ONPATTRO	2,8%	22,0%	20,4%	18,5%	16,0%	7,0%	0,4%	12,8%
10 ans	Modèle AMVUTTRA	5,8%	10,9%	15,5%	15,8%	11,2%	14,8%	NA	26,0%
	Modèle ONPATTRO	2,6%	19,1%	16,2%	14,2%	13,1%	5,8%	0,4%	28,6%
15 ans	Modèle AMVUTTRA	5,1%	8,2%	10,7%	10,7%	7,6%	11,8%	NA	45,9%
	Modèle ONPATTRO	1,9%	14,9%	12,1%	10,4%	9,6%	4,1%	0,4%	46,6%
20 ans	Modèle AMVUTTRA	3,9%	5,9%	7,2%	6,7%	4,7%	6,0%	NA	65,6%
	Modèle ONPATTRO	1,2%	10,0%	7,8%	6,5%	5,9%	2,2%	0,3%	66,1%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 63. Validation croisée des proportions de patients dans les états de santé – BSC

		PND0	PND I	PND II	PND IIIA	PND IIIB	PND IV	OLT*	Décès
T 0	Modèle AMVUTTRA*	0,0%	24,9%	29,3%	28,0%	17,3%	0,4%	NA	0,0%
	Modèle ONPATTRO	0,0%	24,9%	29,3%	28,0%	17,3%	0,4%	0,0%	0,0%

1 an	Modèle AMVUTTRA	0,0%	14,6%	21,6%	26,1%	19,8%	16,2%	NA	1,7%
	Modèle ONPATTRO	1,8%	17,8%	20,5%	19,1%	26,9%	11,2%	0,4%	2,2%
2 ans	Modèle AMVUTTRA	0,0%	8,6%	15,2%	21,7%	19,0%	30,8%	NA	4,7%
	Modèle ONPATTRO	2,1%	12,5%	17,2%	16,5%	25,2%	20,7%	0,4%	5,4%
3 ans	Modèle AMVUTTRA	0,0%	5,1%	10,4%	16,9%	16,5%	42,1%	NA	9,1%
	Modèle ONPATTRO	1,1%	7,6%	14,1%	15,9%	20,6%	29,3%	0,4%	11,0%
5 ans	Modèle AMVUTTRA	0,0%	1,7%	4,6%	9,0%	10,4%	53,3%	NA	20,9%
	Modèle ONPATTRO	0,3%	2,6%	7,3%	11,5%	15,0%	36,4%	0,4%	26,4%
10 ans	Modèle AMVUTTRA	0,0%	0,1%	0,5%	1,3%	1,9%	40,4%	NA	55,8%
	Modèle ONPATTRO	0,0%	0,2%	0,8%	2,1%	4,3%	25,4%	0,3%	66,9%
15 ans	Modèle AMVUTTRA	0,0%	0,0%	0,0%	0,1%	0,2%	17,2%	NA	82,4%
	Modèle ONPATTRO	0,0%	0,0%	0,1%	0,2%	0,6%	7,0%	0,3%	91,8%
20 ans	Modèle AMVUTTRA	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	4,2%	NA	95,8%
	Modèle ONPATTRO	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,6%	0,3%	99,1%

*Pour cette comparaison, la répartition initiale du modèle ONPATTRO a été considérée dans le modèle AMVUTTRA

Source : dossier technique de l'industriel

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 64. Résultats de l'analyse principale (RDCR/QALY)

Interventions	Coûts totaux	QALYs	Diff coûts	Diff QALYs	RDCR Coût/QALY
BSC	257 174,49 €	4,041	-	-	-
ONPATTRO	3 875 601,05 €	8,089	3 618 426,56 € vs. BSC	4,048 vs. BSC	893 912 €/QALY vs. BSC

AMVUTTRA	4 533 893,68 €	8,598	658 292,64 € vs. ONPATTRO	0,508 vs. ONPATTRO	1 295 127 €/QALY vs. ONPATTRO
-----------------	----------------	-------	------------------------------	-----------------------	----------------------------------

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 65. Résultats de l'analyse principale (RDCR/AVG)

Interventions	Coûts totaux	AVs	Diff coûts	Diff AVs	RDCR Coût/AVG
BSC	257 174,49 €	8,737	-	-	-
ONPATTRO	3 875 601,05 €	12,453	3 618 426,56 € vs. BSC	3,716 vs. BSC	973 847 €/AVG vs. BSC
AMVUTTRA	4 533 893,68 €	12,516	658 292,64 € vs. ONPATTRO	0,063 vs. ONPATTRO	10 414 681 €/AVG vs. ONPATTRO

Source : dossier technique de l'industriel

4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation

Poste de coût	AMVUTTRA	ONPATTRO	BSC
COÛT TOTAL	4 533 893,68 €	3 875 601,05 €	257 174,49 €
Coût d'acquisition	██████████	██████████	█
Coût d'administration	940,37 €	120 614,55 €	-
Coût vitamine A	868,81 €	860,40 €	-
Coût de suivi	██████████	██████████	██████████
Coût des EI	197,20 €	0,00 €	-
Coût de fin de vie	3 091,88 €	3 149,35 €	██████████

Source : dossier technique de l'industriel

4.2.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

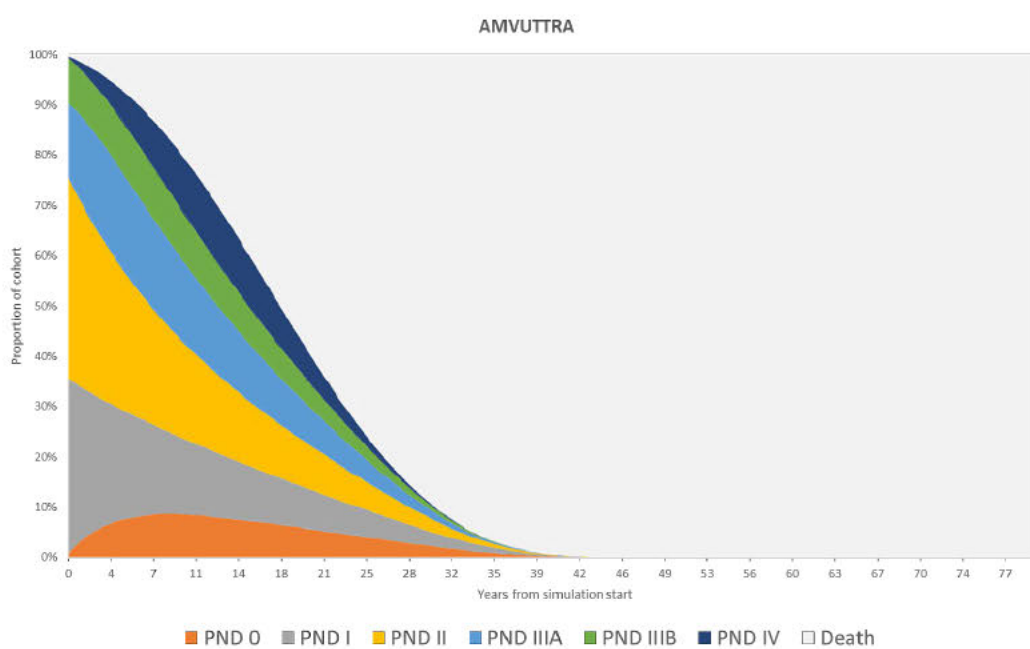
Tableau 66. Résultats actualisés de l'analyse principale en années de vie (AVs) et en QALYs

Résultats de santé	AMVUTTRA	ONPATTRO	BSC	Incrémental AMVUTTRA vs. ONPATTRO	Incrémental AMVUTTRA vs. BSC
AVs totales	12,516	12,453	8,737	0,063	3,779
PND 0	1,090	1,027	-	0,062	1,090
PND I	2,858	2,782	0,659	0,076	2,200
PND II	3,519	3,484	1,090	0,035	2,429
PND IIIA	2,429	2,452	1,136	-0,023	1,293

PND IIIB	1,391	1,425	1,055	-0,034	0,336
PND IV	1,229	1,282	4,797	-0,053	-3,568
QALYs totaux	8,598	8,089	4,041	0,508	4,556
PND 0	0,888	0,838	-	0,050	0,888
PND I	2,370	2,308	0,558	0,062	1,812
PND II	2,693	2,667	0,836	0,027	1,857
PND IIIA	1,591	1,607	0,744	-0,015	0,847
PND IIIB	0,703	0,721	0,533	-0,017	0,170
PND IV	0,351	0,366	1,370	-0,015	-1,019
EI	≈ 0	-0,002	-	0,002	≈ 0
Administration	-	-0,415	-	0,415	-

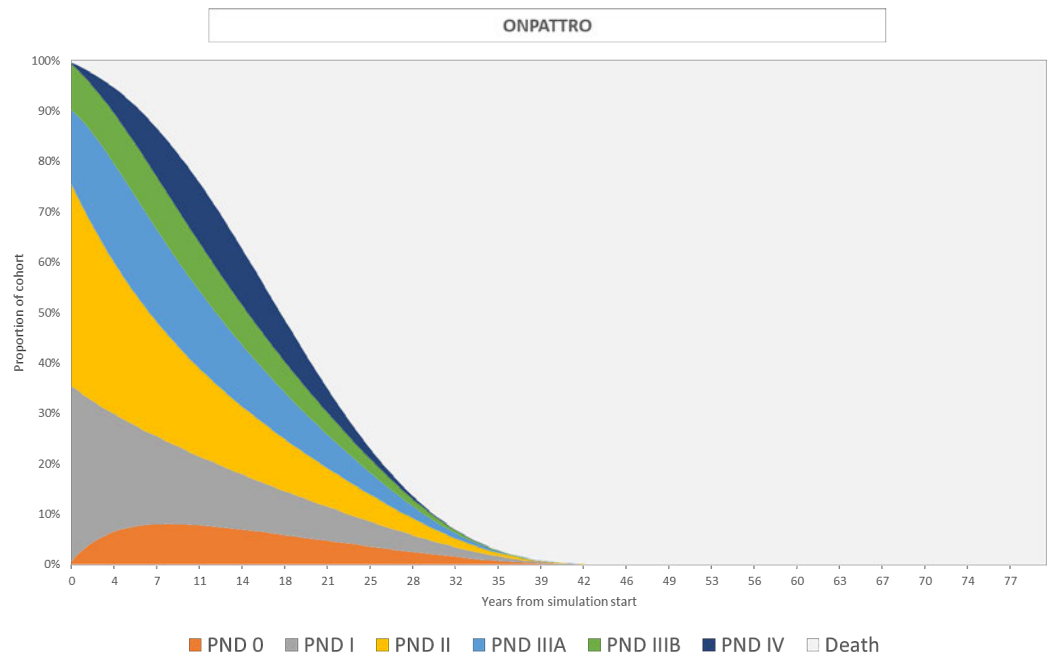
Source : dossier technique de l'industriel

