



TRANSCRIPTION DES DÉBATS

AVERTISSEMENT

En application des articles L. 1451-1-1 et R. 1451-6 du Code de la santé publique, la HAS réalise un enregistrement des séances de la commission de la transparence (CT), de la Commission d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDIMTS) et de la Commission évaluation économique et santé publique (CEESP). Pour en faciliter la communication et la compréhension, la HAS a fait le choix de recourir à une transcription des débats par l'intermédiaire d'une société prestataire.

Cette prestation associe une saisie directe des débats par sténotypie et une transcription assistée par ordinateur ainsi qu'une relecture médicale. L'objet de cette transcription est de permettre de tracer le déroulé des débats dans un souci de transparence et non de fournir une information scientifique validée. En effet, malgré le professionnalisme de cette prestation, il peut persister dans le texte final des incongruités ou des inexactitudes liées à l'usage d'un vocabulaire hautement spécialisé ou à la nature même des échanges verbaux. La HAS n'effectue aucune validation de ces documents.

La HAS rappelle que les seuls documents validés et opposables sont le procès-verbal de la séance et l'avis définitif de la Commission qui sont mis en ligne sur le site de la HAS.

Pour la publication des transcriptions, et dans un but de protection du secret industriel et commercial, certains mots peuvent avoir été occultés. Les occultations éventuelles sont de la responsabilité de l'entreprise exploitant le produit évalué.

Toute reprise d'un ou plusieurs extraits d'une transcription doit être accompagnée d'une mention en précisant la source et respecter la législation sur la publicité.

Les membres des commissions s'expriment à titre personnel dans le cadre de leur mission d'expertise. Les agents de la HAS (chefs de service, adjoints, chefs de projet) représentent l'institution et s'expriment en son nom.

La HAS rappelle que la connaissance des propos tenus en séance par les membres des commissions et les agents de la HAS ne peut en aucun cas justifier des contacts directs de quelque nature que ce soit avec ces personnes, lesquelles sont tenues à une obligation de confidentialité conformément à l'article R. 161-85 du code de la sécurité sociale.

1. Adoption d'un avis économique : AMVUTTRA (VUTRISIRAN) – ECO-EFFI 601

M. SERRIER.- On commence par le dossier AMVUTTRA dans l'indication de l'amylose héréditaire à transthyrétine. Il n'y a pas de déport. Comme d'habitude, si éventuellement vous avez un doute concernant un déport, n'hésitez pas à le signaler et à vous déporter de vous-même. Les rapporteurs sont Océane et Sylvain.

Un chef de projet de la HAS.- Bonjour à toutes et à tous. Nous allons vous présenter l'analyse concernant la spécialité vutrisiran, commercialisée sous le nom d'AMVUTTRA dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 du laboratoire ALNYLAM.

Nous remercions chaleureusement nos rapporteurs, Océane et Sylvain, pour leur aide tout au long de l'instruction, ainsi que l'ensemble des chefs de projet du SEM.

En ce qui concerne le contexte réglementaire, il s'agit d'une primo-inscription. Le laboratoire demande l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et aux collectivités et divers services publics. Le produit a obtenu le statut de médicament orphelin depuis 2018, confirmé en 2022. L'AMM centralisée a été obtenue le 15 septembre 2022 dans l'indication suivante : traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 et de stade 2. Le produit est en ATU nominative depuis le 22 avril 2022 et a obtenu un accès précoce post-AMM le 8 décembre 2022. C'est un produit qui s'administre par voie sous-cutanée une fois tous les trois mois.

En ce qui concerne le contexte clinique, l'amylose héréditaire à transthyrétine est une maladie rare causée par une mutation du gène TTR de transmission autonome dominante. Les personnes présentant des mutations du gène TTR produisent une protéine TTR anormale dite TTR mutée. Les dépôts d'amyloïdes commencent à se former, puis s'accumulent jusqu'à provoquer une maladie chronique avec des atteintes multi-organes nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. C'est une analyse d'évolution fatale et sans traitement. La durée de survie des patients est destinée entre 7 et 12 ans depuis les premiers symptômes.