Figure 4. Répartition de la cohorte de patients entre les états de santé et au cours du temps – AMVUTTRA



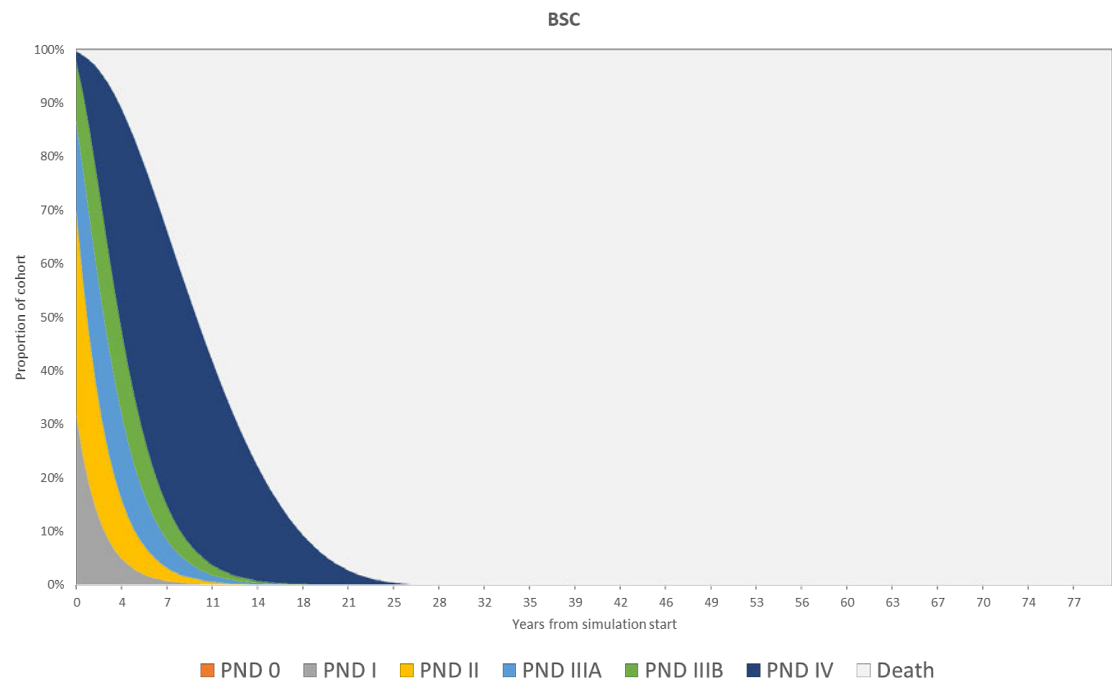
Source : dossier technique de l'industriel

Figure 5 : Répartition de la cohorte de patients entre les états de santé et au cours du temps – ONPATTRO



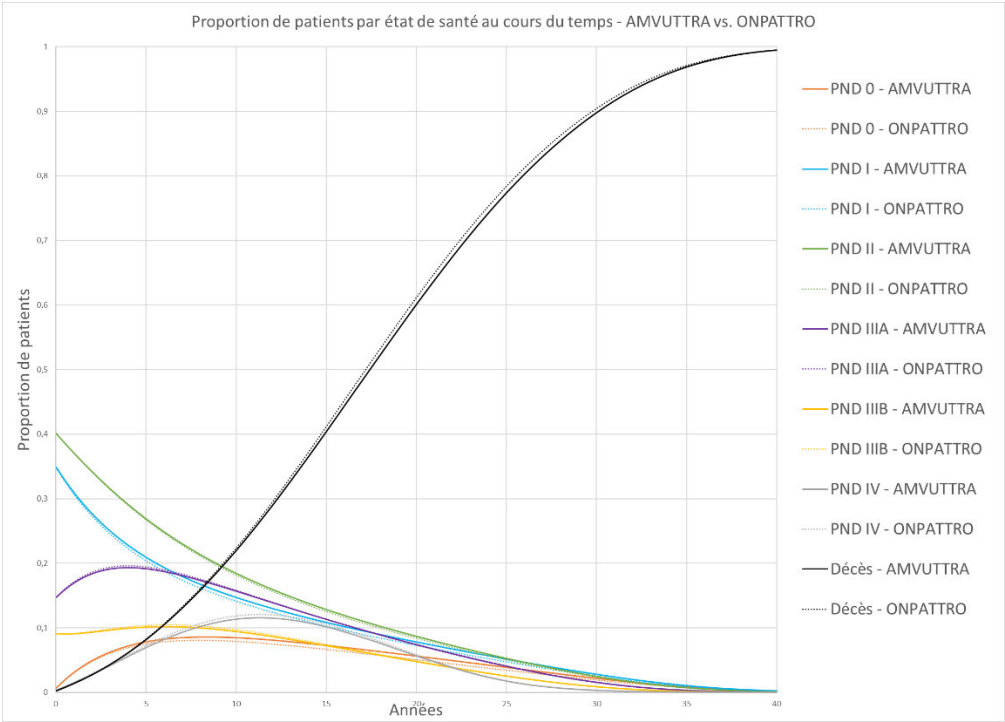
Source : dossier technique de l'industriel

Figure 6 : Répartition de la cohorte de patients entre les états de santé et au cours du temps – BSC



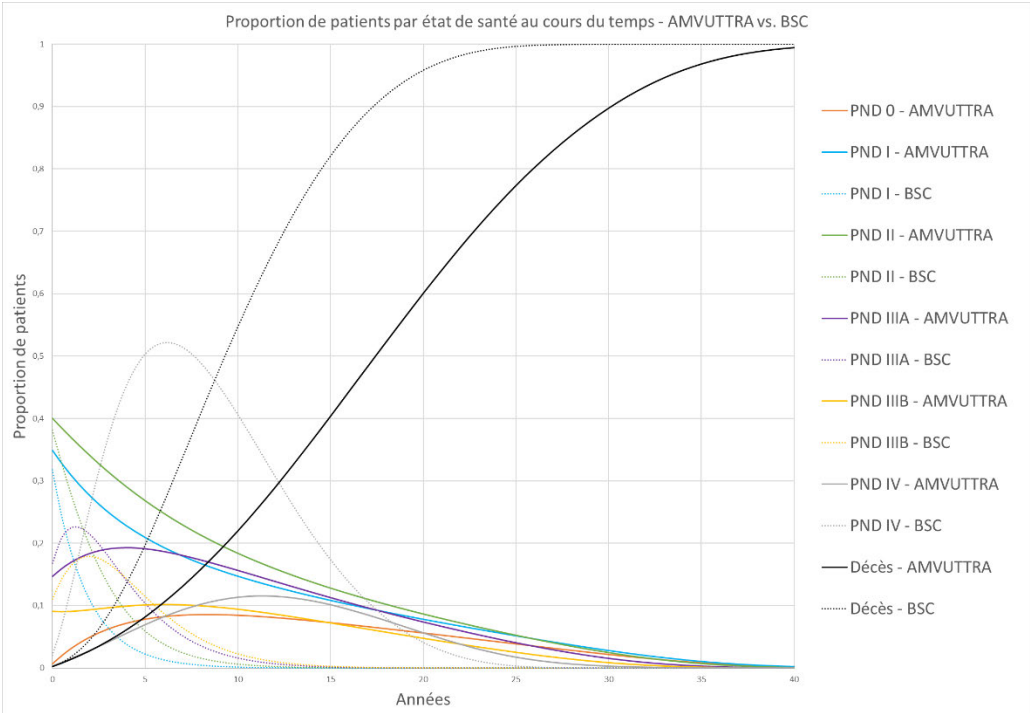
Source : dossier technique de l'industriel

Figure 7 : Proportion de patients par état de santé au cours du temps – AMVUTTRA vs. ONPATTRO



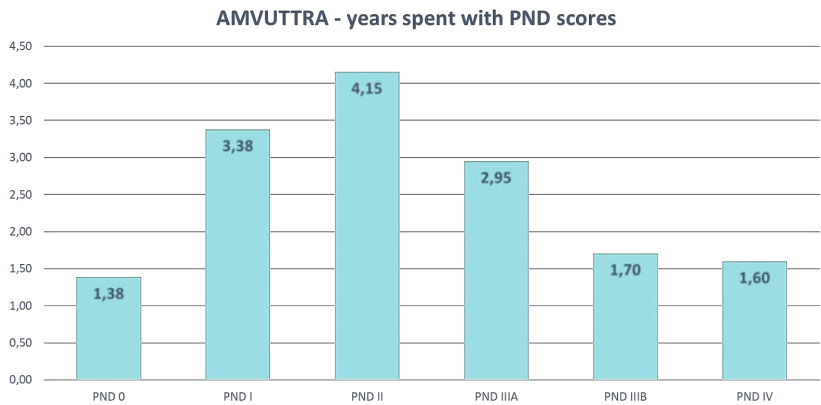
Source : dossier technique de l'industriel

Figure 8 : Proportion de patients par état de santé au cours du temps – AMVUTTRA vs. BSC