Le vutrisiran est un petit ARN d'interférence synthétique à double brin de nouvelle génération qui cible spécifiquement l'ARN messager codant la protéine TTR, afin de réduire les dépôts amyloïdes de TTR dans les tissus affectés.

En ce qui concerne la stratégie thérapeutique, la prise en charge de l'amylose avec polyneuropathie repose sur les traitements symptomatiques et les traitements spécifiques anti-amyloïdes.

En ce qui concerne ces traitements spécifiques anti-amyloïdes, il y en a actuellement trois sur le marché :

- ONPATTRO dont le principe actif est le patisiran, commercialisé également par ALNYLAM, comme le produit que nous évaluons ici, a obtenu une ASMR III dans la stratégie thérapeutique en 2019. Il se présente sous la forme d'une solution pour injection intraveineuse une fois toutes les trois semaines.
- TEGSEDI en présentation sous cutanée avec administration une fois par semaine, qui a obtenu une ASMR IV dans la stratégie à l'exclusion de ONPATTRO.
- VYNDAQUEL, tafamidis, réévalué en 2019, se présente sous forme de capsule molle avec une prise quotidienne par voie orale. Il a obtenu une ASMR IV dans la stratégie comprenant les traitements symptomatiques uniquement excluant ONPATTRO et TEGSEDI.

La population cible pour tous ces traitements est de 500 patients maximum, selon la Commission de la Transparence.

Nous avons trois produits actuellement commercialisés :

- ONPATTRO est le traitement de première intention pour les patients atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2.
- TEGSEDI est un traitement de deuxième intention chez les patients ne pouvant recevoir ONPATTRO en raison d'un profil de tolérance plus défavorable.
- VYNDAQUEL est une option thérapeutique seulement chez les patients de stade 1.

À noter que le stade trois est hors AMM et également hors AMM du produit que nous évaluons.

L'industriel revendique :

- une indication superposable à l'AMM, un SMR important et une ASMR III dans la stratégie thérapeutique ;
- un prix revendiqué de [REDACTED] euros, prix public toutes taxes comprises pour une dose correspondant à trois mois de traitement ;
- la population cible revendiquée est comprise entre 500 et 800 patients en France ;
- le chiffre d'affaires prévisionnel dans l'indication est de [REDACTED] d'euros en deuxième année pleine de commercialisation ;

- un impact sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge du fait de cette facilité d'utilisation :
 - une fois tous les trois mois correspondant à quatre injections par an en sous-cutané sans prémédication et à domicile ;
 - versus le traitement de référence, ONPATTRO, qui s'administre en intraveineuse une fois toutes les trois semaines et qui nécessitent une prémédication en milieu hospitalier.

Dans le cadre de ce dossier, l'Association française contre l'amylose a transmis une contribution à la Haute Autorité de Santé. 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. Elle met en avant le caractère multisystémique de la pathologie, qui 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, la vie affective des patients, ainsi que celle des aidants.

En ce qui concerne les données cliniques intégrées, elles proviennent de l'étude HELIOS-A, étude de phase III multicentrique randomisée de supériorité, qui avait pour objectif de comparer l'efficacité du vutrisiran en termes d'invalidité neuropathique par rapport à un groupe placebo externe issu de l'étude APOLLO. Il s'agit du bras placebo de l'étude APOLLO qui était l'étude de phase III de supériorité menée en double aveugle pour évaluer l'efficacité du patisiran, l'ONPATTRO, versus placebo.

Cette étude a utilisé le groupe placebo de l'étude APOLLO comme groupe contrôle externe afin d'évaluer la supériorité du vutrisiran par rapport au placebo sur les critères de jugement principal qui étaient la variation du score mNIS + 7, l'amélioration de l'invalidité neuropathique, et sur quatre critères secondaires hiérarchisés.