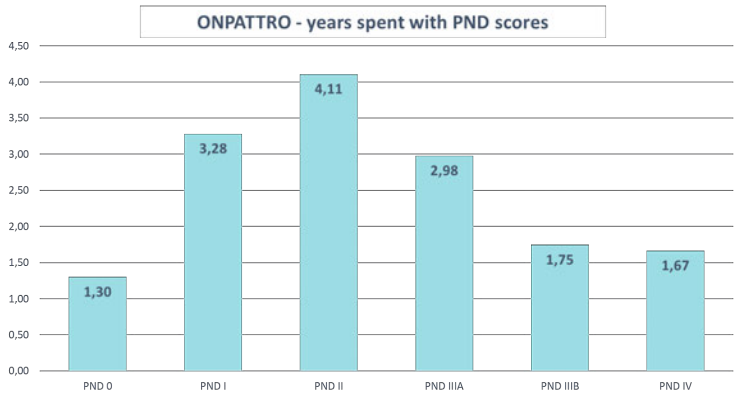
Source : dossier technique de l'industriel

Figure 9 : Temps passé par état de santé PND - AMVUTTRA (années de vie, non actualisées)



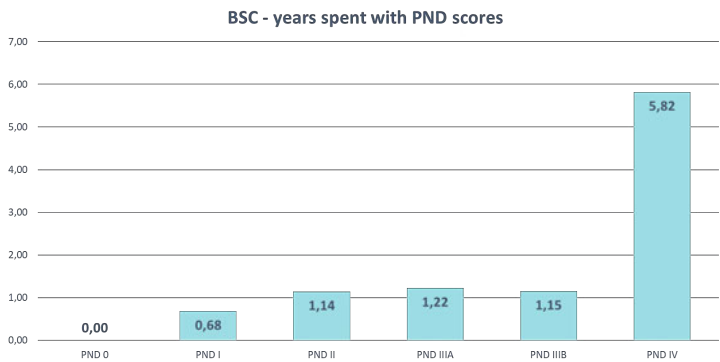
Source : dossier technique de l'industriel

Figure 10 : Temps passé par état de santé PND – ONPATTRO (années de vie, non actualisées)



Source : dossier technique de l'industriel

Figure 11 : Temps passé par état de santé PND – BSC (années de vie, non actualisées)



Source : dossier technique de l'industriel

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 hypothèses de modélisation

Tableau 67. Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (AMVUTTRA vs. ONPATTRO)

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	QALY incrémen- taux	Coûts incré- mentaux	RDCR	% va- riation du RDCR
ANALYSE PRINCIPALE :				0,508	658 293 €	1 295 127 €/QALY	-
Choix structurants							
1	Horizon temporel	20 ans	10 ans	0,319	438 673 €	1 374 846 €/QALY	+ 6,2%
2			15 ans	0,428	569 424 €	1 330 501 €/QALY	+ 2,7%
3			30 ans	0,594	743 797 €	1 251 926 €/QALY	- 3,3%
Population simulée							
4	Répartition initiale entre les scores PND	HELIOS-A	APOLLO	0,480	620 799 €	1 293 406 €/QALY	- 0,1%
5			100% PND I	0,547	719 762 €	1 316 309 €/QALY	+ 1,6%
6			100% PND II	0,531	678 640 €	1 278 276 €/QALY	- 1,3%
7			100% PND IIIA	0,464	592 692 €	1 278 411 €/QALY	- 1,3%
8			100% PND IIIB	0,324	426 214 €	1 314 511 €/QALY	+ 1,5%
Mortalité							
9	Mortalité	PDN0-I : mora- lité de la popu- lation générale PND II-IV : sur- mortalité, HR issus des es- sais cliniques	PND0-IIIB : mora- lité de la popu- lation générale PND IV : surmorta- lité, HR issu des essais cliniques	0,532	692 671 €	1 301 091 €/QALY	+ 0,5%
Simulation de l'efficacité							
10	RR ONPATTRO vs. AMVUTTRA	1,01	Equivalence d'effi- cacité (RR = 1)	0,423	627 334 €	1 483 607 €/QALY	+ 14,6%
11	Estimation des RR dans la NMA 1	Estimés à par- tir des données observées	Estimés avec im- putation des don- nées manquantes (méthode NRI)	0,836	783 707 €	937 519 €/QALY	- 27,6%

1 2	Effet des traitements dans le temps	Maintien de l'effet des traitements dans le temps	Atténuation de l'effet des traitements dans le temps	0,432	574 269 €	1 328 707 €/QALY	+ 2,6%
1 3	Durées des traitements de AMVUTTRA et ONPATTRO	Extrapolation ToT : Loi exponentielle	Loi Log-Normale	0,486	571 870 €	1 175 528 €/QALY	- 9,2%
1 4		Modélisées	Non modélisées*	0,576	750 264 €	1 301 685 €/QALY	+0,5%
1 5		Arrêt des traitements au stade PND IV	Pas d'arrêt des traitements au stade PND IV	0,532	679 052 €	1 276 094 €/QALY	- 1,5%

Simulation de la tolérance

1 6	Modélisation des EI	Appliqués à chaque cycle	Appliqués au 1er cycle uniquement	0,507	658 123 €	1 298 613 €/QALY	+ 0,3%
1 7	Sélection des EI	EIG liés aux traitements	EIG non liés aux traitements	0,523	645 363 €	1 235 050 €/QALY	- 4,6%
1 8	Durée des EI	14 jours	3 jours	0,507	658 293 €	1 298 606 €/QALY	+ 0,3%
1 9			30 jours	0,510	658 293 €	1 290 099 €/QALY	- 0,4%
2 0	EI	Avec EI modélisés	Sans EI modélisé	0,507	658 293 €	1 299 621 €/QALY	+ 0,4%

Variables d'utilité

2 1	Utilités par état de santé	Issue de données HELIOS A, APOLLO DB et PATISIRAN GLOBAL OLE EQ-5D Valorisée par Andrade et al.	Issue de données HELIOS A, APOLLO DB et PATISIRAN GLOBAL OLE EQ-5D, et valorisée par Van Hout et al.	0,504	658 293 €	1 305 437 €/QALY	+ 0,8%
2 2			HELIOS-A et Andrade et al.	0,511	658 293 €	1 288 208 €/QALY	- 0,5%
2 3			HELIOS-A et Van Hout et al.	0,512	658 293 €	1 285 765 €/QALY	- 0,7%
2 4			APOLLO DB et PATISIRAN GLOBAL OLE et Andrade et al.	0,507	658 293 €	1 298 396 €/QALY	+ 0,3%
2 5			APOLLO DB et PATISIRAN GLOBAL OLE et Van Hout et al.	0,502	658 293 €	1 311 544 €/QALY	+ 1,3%
2 6	Désutilités liées à l'administration	Incluses	Non incluses	0,093	658 293 €	7 052 849 €/QALY	+ 444,6%
2 7	Désutilités liées aux EI	Incluses	Non incluses	0,507	658 293 €	1 299 558 €/QALY	+ 0,3%

28	Désutilités des aidants	Non incluses	Incluses	0,522	658 293 €	1 260 969 €/QALY	- 2,6%
Variables de coût							
29	Nombre de flacon par administration de ONPATTRO	2,63	2,71	0,508	549 057 €	1 080 216 €/QALY	- 16,6%
30			2,43	0,508	931 382 €	1 832 404 €/QALY	+ 41,5%
31			2,76	0,508	480 785 €	945 897 €/QALY	- 27,0%
32	Administration de ONPATTRO	100%HDJ	50% HDJ / 50% hôpital	0,508	697 904 €	1 373 058 €/QALY	+ 6,0%

* Seuls les arrêts liés à la progression dans l'état PND IV ou au décès sont modélisés dans cette analyse

Source : dossier technique de l'industriel

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Tableau 68. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Paramètres	Valeur de référence	Valeur de la variable		RDCR associé (€/QALY) vs. ONPATTRO		Variation (%) du RDCR vs. analyse principale	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Variation associée à la borne basse	Variation associée à la borne haute
ANALYSE PRINCIPALE : RDCR = 1 295 127 €/QALY							
Paramètres de modélisation							
Taux d'actualisation	2,5%	0,0%	4,5%	1 278 296 €	1 307 861 €	-1,3%	1,0%
Population simulée							
Age moyen (ans)	57,90	57,25	60,40	1 294 541 €	1 298 205 €	-0,05%	0,2%
Proportion d'hommes	64,6%	51,6%	76,6%	1 296 624 €	1 293 911 €	0,1%	-0,1%
Distribution initiale - PND I	36,0%	28,9%	43,0%	1 292 596 €	1 297 616 €	-0,2%	0,2%
Distribution initiale - PND II	40,9%	32,8%	48,9%	1 297 524 €	1 292 758 €	0,2%	-0,2%
Distribution initiale - PND IIIA	14,0%	11,3%	16,8%	1 295 613 €	1 294 638 €	0,04%	-0,04%
Distribution initiale - PND IIIB	9,1%	7,4%	10,9%	1 294 885 €	1 295 373 €	-0,02%	0,02%
Paramètres efficacité et tolérance							
Mortalité - HR PND I vs. Gen. Pop	1,00	1,00	1,20	1 295 127 €	1 292 454 €	0%	-0,2%
Mortalité - HR PND II vs PND I	1,57	0,46	5,34	1 293 876 €	1 293 016 €	-0,1%	-0,2%

Mortalité - HR PND IIIA vs PND I	2,82	0,88	9,07	1 297 570 €	1 275 330 €	0,2%	-1,5%
Mortalité - HR PND IIIB vs PND I	3,08	0,95	10,03	1 295 553 €	1 285 224 €	0,03%	-0,8%
Mortalité - HR PND IV vs. PND I	13,26	3,57	49,20	1 319 322 €	1 274 978 €	1,9%	-1,6%
AMVUTTRA transitions PND - Amélioration	11,3%	9,1%	13,5%	1 294 528 €	1 296 814 €	-0,05%	0,1%
AMVUTTRA transitions PND - Stabilité	71,3%	57,3%	85,3%	1 300 265 €	1 287 885 €	0,4%	-0,6%
AMVUTTRA transitions PND – Détérioration	17,4%	14,0%	20,8%	1 295 628 €	1 297 176 €	0,04%	0,2%
RR réponse PND vs AMVUTTRA ONPATTRO	1,01	0,72	1,20	Dominé strictement	NA (vs. BSC)	Dominé strictement	NA
RR réponse PND AMVUTTRA vs BSC	1,85	1,25	2,54	1 293 011 €	1 296 233 €	-0,2%	0,1%
Intercept AMVUTTRA ToT	6,58	5,44	7,71	Dominé de façon étendue	1 211 157 €	Dominé de façon étendue	-6,48%
Intercept ONPATTRO ToT	6,57	4,61	8,53	1 045 164 €	2 173 080 €	-19,30%	67,79%
AMVUTTRA – Incidence EI par cycle – Infection des voies urinaires	0,003	0,002	0,003	1 295 039 €	1 295 215 €	-0,01%	0,01%
ONPATTRO - Incidence EI par cycle – Phlébite au point d'injection	0,008	0,006	0,010	1 295 301 €	1 294 953 €	0,01%	-0,01%
ONPATTRO - Incidence EI par cycle – Réactions liées à la perfusions	0,024	0,020	0,029	1 295 657 €	1 294 597 €	0,04%	-0,04%