En termes de critères principaux, on constate une amélioration de l'invalidité neuropathique dans le groupe vutrisiran et une aggravation dans le groupe placebo externe avec une différence statistiquement significative de 28,55 points. À noter que cette amélioration a été observée au neuvième mois de traitement.

Je laisse la parole au chef de projet.

Un chef de projet de la HAS.- Merci. Concernant les choix structurants de l'analyse, initialement, l'industriel avait défini un objectif qui s'inscrivait dans le cadre de la stratégie thérapeutique de prise en charge de la pathologie. Cependant, à l'issue de l'échange technique, l'objectif a été

restreint à un seul comparateur. La partie relative à l'objectif et les comparateurs seront détaillés dans la slide suivante. Concernant les autres choix structurants, ils sont globalement conformes aux recommandations.

La population d'analyse concerne les patients adultes atteints d'amylose hATTR avec une polyneuropathie de stade 1 ou 2. Les analyses fournies sont des analyses coût-utilité et coût-efficacité. La perspective est restreinte au système de santé, mais elle est jugée acceptable du fait de la prise en charge à 100 % de la pathologie. La modélisation a été réalisée sur un horizon temporel de 20 ans en appliquant un taux d'actualisation de 2,5 % conformément aux recommandations en vigueur.

L'intervention évaluée est le vutrisiran et les comparateurs dans l'analyse de référence sont les meilleurs soins de support, c'est-à-dire le *best supportive care* et patisiran (ONPATTRO). À noter que deux alternatives thérapeutiques ont été considérées seulement en analyse exploratoire : le vutrisiran par rapport au patisiran, inotersen et le *best supportive care* et dans une autre analyse de sensibilité, le vutrisiran par rapport au tafamidis.

L'objectif de l'analyse de l'efficience ainsi que les comparateurs intégrés ont soulevé des questionnements méthodologiques. Avant l'échange technique, l'objectif défini par l'industriel était d'estimer l'efficience d'AMVUTTRA dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes présentant des polyneuropathies de stade 1 ou 2, en considérant toutes les options thérapeutiques actuellement utilisées en France. Toutefois, l'industriel n'avait intégré que le patisiran (ONPATTRO), ainsi que le *best supportive care* dans l'analyse de référence. Le tafamidis (VYNDAQUEL) et le inotersen (TEGSEDI) n'ont pas été intégrés dans l'analyse de référence.

Lors de l'échange technique, il a été demandé à l'industriel de justifier ce choix, celui de limiter les comparateurs de l'analyse de référence à ONPATTRO et au *best supportive care*. À la suite de l'échange technique, l'industriel a apporté une justification sur ce choix et a aussi modifié l'objectif afin de limiter l'estimation de la valeur économique d'AMVUTTRA par rapport à ONPATTRO seulement. Ce nouvel objectif a soulevé des problématiques du fait que ce n'est pas cohérent avec la demande de remboursement. Cependant, il est toutefois cohérent avec les options comparées et intégrées en analyse de référence. Par ailleurs, la non-intégration de toutes les options thérapeutiques, cliniquement pertinentes dans l'analyse de référence, vient limiter la portée des résultats de la modélisation de l'efficience.

Concernant les comparateurs, l'industriel a présenté des arguments afin de ne pas inclure TEGSEDI et VYNDAQUEL dans l'analyse de référence. Concernant TEGSEDI, l'industriel a justifié

son intégration par son positionnement en deuxième intention après ONPATTRO en raison de son profil de tolérance, mais aussi du fait de sa faible utilisation en pratique courante. Seulement ■ patients étaient sous TEGSEDI au deuxième trimestre 2022, contre ■ patients sous ONPATTRO dans la même période.

Concernant VYNDAQUEL, l'industriel justifie sa non-intégration par le fait qu'il soit considéré seulement comme une option thérapeutique et non pas comme un traitement de référence. D'autre part, l'industriel a aussi argumenté la difficulté d'inclure VYNDAQUEL dans une méta-analyse au vu des données cliniques le concernant. En effet, l'essai pivot de VYNDAQUEL a été réalisé sur les patients de stade FAP1 uniquement et n'incluait que des patients avec le gène V30M, alors que les essais cliniques des autres comparateurs ne comportaient pas cette limitation.