ONPATTRO - Incidence EI par cycle – Cellulite au point d'injection	0,008	0,006	0,010	1 295 301 €	1 294 953 €	0,01%	-0,01%
Durée des EI (jours)	14,0	11,3	16,7	1 295 993 €	1 294 262 €	0,07%	-0,07%
Scores d'utilité							
Utilité par score PND - PND 0	0,842	0,711	0,973	1 310 458 €	1 294 739 €	1,2%	-0,03%
Utilité par score PND - PND I	0,848	0,820	0,875	1 297 044 €	1 294 760 €	0,1%	-0,03%
Utilité par score PND - PND II	0,767	0,742	0,791	1 297 016 €	1 293 243 €	0,1%	-0,1%
Utilité par score PND - PND IIIA	0,655	0,626	0,684	1 293 422 €	1 296 836 €	-0,1%	0,1%
Utilité par score PND - PND IIIB	0,506	0,474	0,538	1 292 360 €	1 297 905 €	-0,2%	0,2%
Utilité par score PND - PND IV	0,286	0,229	0,342	1 287 538 €	1 302 805 €	-0,6%	0,6%
Désutilité associée à l'administration IV - ONPATTRO	-0,039	-0,047	-0,031	1 116 481 €	1 541 833 €	-13,8%	19,0%
Désutilité liée aux EI – Phlébite au point d'injection	-0,027	-0,039	-0,014	1 294 702 €	1 295 552 €	-0,03%	0,03%
Désutilité liée aux EI – Réactions liées à la perfusion	-0,027	-0,029	-0,025	1 294 928 €	1 295 326 €	-0,02%	0,02%
Désutilité liée aux EI – Cellulite au point d'injection	-0,027	-0,039	-0,014	1 294 702 €	1 295 552 €	-0,03%	0,03%

Désutilité liée aux EI – Infections des voies urinaires	-0,005	-0,028	0,017	1 295 389 €	1 294 865 €	0,02%	-0,02%
Paramètres de coûts							
Proportion administration SC à domicile (AMVUTTRA)*	100%	80%	100%	1 321 650 €	1 295 127 €	2,05%	-
Coût par administration IV (ONPATTRO)	650,11	522,69	777,53	1 341 637 €	1 248 616 €	3,6%	-3,6%
Proportion administration IV à domicile (ONPATTRO)	0%	0%	20%	-	1 326 299 €	-	2,41%
Nombre de flacons par administration IV (ONPATTRO)	2,63	2,43	2,71	1 832 404 €	945 897 €	41,48%	-28,0%
Coût par administration SC en HDJ	650,11	522,69	777,53	1 294 878 €	1 295 376 €	-0,02%	0,02%
Coût par administration SC à domicile	7,00	5,63	8,37	1 295 013 €	1 295 240 €	-0,01%	0,01%
Coût de la vitamine A par cycle (€)	40,33	32,43	48,23	1 295 124 €	1 295 130 €	≈ 0%	≈ 0%
Coût de suivi par cycle (€) - PND I	2 228,51	1 791,72	2 665,30	1 294 996 €	1 295 257 €	-0,01%	0,01%
Coût de suivi par cycle (€) - PND II	2 614,15	2 101,78	3 126,53	1 295 056 €	1 295 198 €	-0,01%	0,01%
Coût de suivi par cycle (€) - PND IIIA	5 222,68	4 199,03	6 246,32	1 295 220 €	1 295 034 €	0,01%	-0,01%
Coût de suivi par cycle (€) - PND IIIB	16 843,72	13 542,35	20 145,09	1 295 567 €	1 294 687 €	0,03%	-0,03%

Coût de suivi par cycle (€) - PND IV	19 432,45	15 623,69	23 241,21	1 295 928 €	1 294 326 €	0,1%	-0,1%
Coût unique (équipement) (€) - PND II	1 302,37	1 047,11	1 557,64	1 295 130 €	1 295 123 €	0,000%	0,000%
Coût unique (équipement) (€) - PND IIIA	3 625,20	2 914,66	4 335,74	1 295 149 €	1 295 105 €	0,002%	-0,002%
Coût unique (équipement) (€) - PND IIIB	4 673,88	3 757,80	5 589,96	1 295 156 €	1 295 098 €	0,002%	-0,002%
Coût unique (équipement) (€) - PND IV	5 989,49	4 815,55	7 163,42	1 295 154 €	1 295 100 €	0,002%	-0,002%
Coût unitaire des EI (€) – Infection des voies urinaires	3 341,21	2 686,33	3 996,09	1 295 051 €	1 295 203 €	-0,01%	0,01%
Coût de fin de vie (€)	6 994,88	5 623,89	8 365,88	1 295 149 €	1 295 105 €	0,002%	-0,002%

*A partir de la deuxième administration (1ère adm 100% à l'hôpital)

Source : dossier technique de l'industriel

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

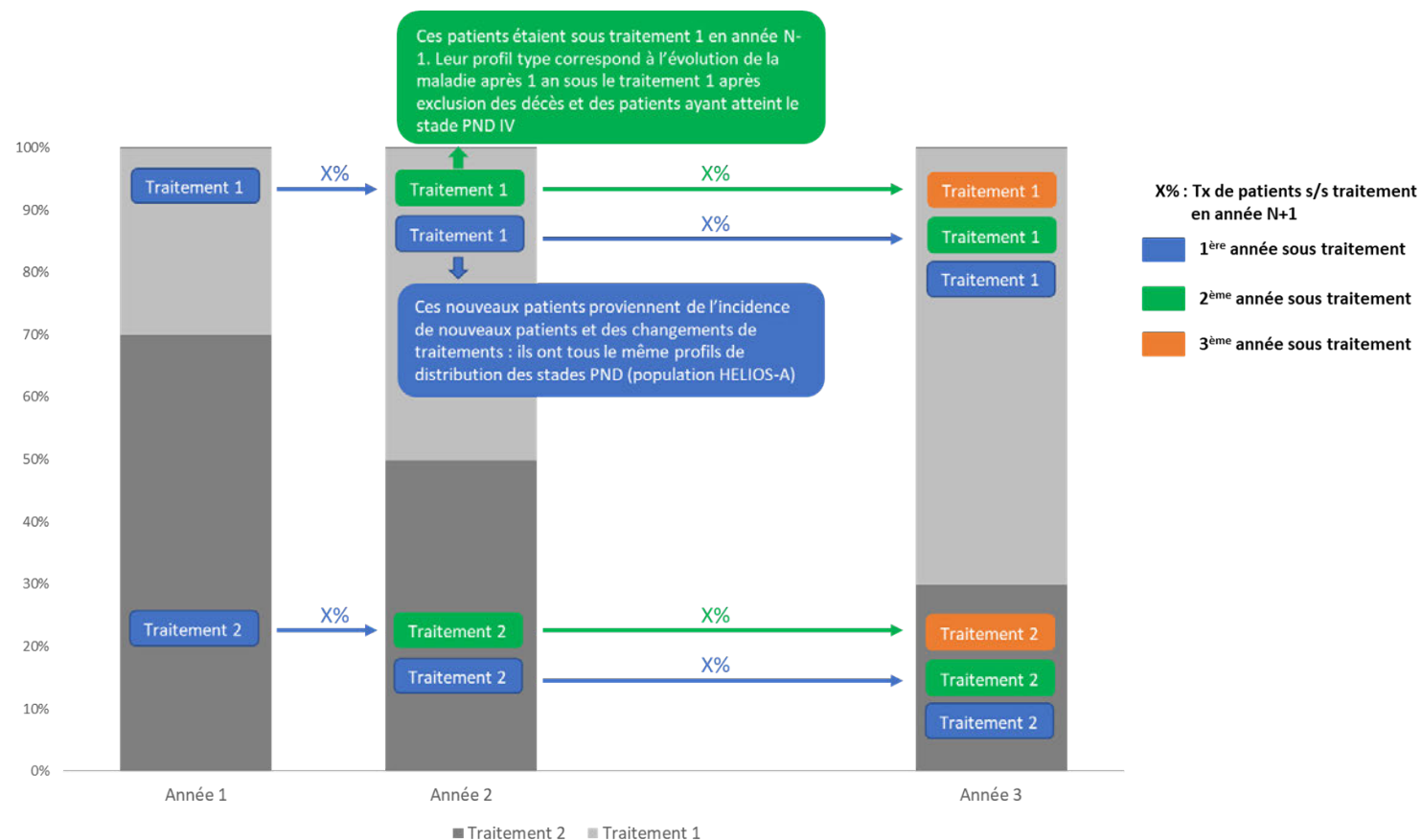
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

5.1.1. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Figure 12. Flux de patients dans le modèle d'impact budgétaire d'AMVUTTRA