Ainsi, l'exclusion de TEGSEDI semble acceptable au vu du faible impact attendu. Cependant, l'exclusion de VYNDAQUEL est plus problématique au vu de ses parts de marché qui seraient de ■ %. Toutefois, la non-intégration de VYNDAQUEL reste conforme à l'objectif de l'analyse de l'efficacité définie après l'échange technique. C'est pourquoi il n'est pas proposé de réserve sur les comparateurs intégrés dans le modèle.

Il est proposé une réserve importante sur l'objectif de l'évaluation car celui-ci n'est pas cohérent avec la demande de remboursement pour laquelle l'industriel a revendiqué une ASMR III qui s'inscrivait dans la stratégie thérapeutique de façon globale. Il est proposé la réserve portant l'intitulé suivant : 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.

Concernant la structure du modèle, l'industriel a modélisé la pathologie à l'aide d'un modèle de Markov à sept états de santé : six états de santé étaient définis par le score PND allant de zéro à quatre et un état de santé absorbant qui représente le décès des patients. Le modèle était basé sur des hypothèses simplificatrices, les plus importantes étant une hypothèse de transition trichotomique. Les patients pouvaient soit évoluer vers un état de santé jugé meilleur, soit resté dans le même cycle, soit leur état progressait vers un état jugé plus détérioré. Par ailleurs, il a aussi fait l'hypothèse qu'une seule transition n'était possible par cycle, à l'exception des patients sous *best supportive care*. Enfin, il y avait l'hypothèse qu'arriver au stade défini par le score PND4, les patients faisaient l'objet d'un arrêt de traitement et passaient à une prise en charge basée sur le *best supportive care*. Les choix méthodologiques en rapport avec la structure du modèle ont été jugés acceptables.

Un chef de projet de la HAS.- La durée de simulation correspondant à l’horizon temporel simulé est de 20 ans avec des cycles de six mois et une correction de demi-cycle. L’effet de traitement est supposé maintenu au-delà de 18 mois sur tout l’horizon temporel dans le bras de traitement par vutrisiran sur la base des données de l’étude de long terme du patisiran. Toutefois, en l’absence de données de long terme, l’hypothèse d’un effet traitement maintenu est incertaine. L’industriel justifie cette hypothèse par les données de l’étude de long terme du patisiran montrant une stabilité et une durabilité de l’effet du patisiran sur la réduction de la TTR sérique, responsable de la physiopathologie de l’amylose, au-delà de 18 mois et sur une période de cinq ans. Ainsi, ces résultats sont considérés par l’industriel comme indiquant que l’effet traitement constaté à court terme est maintenu à long terme pour le patisiran, donc pour le vutrisiran également sur la base d’une équivalence de mécanismes d’action et d’activité pharmacodynamique entre les deux traitements.

Toutefois, nous proposons une réserve mineure sur ce point puisque l’incertitude est en partie explorée au travers d’une analyse de sensibilité testant une diminution de l’effet traitement du vutrisiran et du patisiran appliqué dans le temps de façon linéaire à partir de cinq ans et jusqu’à la fin de l’horizon temporel, mais l’industriel n’a pas testé une décroissance de l’effet traitement du vutrisiran seul par rapport au patisiran. Ainsi, nous vous proposons le libellé suivant : l’incertitude liée à l’hypothèse de maintien de l’effet traitement sur tout l’horizon temporel n’est que partiellement explorée. À noter que l’industriel a appliqué un risque relatif afin d’estimer les probabilités de transition des options comparées par rapport aux probabilités de transition du vutrisiran dans le modèle et les scores d’utilité sont constants sur tout l’horizon temporel.