Source : dossier technique de l'industriel

Mesure et valorisation des coûts

Tableau 69. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire / par cycle de 6 mois / annuel	Sources
Coûts d'acquisition traitements			
AMVUTTRA	25 mg SC une fois tous les 3 mois	- Par adm : [REDACTED] - Par cycle de 6 mois: [REDACTED] - Annuel : [REDACTED]	Volume : HELIOS-A Valorisation : Alnylam
ONPATTRO	0,3 mg/kg IV une fois toutes les 3 semaines 2,63 flacons par injection	- Par adm : 19 356,04 € - Par cycle de 6 mois: 168 328,40 € - Annuel : 336 656,79 €	Volume : RCP Nombre moyen de flacon directement observé dans l'étude HELIOS-A Valorisation : PPTTC (Bdm.it)
Coûts d'administration des traitements			
AMVUTTRA	1ère adm : adm SC en HDJ 2e adm et suivantes : adm SC par un IDE à domicile	- Par adm : 1ère : 470,51 € - Suivantes : 7,00 € - Par cycle de 6 mois : 1er : 477,51 € - Suivants : 14,00 € - Annuel : - A1 : 491,51 € - A2 + : 28,00 €	Volume : projet de RCP Valorisation : HDJ : Tarifs 2022 avec honoraires privés ENCC 2019 (GHM 28Z17Z), et PMSI 2021 (nombre de séjours public/privé), transports (Cour des comptes), IPC Services pour actualiser les honoraires IDE : NGAP 2017
ONPATTRO	Adm IV en HDJ	- Par adm : 470,51 € - Par cycle de 6 mois : 4 091,75 € - Annuel : 8 183,50 €	Volume : RCP – Cohérence avec les études cliniques et le nombre de flacons modélisé Valorisation : Tarifs 2022 avec honoraires privés ENCC 2019 (GHM 28Z17Z), et PMSI 2021 (nombre de séjours public/privé), transports (Cour des comptes), IPC Services pour actualiser les honoraires
Coût de supplémentation en vitamine A			
Vitamine A	2 600 UI par jour	- Par adm : 0,18 € - Par cycle de 6 mois : 40,33 €	Volume : RCP Valorisation : prix libre*

		— Annuel : 80,66 €	
Coûts des EI des traitements			
AMVUTTRA	— EI graves liés au traitement chez $\geq 2\%$ des patients dans l'un des bras de traitements — Probabilités par cycle calculées à partir des fréquences observées dans les études cliniques	— Coût annuel sous traitement : 17,10 €	Fréquence : HELIOS-A Valorisation : Tarifs 2022 avec honoraires privés ENCC, et PMSI 2021 (nombre de séjours public/privé), transports (Cour des comptes), IPC Services pour actualiser les honoraires
ONPATTRO	— Appliqués à chaque cycle sous traitement	— Coût annuel sous traitement : - € (coût des EI liés à la perfusion inclus dans le coût de l'administration)	Fréquence : HELIOS-A Valorisation : NA
Coûts de suivi liés à la maladie			
Coûts de suivi	— Coûts de suivi par stade, appliqués à chaque cycle, par stade	Coûts par cycle de 6 mois : — PND 0 : - € — PND I : 1 811,37 € — PNDI II : 2 331,03 € — PND IIIA : 4 657,30 € — PND IIIB : 16 289,27 € — PND IV : 17 543,71 €	Fréquence : Panel Delphi Valorisation : Bdm.it (PPTTC, LPP), tarifs 2022, ENCC 2019 et PMSI 2021 (hospitalisation MCO, SSR), TNB (analyses biologiques), CCAM (actes techniques), Activités et honoraires des professionnels APE (consultations), autres (ressources non remboursables)
Coûts uniques (« de détérioration »)	— Coûts uniques par stade appliqués au moment de la progression du patient dans le stade considéré	Coûts uniques : — PND 0 : - € — PND I : - € — PND II : 4,42 € — PND IIIA : 381,39 € — PND IIIB : 1 133,07 € — PND IV : 3 482,54 €	Fréquence : Panel Delphi Valorisation : Bdm.it (LPP)
Coûts de transports			
Transports sanitaires	— Coûts appliqués directement aux postes de coûts d'intérêt (hospitalisations pour administration, pour EI, pour suivi de la maladie, pour soins palliatifs)	— Coût d'un transport aller-retour : 115,75 €	Fréquence et valorisation : Cour des Comptes 2019 Valorisation : Cour des Comptes 2019

	— Non spécifique à l'indication en l'absence de données		
Coûts de fin de vie			
Soins palliatifs	— Soins palliatifs en MCI — Appliqués à l'ensemble des patients qui décèdent	— Coût unique : 6 019,31 €	Fréquence : hypothèse (100% MCO) Valorisation : Tarifs 2022 et ENC 2019 (GHM 23Z02Z et 23Z02T) et PMSI 2021, IPC Services, transport aller (Cour des Comptes)

Source : dossier technique de l'industriel

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 70. Coûts décomposés par poste de coûts et par traitement des deux scénarios de l'AIB

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Scénario « sans AMVUTTRA »						
ONPATTRO						
Acquisition*						€
Administration	3 306 135 €	3 731 677 €	4 279 971 €	4 672 780 €	5 098 322 €	21 088 884 €
Suivi de la maladie	3 275 253 €	3 910 876 €	4 555 877 €	5 070 023 €	5 610 581 €	22 422 609 €
EI	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Fin de vie	25 865 €	30 890 €	35 878 €	39 682 €	43 625 €	175 941 €
TOTAL						
BSC seuls						
Acquisition						
Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Suivi de la maladie						
EI	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Fin de vie	3 781 €	3 403 €	3 024 €	3 024 €	3 024 €	16 257 €
TOTAL						
Scénario « avec AMVUTTRA »						

AMVUTTRA						
Acquisition*						€
Administration	171 537 €	50 111 €	56 338 €	49 824 €	57 403 €	385 214 €
Suivi de la ma- ladie	2 827 371 €	3 602 626 €	4 298 627 €	4 793 015 €	5 305 807 €	20 827 447 €
EI	5 968 €	7 250 €	8 533 €	9 354 €	10 226 €	41 331 €
Fin de vie	22 309 €	28 470 €	33 924 €	37 660 €	41 465 €	163 830 €
TOTAL						286 €
ONPATTRO						
Acquisition*						€
Administration	450 093 €	261 872 €	196 404 €	196 404 €	204 588 €	1 309 360 €
Suivi de la ma- ladie	445 888 €	285 214 €	213 774 €	214 228 €	225 952 €	1 385 056 €
EI	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Fin de vie	3 521 €	2 170 €	1 649 €	1 670 €	1 753 €	10 763 €
TOTAL						€
BSC seuls						
Acquisition						
Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Suivi de la ma- ladie						
EI	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Fin de vie	3 781 €	3 403 €	3 024 €	3 024 €	3 024 €	16 257 €
TOTAL						

Tableau 71. Coûts totaux par poste de coûts associés à chaque scénario de l'AIB

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Scénario « sans AMVUTTRA »						
Acquisition*						€
Administration	3 306 135 €	3 731 677 €	4 279 971 €	4 672 780 €	5 098 322 €	21 088 884 €
Suivi de la ma- ladie	3 747 077 €	4 526 922 €	5 105 600 €	5 600 606 €	6 141 163 €	25 121 368 €
EI	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €

Fin de vie	29 646 €	34 293 €	38 902 €	42 707 €	46 649 €	192 197 €
TOTAL						€
Scénario « avec AMVUTTRA »						
Acquisition*						
Administration	621 629 €	311 983 €	252 742 €	246 228 €	261 991 €	1 694 574 €
Suivi de la maladie	3 745 084 €	4 503 886 €	5 062 124 €	5 537 825 €	6 062 342 €	24 911 262 €
EI	5 968 €	7 250 €	8 533 €	9 354 €	10 226 €	41 331 €
Fin de vie	29 611 €	34 043 €	38 598 €	42 355 €	46 242 €	190 849 €
TOTAL						

*Inclut le coût de supplémentation en vitamine A

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

Tableau 72. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

#	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	Impact budgétaire	Variation (%)
Impact budgétaire en analyse de référence = 147 794 613 €					
Choix structurants					
1	Horizon temporel	5 ans	3 ans		- 47,3%
Population simulée					
2	Répartition initiale entre scores PND	HELIOS-A	APOLLO		0,01%
3			100% PND I		0,04%
4			100% PND II		- 0,1%
5			100% PND IIIA		- 0,3%
6			100% PND IIIB		0,1%
Mortalité					
7	Mortalité	PDN0-I : mortalité de la population générale PND II-IV : surmortalité, HR issus des essais cliniques	PDN0-IIIB : mortalité de la population générale PND IV : surmortalité, HR issus des essais cliniques		- 0,01%
Simulation de l'efficacité					
8	RR ONPATTRO vs. AMVUTTRA	1,01	Equivalence d'efficacité		0,1%

9	Estimation des RR dans la NMA 1	Estimés à partir des données observées	Estimés avec imputation des données manquantes (méthode NRI)		-0,5%
10	Arrêt des traitements	Arrêt des traitements au stade PND IV	Pas d'arrêt des traitements au stade PND IV		0,5%
Simulation de la tolérance					
11	Modélisation des EI	Appliqués à chaque cycle	Appliqués au 1er cycle uniquement		- 0,03%
12	Sélection des EI	EIG liés aux traitements	EIG non liés aux traitements		- 1,6%
13	Inclusion des EI	Avec EI modélisés	Sans EI modélisé		- 0,03%
Variables de coût					
14	Nombre de flacons par administration de ONPATTRO	2,63	2,71		- 16,7%
15			2,43		+ 41,9%
16			2,76		- 27,2%
17	Administration de ONPATTRO	100%HDJ	50% HDJ / 50% hôpital		3,7%

Source : dossier technique de l'industriel

Tableau 73. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Impact budgétaire		Variation de l'impact budgétaire (%)	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Impact budgétaire en analyse de référence = ██████████							
Population simulée							
Age à l'entrée (ans)	57,90	46,32	69,48	████████	████████	-0,01%	0,03%
Paramètres efficacité							
RR AMVUTTRA vs ONPATTRO	1,01	0,72	1,20	████████	████████	3,60%	-2,16%
Mortalité							
Probabilité décès par cycle de 6 mois - PND 0	0,31%	0,25%	0,37%	████████	████████	≈ 0%	≈ 0%