En ce qui concerne l’intégration des données d’efficacité, les données d’efficacité sont intégrées au travers d’une méta-analyse en réseau sur la base des données des études HELIOS-A, l’étude pivot pour le vutrisiran, et le bras contrôle placebo de l’étude APOLLO. La méthodologie présentée par l’industriel est discutable en raison de l’hétérogénéité des populations. La comparabilité des populations est incertaine. Il y a une absence de discussion et d’analyse concernant les potentiels modificateurs d’effet de traitement entre les populations et aucun ajustement des populations des patients inclus dans le réseau de la méta-analyse n’a été réalisé. De plus, aucune analyse en scénario modélisant des matrices de transition estimées à partir de données ayant fait l’objet d’un ajustement n’a été présentée.

L’industriel a fait le choix d’exclure les observations des patients pour lesquels la donnée du score PND au début de l’étude ou à 18 mois était manquante. Même si ce choix ne favorise pas le produit évalué, la méthode d’imputation des données manquantes est plus robuste d’un point de

vue méthodologique et aurait dû être retenue en analyse de référence. Celle-ci a été testée en analyse de sensibilité et a produit un RDCR diminuant de 27,6 %.

L'absence d'analyse sur l'hétérogénéité des populations comparées, l'absence d'analyse des effets modificateurs de traitement susceptibles d'affecter l'estimation et l'absence d'ajustement des populations des études incluses dans la méta-analyse en réseau conduisent à une estimation non robuste et non recevable de l'efficacité du vutrisiran. Nous vous proposons une réserve majeure sur ce point avec le libellé suivant : 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. À noter que la validité externe des données est très limitée faute de données disponibles, ce qui est understandable dans le contexte de maladies rares, mais est à l'origine d'une incertitude sur la validité des extrapolations, notamment pour les bras vutrisiran et patisiran.

En ce qui concerne la mortalité, les données de mortalité proviennent des données individuelles poolées de plusieurs études : l'étude HELIOS-A, l'étude APOLLO, l'étude Patisiran global OLE et l'essai de phase II de OLE du patisiran. L'industriel fait l'hypothèse que la mortalité au score PND-I est égale à la mortalité de la population générale, ce qui est acceptable. Il applique un hazard ratio de décès constant par score PND à la probabilité de décès de la population générale pour les scores > 1, les scores PND-II, IIIA, IIIB et IV. Cela est discutable car seul le taux de mortalité du score PND-IV estimé par rapport au score PND-I était statistiquement significatif dans l'analyse de survie menée par l'industriel à partir des données poolées.

L'industriel a réalisé une analyse de sensibilité suite à l'échange technique en modélisant un surrisque de mortalité appliqué uniquement aux patients dans le score PND-IV. On voit que cela augmente très peu les résultats. C'est pour cela que nous vous proposons une réserve mineure dont le libellé est le suivant : 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.

Un chef de projet de la HAS.- Concernant l'estimation des scores d'utilité, l'industriel a mobilisé des données de qualité de vie recueillies par le questionnaire générique EQ-5D-5L. Ces données sont issues des essais cliniques HELIOS-A, APOLLO et Patisiran Global OLE. Une valorisation à partir de l'algorithme Andrade et al. a été réalisée. Par la suite, Industriel a fait appel à un modèle à mesures répétées afin d'estimer des scores d'utilité pour chacun des états de santé du modèle. Aucun coût-variable n'a été intégré dans le modèle en dépit de l'hétérogénéité des sources des données de qualité de vie qui, pour rappel, proviennent d'essais cliniques différents. Ce choix de

méthodologie a soulevé une réserve importante dans le libellé. 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.

Concernant les utilités, l'industriel a souhaité intégrer une désutilité liée au mode d'administration des traitements. Pour cela, une revue ciblée de la littérature a été réalisée et a permis d'identifier un poster documentant des désutilités liées au mode d'administration. Ce poster décrivait les désutilités en fonction de la voie, du lieu et de la fréquence de l'administration. Dans le modèle, l'industriel a considéré comme référence de l'estimation de cette désutilité, c'est-à-dire la désutilité liée au mode d'administration, l'administration sous-cutanée toutes les 12 semaines, ce qui représente le mode d'administration du vutrisiran. Ainsi, le mode d'administration du vutrisiran est pris comme référence et celui du patisiran a été associé à une désutilité estimée à 0,0389.

L'industriel a testé en analyse de sensibilité la non-prise en compte de la désutilité liée au mode d'administration, ce qui a donné lieu à une augmentation du RDCR de 444 %. Cette valeur de désutilité a été obtenue à partir d'un poster décrivant une étude réalisée par Jorgensen et al. en 2017. Cette étude a été réalisée en surpopulation générale italienne avec un questionnaire administré par internet. L'étude décrite dans le poster était une étude de vignette avec valorisation par time trade-off en population générale.

Ainsi, la méthodologie suivie par l'industriel sur cette partie soulève des limites méthodologiques :

- La méthodologie de cette étude n'a pas été présentée de manière détaillée, que ce soit pour la phase pilote auprès d'une population britannique que pour la phase de valorisation auprès de la population générale italienne. Il semblerait que tous les patients n'aient pas évalué l'ensemble des états présentés sans que l'impact d'une attribution aléatoire des questions ne soit discuté.
- La valorisation de la désutilité ayant été conduite auprès d'un échantillon de la population générale italienne, la transposabilité des résultats à la population française demeure incertaine, notamment en l'absence de la présentation des caractéristiques des participants car seuls l'âge et la proportion d'hommes ont été présentés dans le poster.
- L'absence de méthodologie standardisée pour la réalisation d'une étude de vignette est susceptible d'engendrer des biais dans les réponses des participants, selon les arguments présentés dans le questionnaire électronique, d'autant que ce dernier a été auto-

administré par internet sans supervision, ce qui ne permettait pas d'assurer la bonne compréhension des questions, ni l'engagement des répondants.

Ainsi, une réserve majeure est proposée sur la méthodologie utilisée pour mesurer et valoriser les désutilités associées aux modes d'administration des traitements, valoriser sous forme de décréments d'utilité à partir d'une étude de vignettes. Elle 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 Haute Autorité de Santé.

Concernant l'estimation des coûts, la méthode de mesure et de valorisation a été jugée acceptable et n'a pas soulevé de réserve.

Concernant les résultats de l'analyse de l'efficacité au prix revendiquée de [REDACTED] euros TTC, l'analyse de référence de l'efficacité du vutrisiran dans l'indication visée conduit à un RDCR d'un peu moins de 1,3 million d'euros par QALY par rapport au patisiran. La probabilité de 80 % pour vutrisiran d'être efficace n'est jamais atteinte. Par contre, la probabilité de 50 % pour vutrisiran d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer d'environ 1,2 million d'euros par QALY. Toutefois, il est rappelé que des réserves majeures portant sur la modélisation de l'efficacité viennent invalider ces résultats.

Un chef de projet de la HAS.- Nous passons à l'analyse d'impact budgétaire. Comme nous vous l'avons présenté au niveau de l'analyse de l'efficacité, les réserves portant sur l'objectif se retrouvent également dans l'analyse d'impact budgétaire. Après l'échange technique, le laboratoire a redéfini son objectif pour le faire correspondre aux options comparées et intégrées dans l'analyse d'impact budgétaire. L'objectif après échange technique est d'estimer, sur un horizon temporel de cinq ans, les conséquences budgétaires pour l'Assurance maladie d'une substitution partielle de AMVUTTRA à ONPATTRO dans la prise en charge des patientes adultes atteintes d'amylose héréditaire à transthyrétine avec polyneuropathie de stade 1 ou 2.

Les scénarios comparés sont un scénario sans l'introduction du vutrisiran sur le marché comprenant patisiran et *best supportive care* et le scénario avec l'introduction du vutrisiran sur le marché comprenant vutrisiran, patisiran et *best supportive care* avec une hypothèse de substituabilité entre les produits du même laboratoire, vutrisiran, le produit évalué aujourd'hui, et patisiran (ONPATTRO).