Probabilité décès par cycle de 6 mois - PND I	0,31%	0,25%	0,37%	■ ■	■ ■	≈ 0%	≈ 0%
Probabilité décès par cycle de 6 mois - PND II	0,49%	0,39%	0,58%	■ ■	■ €	-0,001%	0,001%
Probabilité décès par cycle de 6 mois - PND IIIA	0,87%	0,70%	1,05%	■ ■	■ ■	-0,002%	0,002%
Probabilité décès par cycle de 6 mois - PND IIIB	0,95%	0,76%	1,14%	■ ■	■ ■	-0,001%	0,001%
Probabilité décès par cycle de 6 mois - PND IV	4,03%	3,23%	4,84%	■ ■	■ ■	≈ 0%	≈ 0%
Variables de coûts							
Coût adm année 1 - AMVUTTRA	491,51 €	393,21 €	589,81 €	■ ■	■ ■	-0,05%	0,05%
Coût adm année 2+ - AMVUTTRA	28,00 €	22,40 €	33,60 €	■ ■	■ ■	-0,01%	0,01%
Coût adm par cycle - ONPATTRO	8 183,50 €	6 546,80 €	9820,20 €	■ ■	■ ■	0,72%	-0,72%
Proportion administration IV à domicile (ONPATTRO)	0%	-	20%	■ ■	■ ■	-	1,47%
Nombre de flacons par administration IV (ONPATTRO)	2,63	2,43	2,76	■ ■	■ ■	41,87%	-27,21%
Coût de la vitamine A par cycle (€)	80,66	64,53	96,79	■ ■	■ ■	-	-
Coût EI annuel - AMVUTTRA	17,10 €	13,68 €	20,52 €	■ ■	■ ■	-0,01%	0,01%
Coûts suivi uniques - PND II	4,42 €	3,54 €	5,30 €	■ ■	■ ■	≈ 0%	≈ 0%
Coûts suivi uniques - PND IIIA	381,39 €	305,11 €	457,67 €	■ ■	■ ■	≈ 0%	≈ 0%
Coûts suivi uniques - PND IIIB	1 133,07 €	906,46 €	1 359,68 €	■ ■	■ ■	0,001%	-0,001%
Coûts suivi uniques - PND IV	3 482,54 €	2786,03 €	4 179,05 €	■ ■	■ ■	0,002%	-0,002%

Coûts suivi par cycle de 6 mois - PND I	1 811,37 €	1449,10 €	2 173,64 €			-0,005%	0,005%
Coûts suivi par cycle de 6 mois - PND II	2 331,03 €	1864,82 €	2 797,24 €			-0,002%	0,002%
Coûts suivi par cycle de 6 mois - PND IIIA	4 657,30 €	3725,84 €	5 588,76 €			0,01%	-0,01%
Coûts suivi par cycle de 6 mois - PND IIIB	16 289,27 €	13 031,42 €	19 547,12 €			0,02%	-0,02%
Coûts suivi par cycle de 6 mois - PND IV	17 543,71 €	14 034,97 €	21 052,45 €			0,01%	-0,01%
Coûts de fin de vie	6 019,31 €	4 815,45 €	7 223,17 €			≈ 0%	≈ 0%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	105
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	106

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 14/10/2022 et version actualisée post échange technique du 10/03/2023) ;
- Rapports techniques de l'analyse de l'efficience et d'impact budgétaire (version du 14/10/2022 et version actualisée post échange technique du 10/03/2023) ;
- Versions électroniques de l'analyse de l'efficience et d'impact budgétaire (version du 14/10/2022 et version actualisée post échange technique du 10/03/2023) ;

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques.

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.

Analyse d'efficience

DONNEES DE VIE REELLE

1. Pourriez-vous mobiliser des données issues de l'accès dérogatoire, du registre ConTTRibute ou toute autre source de données de vie réelle afin d'étayer certains choix méthodologiques concernant notamment :
 - l'utilisation du produit évalué ainsi que les comparateurs en pratique clinique courante (taux d'utilisation, posologie, observance etc ...) ;
 - la description des caractéristiques cliniques de la population atteinte d'amylose héréditaire à transthyrétine ;
 - la documentation de la validité externe.

Une présentation détaillée des données disponibles les plus récentes est attendue dans le rapport technique.

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Perspective

2. Dans la mesure où les conséquences cliniques et économiques pour l'ensemble des personnes ou institutions impliquées dans la production de la prise en charge globale du patient (sphère domestique, sphère sanitaire et sphère médico-sociale) ne semblent pas être intégrées dans l'analyse, il est attendu une requalification de la perspective retenue. Le cas échéant, une explication robuste est attendue concernant le choix de retenir une perspective collective.

Comparateurs

3. Pour rappel dans le cas de comparateurs spécifiques à une sous-population, et lorsque les données cliniques le permettent, le guide méthodologique recommande que les résultats soient estimés par sous-population en analyse de référence. Ainsi, pourriez-vous justifier davantage l'exclusion du tafamidis en analyse de référence au regard de son indication chez les patients au stade 1 et des parts de marché du produit spécifique à cette indication ? De plus, pouvez-vous documenter l'utilisation de tafamidis en pratique courante dans la population éligible à vutrisiran (% de patients traités au stade 2) ?
4. Pourriez-vous décrire les traitements composants le bras placebo de l'essai clinique APOLLO utilisé comme comparateur dans le modèle économique et comparer la distribution de ces traitements à la pratique courante française ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

5. Il est attendu une discussion plus approfondie concernant la transposabilité de la population de l'essai HELIOS-A avec la population qui sera traitée en pratique clinique courante. Ainsi, pourriez-vous :

- présenter les caractéristiques des 20 patients français inclus dans l'essai HELIOS-A ;
- mobiliser des données de vie réelle documentant de manière plus détaillée les caractéristiques de la population simulée notamment en termes de critères neuropathiques, cardiaques, de poids, de vitesse de marche ou tout autre critère clinique pertinent ?

Choix et structure du modèle

6. Le score PND retenu pour modéliser la progression de la maladie dans le temps n'était pas un critère de jugement clinique évalué dans les essais pivots et n'a ainsi pas fait l'objet d'un contrôle du risque alpha. Pourriez-vous discuter de la pertinence clinique de ce critère pour modéliser les états de santé du modèle et capter les conséquences de la polyneuropathie par rapport aux critères des essais cliniques (score mNIS+7, score R-ODS, vitesse de marche etc.) ?
7. Pourriez-vous discuter plus en détails de la pertinence de modéliser les états de santé par score PND et non score FAP alors que :
 - des analyses en sous-groupes étaient prévues au protocole par stade FAP,
 - les scores FAP auraient permis une modélisation en 4 états de santé et non en 7 états de santé permettant d'augmenter les effectifs nécessaires afin de renseigner les transitions entre les états de santé ;
 - l'évaluation économique d'inotersen déposée auprès de la HAS et du NICE reposait sur un modèle à 4 états de santé selon le stade FAP, de même que les modèles déposés auprès de l'ICER (US) concernant l'évaluation du patisiran et d'inotersen ?
8. Pouvez-vous tester en analyses de sensibilité en scénario la répartition des patients à l'entrée dans le modèle basée sur une cohorte fictive de patients distribuée dans les états PND I à PND IIIB selon :
 - la répartition observée à l'inclusion dans l'essai APOLLO ;
 - des scénarios modélisant 100% des patients débutant dans chacun des états ?

Intégration des données cliniques

9. Il est attendu une documentation plus complète concernant la méthodologie des comparaisons indirectes.
Concernant la méthodologie de la méta-analyse en réseau 1 (NMA 1) il est attendu :
 - a. Une présentation et une discussion plus complète sur l'hétérogénéité des caractéristiques des populations comparées concernant notamment les critères d'invalidité neuropathique, de déficience neurologique et d'insuffisance cardiaque, susceptibles d'impacter la portée des résultats. Ainsi, pourriez-vous présenter et discuter davantage des différences entre les patients inclus dans l'essai APOLLO et les patients de l'essai HELIOS-A en dehors des caractéristiques déjà présentées ?
 - b. La présentation de la méthodologie de sélection des variables intégrées et une discussion vis-à-vis de la pertinence clinique en termes d'effet modificateur de traitement.
 - c. La vérification de l'hypothèse des risques proportionnels justifiant la méthode retenue pour modéliser l'effet traitement. Pour rappel il est attendu une méthode homogène entre les études.
 - d. Concernant l'estimation de l'effet traitement :
 - Pourriez-vous nous confirmer que les RR intégrés dans l'analyse de référence sont bien les RR estimés à partir de la méta-analyse et non ceux estimés à partir des essais

cliniques ? Pour rappel, il est attendu que les RR estimés à partir de la comparaison indirecte soient intégrés en analyse de référence.

- Il semblerait que l'effet traitement soit calculé versus placebo. Pourriez-vous expliciter la méthodologie suivie pour l'estimation des risques relatifs versus placebo au travers de la comparaison externe et justifier l'application de l'effet traitement versus placebo et non versus patisiran ?
- Pourriez-vous nous confirmer que les RR intégrés dans l'analyse de référence sont les RR estimés en excluant les patients pour lesquels les données concernant le score PND à l'inclusion ou à 18 mois étaient manquantes ? Si oui, pouvez-vous justifier le fait de ne pas avoir utilisé les RR utilisant la méthode d'imputation des données manquantes décrite dans le rapport en analyse de référence ?
- Pourriez-vous présenter de manière plus détaillée et justifier la méthode retenue d'imputation des données manquantes ?

Selon les réponses aux questions précédentes, des analyses de sensibilité en scénario sont attendues afin d'explorer l'incertitude liée aux choix méthodologiques retenus en analyse de référence pour la modélisation de l'effet traitement.

Probabilités de transition

Estimation de l'efficacité :

10. Pourriez-vous présenter, sous forme de tableaux, les effectifs ayant permis d'estimer les probabilité de transitions entre les 7 états du modèle par traitement et par étude ?
11. Pourriez-vous justifier l'hypothèse des probabilités de transition basées sur le score PND indépendantes du temps passé dans l'état de santé, dans la mesure où la maladie repose sur l'accumulation de dépôt d'amylose pouvant conduire à la défaillance de différents organes ? Au regard de votre réponse, pourriez-vous discuter et justifier de ne pas avoir retenu un modèle plus flexible permettant d'inclure le temps comme variable pouvant influencer les probabilités de transition ?
12. Pourriez-vous discuter de la plausibilité clinique et fournir des données cliniques permettant d'étayer l'hypothèse que la probabilité pour un patient donné de voir son score PND s'améliorer/rester stable/se dégrader, soit la même pour tous les états de santé des scores PND I au score PND IIIB, compte tenu du mécanisme d'action des traitements ?

Estimation de la mortalité :

13. En l'absence de données issues de la littérature, des données individuelles poolées issues de plusieurs études cliniques ont été utilisées afin d'estimer le surrisque de décès par état de santé définis au travers des scores PND (HELIOS-A, phase 2 de OLE, APOLLO DB, PATISIRAN GLOBAL OLE). Pourriez-vous présenter la méthode d'agrégation de ces données ?
14. Pourriez-vous discuter de la plausibilité clinique d'appliquer une surmortalité à partir du score PND II, au regard des symptômes de la maladie ? Une analyse de sensibilité intégrant la mortalité de la population générale pour les scores PND I à IIIB est attendue.

Gestion de la dimension temporelle

15. Une hypothèse de maintien de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel est formulée. Pourriez-vous discuter et documenter la plausibilité clinique d'une telle hypothèse ? Par ailleurs, merci de tester l'impact de cette hypothèse sur les résultats, en réalisant des analyses de

sensibilité en scénario conformément aux recommandations du guide méthodologique pour l'évaluation de l'efficacité. Il est attendu a minima la modélisation :

- a. d'un effet traitement relatif nul après la période d'observation ;
- b. d'un effet traitement relatif nul après la durée de traitement ;
- c. d'un effet traitement relatif décroissant dans le temps.

Evènements intercurrents

Evènements indésirables :

16. Pourriez-vous fournir un tableau présentant le délai de survenue de chaque EI retenu dans la modélisation ? En lien avec les données qui seront présentées, pourriez-vous discuter de la pertinence de modéliser une récurrence des EIG à chaque cycle et de l'impact sur les résultats ? Enfin, au regard de la réponse spécifique au délai de survenu de chaque EI pourriez-vous tester en analyse de sensibilité en scénario une modélisation des EIG au 1er cycle uniquement ?
17. Merci de justifier l'hypothèse de durée des EI de 14 jours par des données issues des études cliniques et de tester cette hypothèse en analyse de sensibilité.
18. Afin de tester l'impact sur le résultat de la méthode de sélection des EI, pourriez-vous tester en analyse de sensibilité en scénario l'application des EIG non spécifiques aux traitements ?

Arrêts de traitement :

19. Afin de discuter de la transposabilité des arrêts de traitement observés au sein des études cliniques à la pratique clinique courante attendue, pourriez-vous présenter les raisons à l'origine des arrêts de traitement observés au sein des essais cliniques ainsi que le nombre de patients concernés par bras de traitement dans chacune des études ?
20. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique de retenir la fonction exponentielle pour extrapoler les durées de traitement, permettant de modéliser un risque constant d'arrêt de traitement ? Au regard de la proximité des valeurs des critères AIC/BIC, pouvez-vous tester en analyse de sensibilité d'autres distributions paramétriques ?

Traitements ultérieurs :

21. En l'absence de présentation des données il résulte une incertitude sur les traitements ultérieurs. Afin d'étayer l'hypothèse retenue dans les analyses, pouvez-vous :
 - a. discuter de la proportion de patients amenés à poursuivre leur traitement par vutrisiran et patisiran lors du passage au stade PND IV, au regard de l'avis de la CT du vutrisiran (section 3 relative à la posologie)?

Selon les réponses apportées, l'hypothèse d'arrêt de traitement des patients dans le groupe PND IV pourra être testée en analyse de sensibilité en scénario.
 - b. Pourriez-vous présenter la prise en charge thérapeutique des patients de stade 3 (PND IV) en pratique clinique courante ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

22. Pouvez-vous nous communiquer le rapport d'analyse statistique sur l'estimation des scores d'utilités incluant notamment :
 - la présentation de la méthode d'agrégation des données ;
 - la méthode de contrôle des variables sources d'hétérogénéité pouvant impacter l'estimation des scores d'utilité ;

- et la méthode de gestion des données manquantes au regard du faible nombre de questionnaires recueillis.
23. Il est important de tenir compte de la désutilité liée au mode d'administration du traitement. Toutefois, une méthode d'estimation conforme aux recommandations du guide méthodologique est attendue en analyse de référence, ainsi l'estimation de la désutilité par une méthode de vignette n'est pas acceptable en analyse de référence. Afin de pallier l'absence de donnée spécifique à la pathologie, la désutilité peut être estimée à partir de sources de données non spécifiques. Toutefois, les caractéristiques principales des patients des sources utilisées doivent être comparables à celles de la population étudiée. A minima, une discussion concernant l'hétérogénéité entre les études est attendue.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

24. Une supplémentation quotidienne en vitamine A est recommandée pour les patients traités par vutrisiran (cf. avis de la Commission de la Transparence de décembre 2022, rubrique posologie renvoyant au RCP du produit). Pourriez-vous justifier la non-inclusion de cette supplémentation avec les coûts d'administration du produit ?

VALIDATION

25. Afin de faciliter la lecture pourriez-vous fournir un tableau présentant pour les différents scores PND, la proportion de patient à différents temps, présents dans chaque état, à partir des données modélisées et au regard des données cliniques disponibles ?
26. Pourriez-vous fournir un tableau présentant les proportions de patients dans chaque état et pour chaque traitement modélisé au sein de l'avis CEESP du patisiran pour valider les données modélisées en analyse de référence ? A minima, la présentation des patients en vie à chaque cycle est attendue.
27. Pourriez-vous présenter plus en détail la publication de Russo et al. de 2021 utilisée pour la validation externe des données modélisées (caractéristiques des patients étudiés, durées de traitement etc.) ainsi que les données disponibles dans le PNDS Neuropathie amyloïde familiale du centre de référence (NNERf) ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

28. Pourriez-vous faire varier le RR de patisiran vs. vutrisiran dans les bornes de son intervalle de confiance au sein de l'ASD ?
29. Concernant les coûts d'acquisition :
- a. Pourriez-vous inclure le poids des patients dans les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste ?
 - b. Pourriez-vous tester en analyse de sensibilité en scénario l'hypothèse de perte de reliquat faite sur le patisiran ?
30. Compte tenu du RCP du patisiran autorisant la perfusion à domicile par un professionnel de santé sur décision du médecin référent lorsque le patient a bien toléré au moins 3 perfusions en établissement de soins, pourriez-vous tester la proportion de patients recevant patisiran en HDJ et à domicile au travers d'une analyse de sensibilité en scénario et inclure ce paramètre en analyse de sensibilité déterministe et probabiliste ?

31. L'inclusion des paramètres liés à l'extrapolation des durées de traitement est attendue dans les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste.

Analyses d'impact budgétaire

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

Choix structurants de l'analyse

Horizon temporel

- 1- Pourriez-vous réaliser une analyse de sensibilité en scénario testant un horizon temporel de 3 ans ?

Population cible

- 2- Pourriez-vous détailler l'ensemble des calculs ayant conduit à l'estimation de la population cible en année 1 (563 patients) ?
- 3- Pourriez-vous justifier de manière plus détaillée l'estimation de la croissance de la population cible sur les 5 années de l'horizon temporel ?
- 4- Au regard de l'incertitude concernant l'estimation de la population cible, pourriez-vous nous fournir une exploration complète de l'incertitude (analyses déterministe, probabiliste et en scénario) dans le cadre de l'analyse en scénario considérant la population quasi-statique ?

Compareurs

- 5- Au regard du profil de tolérance amélioré du vutrisiran et de son indication thérapeutique remboursable, pourriez-vous justifier d'un point de vue clinique l'absence de substituabilité avec l'inotersen et le tafamidis retenus dans l'analyse et pour lesquels une substituabilité partielle serait pourtant possible comme en témoigne la comparaison des périmètres de remboursement de chaque produit réalisée dans les tableaux 6, 7 et 8 du rapport d'AIB ?
- 6- En lien avec la question précédente et dans la mesure où l'analyse de l'impact budgétaire repose sur la mise en évidence d'un différentiel entre le scénario sans le produit évalué et le scénario avec le produit évalué, pourriez-vous expliquer la pertinence d'inclure l'inotersen (dont les parts de marché sont extrêmement faibles) et le tafamidis dans la mesure où les parts de marché de ces produits ne sont pas impactées par l'introduction du vutrisiran ?
- 7- Pourriez-vous nous fournir les simulations relatives à l'analyse de l'impact budgétaire de l'introduction du vutrisiran intégrant uniquement le patisiran et le BSC comme compareurs ? Il est attendu de fournir une exploration complète de l'incertitude (analyses déterministe, probabiliste et en scénario).

Parts de marché

- 8- Pourriez-vous justifier la plausibilité clinique des parts de marché du compareur BSC traitant près de 10% des patients en année 1 ? Et justifier la différence de parts de marché avec le scénario modélisant une population quasi-statique ?

Intégration des données cliniques

- 9- Dans l'hypothèse où l'analyse de référence inclut l'ensemble des options thérapeutiques disponibles, une méthode d'estimation de l'efficacité homogène et conforme au guide méthodologique est attendue entre tous les compareurs. Ainsi, il est attendu a minima que les RR issus de la NMA 2 soient retenus dans l'analyse de référence pour documenter l'efficacité relative du vutrisiran, du patisiran, de l'inotersen et du BSC. Enfin, il est rappelé que l'intégration du

tafamidis au sein d'une comparaison indirecte deux à deux (vutrisiran versus tafamidis), isolée de la NMA 2, par la méthode de Bucher, pour la sous-population des patients au stade 1, revient à réaliser une comparaison naïve et n'est pas conforme au guide méthodologique.

Dans le cas où toutes les alternatives thérapeutiques disponibles seraient intégrées dans l'analyse, les réponses aux questions soulevées dans l'analyse de l'efficacité (cf. question 9) sont également attendues dans le cadre de l'AIB.