Comme nous vous l'avons présenté pour l'analyse de l'efficacité, nous proposons une réserve importante sur l'objectif de l'analyse d'impact budgétaire avec le libellé suivant : 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.

En ce qui concerne la population cible et les parts de marché, la population cible de la Commission de la Transparence était de 500 patients au maximum, qui pouvait être considérée comme un maximum car correspondant à l'ensemble des patients atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine avec une forme polyneuropathique et symptomatique en France en 2014, comprenant les patients de stade 1, 2 et 3. Pour rappel, le stade 3 est hors AMM.

La population cible intégrée dans le modèle varie de 454 patients en année une à 663 patients en année cinq, donc supérieure à celle de la population cible estimée par la Commission de la Transparence. Elle correspond à la population traitée par patisiran (ONPATTRO) et le *best supportive care* uniquement sous l'hypothèse d'une cannibalisation exclusive du patisiran par le vutrisiran. Malgré l'exclusion des patients traités par les deux autres comparateurs pertinents, l'inotersen et le tafamidis, la population cible du modèle reste supérieure à la population cible de la Commission de la Transparence.

En ce qui concerne les parts de marché, à gauche, les tableaux de parts de marché dans les deux scénarios avec et sans vutrisiran. Une analyse de sensibilité avec exploration complète de l'incertitude modélisant une population cible maximale en année cinq de 500 patients afin de respecter l'estimation de la Commission de la Transparence a été réalisée par l'industriel. L'impact budgétaire diminue de 27,5 %. Il est fortement possible que le vutrisiran prenne des parts de marché au tafamidis notamment (VYNDAQUEL), ce qui entraînerait une sous-estimation de la population cible et limiterait la portée de la présente analyse d'impact budgétaire. Toutefois, les limites que nous venons d'exposer sont intrinsèquement liées à celles émises sur la restriction de l'objectif de l'analyse que nous avons exposée précédemment.

En ce qui concerne le modèle de l'analyse d'impact budgétaire et les données intégrées, il s'agit d'une modélisation dynamique basée sur une approche à cohorte ouverte permettant de modéliser le flux de patients en tenant compte de l'évolution des parts de marché d'une cohorte annuelle sortante du fait du décès et de la progression score PND-IV qui conduit au stade III hors AMM et des fluctuations de la population cible du fait des patients incidents. Pour le bras *best supportive care*, une hypothèse que les patients ne peuvent rester qu'une année dans cette situation est faite par l'industriel puisqu'il considère que c'est une option thérapeutique envisageable en début de maladie chez les patients encore asymptomatiques.

Comme pour l'efficacité, nous vous proposons deux réserves, une réserve majeure sur l'intégration des données d'efficacité et une réserve mineure sur l'intégration des données de

mortalité puisque les données intégrées dans le modèle d'analyse d'impact budgétaire souffrent des mêmes limites, donc des mêmes réserves que le modèle de l'efficience.

En ce qui concerne les résultats de l'année d'impact budgétaire à cinq ans en cumulé, l'industriel projette un traitement de ■■■ patients avec le vutrisiran, un impact de ■■■ d'euros sur les dépenses d'Assurance maladie, correspondant à une augmentation de 16,2 % des dépenses dans cette indication. À noter que l'augmentation est principalement portée par les coûts d'acquisition de traitement qui représentent ■■■ d'euros. Ces résultats sont invalidés par la réserve méthodologique majeure portant sur les données intégrées.

Pour l'efficience, nous vous proposons deux réserves majeures, deux réserves importantes et deux réserves mineures.

Pour l'analyse d'impact budgétaire, nous vous proposons, en miroir de ce qui est fait sur l'efficience, une réserve majeure, une réserve importante et une réserve mineure.

Une chef de projet de la HAS.- Est-ce qu'on projette le projet d'avis ?