Analyses de sensibilité

- 10- Afin d'explorer une variation des paramètres plus importante, il est attendu une variation de 20% dans les analyses de sensibilité déterministe.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Schéma de la période d'extension randomisée et de suivi sans traitement, selon l'amendement 4 du protocole (source : CSR HELIOS-A)	49
Figure 2. KM et lois d'extrapolation (sans les décès) – ToT AMVUTTRA (HELIOS-A)	57
Figure 3. KM et lois d'extrapolation (sans les décès) – ToT ONPATTRO (HELIOS-A)	57
Figure 4. Répartition de la cohorte de patients entre les états de santé et au cours du temps – AMVUTTRA	82
Figure 5 : Répartition de la cohorte de patients entre les états de santé et au cours du temps – ONPATTRO	83
Figure 6 : Répartition de la cohorte de patients entre les états de santé et au cours du temps – BSC	83
Figure 7 : Proportion de patients par état de santé au cours du temps – AMVUTTRA vs. ONPATTRO	84
Figure 8 : Proportion de patients par état de santé au cours du temps – AMVUTTRA vs. BSC	84
Figure 9 : Temps passé par état de santé PND - AMVUTTRA (années de vie, non actualisées)	85
Figure 10 : Temps passé par état de santé PND – ONPATTRO (années de vie, non actualisées)	85
Figure 11 : Temps passé par état de santé PND – BSC (années de vie, non actualisées)	85
Figure 12. Flux de patients dans le modèle d'impact budgétaire d'AMVUTTRA	95

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	8
Tableau 3. Contexte administratif*	9
Tableau 4. Contexte clinique	10
Tableau 5. Essais cliniques en cours	11
Tableau 6. Choix structurants de l'analyse de référence	39
Tableau 7. Sélection des comparateurs	39
Tableau 8. Caractéristiques des patients simulées (source : HELIOS-A)	41
Tableau 9. Caractéristiques démographiques et de la maladie des patients à l'inclusion, population de tolérance	42
Tableau 10. Caractéristiques des patients et comparaison avec les études françaises en vie réelle	45
Tableau 11. Présentation de l'étude HELIOS-A	46

Tableau 12. Nombre et proportion de patients dont le score PND s'est amélioré, est resté stable ou a progressé dans le bras AMVUTTRA de l'étude HELIOS-A (à 18 mois par rapport à l'inclusion)	52
Tableau 13 : Proportion de patients dont le score PND s'est amélioré, est resté stable ou a progressé dans le bras BSC, sur la base du RR pour l'amélioration ou l'absence de changement du score PND, du BSC vs. AMVUTTRA (analyse principale, NMA 1)	52
Tableau 14. Groupes de traitement et effectifs inclus dans le réseau de la NMA 1 pour le score PND	52
Tableau 15. Probabilités de transition à 18 mois pour AMVUTTRA dérivées de la proportion de patients dont l'état de santé s'est amélioré, stabilisé ou détérioré dans le bras AMVUTTRA dans HELIOS-A	52
Tableau 16. Probabilités de transition par cycle pour le bras AMVUTTRA	53
Tableau 17. Probabilités de transition par cycle pour le bras ONPATTRO (analyse principale, NMA 1)	53
Tableau 18. Probabilités de transition par cycle pour le bras BSC (analyse principale, NMA 1)	53
Tableau 19. HR de la mortalité en fonction de l'état PND	54
Tableau 20. Probabilités des EI par cycle	54
Tableau 21. Représentativité des EI inclus dans le modèle vs les EI graves observés dans les essais	55
Tableau 22. EIG non liés aux traitements dans l'étude HELIOS-A (analyse de sensibilité) – Nombre de patients avec au moins un EI	55
Tableau 23. Critères AIC et BIC – ToT AMVUTTRA (HELIOS-A)	56
Tableau 24. Critères AIC et BIC – ToT ONPATTRO (HELIOS-A)	56
Tableau 25 : Analyse descriptive des données d'utilités EQ-5D-5L issues des études cliniques	58
Tableau 26. Valeurs d'utilités françaises par état de santé PND – Modèle mixte à mesures répétées, HELIOS-A, APOLLO DB et PATISIRAN GLOBAL OLE – Andrade et al. 2020	58
Tableau 27. Désutilités liées aux EI – Issues de la littérature	59
Tableau 28. Désutilités liées à l'administration des traitements du modèle	59
Tableau 29. Synthèse des hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie	59
Tableau 30. Conditionnements et posologies des traitements	60
Tableau 31. Coûts d'acquisition des traitements	61
Tableau 32. Mode d'administration des traitements	61
Tableau 33. Coût d'une administration en HDJ (MCO)	62
Tableau 34. Coût d'une administration SC à domicile par un IDE	62
Tableau 35. Coûts des EI	62
Tableau 36. Coût de la supplémentation en vitamine A	63
Tableau 37. Ressources pour le suivi de la maladie et fréquences par an (en pourcentage d'utilisation ou en nombre absolu de procédure) (BSC)	63

Tableau 38. Coûts de suivi - Médicaments (Bdm.it)	66
Tableau 39. Coûts de suivi - Dispositifs médicaux (LPP)	68
Tableau 40. Coûts de suivi - Dispositifs médicaux (LPP)	69
Tableau 41. Coût de suivi - Equipements	70
Tableau 42. Coût de suivi - Consultations (généraliste et spécialistes)	70
Tableau 43. Coût de suivi – Consultations et visites (autres)	70
Tableau 44. Valorisation du coût du BSC – Actes médicaux (CCAM)	71
Tableau 45. Coût de suivi – Hospitalisation pour chirurgie du genou (PMSI, ENCC)	71
Tableau 46. Coût de suivi – Hospitalisation pour colostomie (PMSI, ENCC)	71
Tableau 47. Coût de suivi – Hospitalisation pour vitrectomie (PMSI, ENCC)	72
Tableau 48. Valorisation du coût du BSC – Coût moyen d’une journée d’hospitalisation (PMSI, ENCC)	72
Tableau 49. Valorisation du coût du BSC – Coût moyen d’une journée en SSR	73
Tableau 50. Coût de suivi spécifique à TEGSEDI – Ressources consommées	74
Tableau 51. Coût de suivi spécifique à inotersen – Valorisation des ressources	74
Tableau 52. Coût de suivi spécifique à inotersen par cycle	75
Tableau 53. Synthèse des coûts de suivi par cycle et unique par score PND	75
Tableau 54. Coût de transport	75
Tableau 55. Coûts liés à la fin de vie (soins palliatifs)	76
Tableau 56. Validité interne des proportions de patients dans les états de santé à 18 mois - AMVUTTRA	76
Tableau 57. Validité interne des proportions de patients dans les états de santé à 18 mois - ONPATTRO	76
Tableau 58. Validité interne des proportions de patients dans les états de santé à 18 mois – BSC seuls	76
Tableau 59. Validité externe des résultats	77
Tableau 60. Caractéristiques des patients de l’étude de Russo et al. 2021 – Bras « BSC »	77
Tableau 61. Validation croisée des résultats de santé	77
Tableau 62. Validation croisée des proportions de patients dans les états de santé - ONPATTRO	79
Tableau 63. Validation croisée des proportions de patients dans les états de santé – BSC	79
Tableau 64. Résultats de l’analyse principale (RDCR/QALY)	80
Tableau 65. Résultats de l’analyse principale (RDCR/AVG)	81
Tableau 66. Résultats actualisés de l’analyse principale en années de vie (AVs) et en QALYs	81
Tableau 67. Résultats des analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation (AMVUTTRA vs. ONPATTRO)	86
Tableau 68. Résultats de l’analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	89

Tableau 69. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts	96
Tableau 70. Coûts décomposés par poste de coûts et par traitement des deux scénarios de l'AIB	98
Tableau 71. Coûts totaux par poste de coûts associés à chaque scénario de l'AIB	99
Tableau 72. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation	100
Tableau 73. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe	101

Références bibliographiques

Adams D, Coelho T, Obici L, Merlini G, Mincheva Z, Suanprasert N, et al. Rapid progression of familial amyloidotic polyneuropathy: a multinational natural history study. *Neurology*. 25 août 2015;85(8):675-82.

Adams D, Lozeron P, Theaudin M, Mincheva Z, Cauquil C, Adam C, et al. Regional difference and similarity of familial amyloidosis with polyneuropathy in France. *Amyloid Int J Exp Clin Investig Off J Int Soc Amyloidosis*. juin 2012;19 Suppl 1:61-4.

Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *PharmacoEconomics*. 1 avr 2020;38(4):413-25.

Jørgensen T, Franchi A, Lelli F, Lee XY, Bøgelund M, Alulis. Preferences for route of administration, frequency and location-a time-trade-off study in the Italian general population. [Poster], ISPOR 20th Annual European Congress. Glasgow, Scotland, 4-8 November [Internet]. 2017.

Russo M, Gentile L, Di Stefano V, Di Bella G, Minutoli F, Toscano A, et al. Use of Drugs for ATTRv Amyloidosis in the Real World: How Therapy Is Changing Survival in a Non-Endemic Area. *Brain Sci*. 27 avr 2021;11(5):545.

Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht (NL): Springer; 2014 [cité 28 juill 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500356/>

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût efficacité
ACU	Analyse coût utilité
AFCA	Association française contre l'amylose
AIC	<i>Akaike information criterion</i>
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ARN	Acide ribonucléique
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATIH	Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVG	Année de vie gagnée
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
BSC	<i>Best supportive care</i> (i.e. meilleurs soins de support)
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CSP	Code de la santé publique
EIG	Evènement indésirable grave
EIGLT	Evènement indésirable grave lié au traitement
EILT	Evènement indésirable lié au traitement
ENCC	Etude nationale de coûts à méthodologie commune
FAP	<i>Familial amyloidotic polyneuropathy</i> (i.e. score d'incapacité polyneuropathique)
GHM	Groupe homogène de malade
GHS	Groupe homogène de séjour
HAS	Haute Autorité de santé
HDJ	Hospitalisation de jour
IMC	Indice de masse corporelle
MCO	Médecine chirurgie obstétrique
MMRM	Modèle mixte à mesures répétées
NMA	Méta-analyse en réseau
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'informations
PND	<i>PolyNeuropathy Disability</i> (i.e. score d'incapacité polyneuropathique)

PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments
SMR	Service médical rendu
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TTC	Toutes taxes comprises
TTO	<i>Time trade-off</i> (i.e. méthode d'arbitrage temporel)

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