M. SERRIER.- Je pense qu'on peut aller jusqu'au projet d'avis, puis on donnera la parole aux rapporteurs.

Un chef de projet de la HAS.- Concernant le projet d'avis, nous avons rappelé l'objectif avec la redéfinition de l'objectif post-échange technique. En ce qui concerne la conformité méthodologique, nous avons insisté sur les deux réserves méthodologiques majeures.

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. Nous avons procédé de la même manière pour l'impact budgétaire en rappelant la réserve méthodologique majeure.

En conclusion, compte tenu de ce qui précède, la Commission Évaluation Économique et de Santé Publique conclut que l'efficience du produit n'est pas démontrée en raison de 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'efficience. 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.

Nous avons rappelé que dans le contexte de pathologies rares et lorsque plusieurs traitements sont disponibles, la CEESP souligne la nécessité de mettre en place des registres permettant de documenter le profil des patients, leur prise en charge et leur efficacité en pratique clinique courante. Merci.

M. SERRIER.- Océane.

M^{me} MINKA.- Bonjour à tous, Merci aux chefs de projet qui ont effectué un travail exceptionnel sur ce dossier. Je remercie également mon co-rapporteur, Sylvain, pour les échanges très constructifs.

L'industriel ALNYLAM sollicite une demande de remboursement concernant l'utilisation du vutrisiran comme traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 et 2. L'amylose héréditaire à transthyrétine est une maladie rare avec une atteinte multisystémique d'évolution fatale en l'absence de traitement. Il existe déjà des traitements spécifiques à cette maladie sur le marché, notamment le patisiran en perfusion intraveineuse toutes les trois semaines, l'inotersen en injection sous-cutanée une fois par semaine et le tafamidis par voie orale quotidienne.

L'industriel veut positionner le vutrisiran comme traitement de références de première ligne dans cette maladie car ce traitement apparaît plus efficace, mieux toléré et avec un mode d'administration moins contraignant, soit une injection sous-cutanée tous les trois mois.

Compte tenu de l'impact physique et psychologique sur la qualité de vie des patients atteints de cette maladie, ainsi que l'impact sur les aidants, une contribution de l'Association française contre l'amylose a été transmise dans l'évaluation de ce dossier.

Comme les chefs de projet l'ont signalé, concernant l'analyse d'efficience, nous avons retenu deux réserves majeures :

- L'estimation des probabilités de transition du modèle à partir de comparaisons indirectes issues de méta-analyses en réseau qui ont été réalisées dans un contexte d'hétérogénéité des populations incluses, avec exclusion des données manquantes en analyse principale.
- L'estimation des désutilités liées au mode d'administration des traitements à partir d'une étude de vignettes, ce qui est non conforme au guide méthodologie de la Haute Autorité de Santé.

L'analyse d'impact budgétaire étant cohérente avec le modèle d'efficience, l'impact budgétaire que l'industriel a proposé sur cinq ans est invalidé, tout comme le RDCR.

Je suis en accord avec toutes les autres réserves qui ont été émises dans ce dossier.

Je te laisse la parole, Sylvain.

M. PICHETTI.- Merci beaucoup Océane. Je vais commencer aussi par des remerciements. Merci à toi, Océane. Merci aux chefs de projet pour les échanges extrêmement constructifs que nous avons eus tout au cours de l’instruction de ce sujet pendant plusieurs semaines.

Dès le début de l’analyse du dossier, il nous est apparu que l’industriel n’avait certainement pas choisi d’avoir la simplicité pour sa modélisation en optant pour les scores PND et non pour les scores FAP, qui auraient été une possibilité de mondialisation alternative. Comme il y a beaucoup d’états de santé PND, 12 états de santé PND contre seulement quatre états FAP et comme on est sur des effectifs de patients très faibles puisqu’on est sur une maladie rare, on est face à une complexité de modéliser les probabilités de transition.

Cette complexité, on va la retrouver aussi au moment de valoriser les utilités puisque les données d’utilité étaient disponibles par stade FAP de la maladie, ce qui n’est pas le cas pour les scores PND. Après examen du dossier, nous avons été amenés à distinguer six réserves dans l’analyse de l’efficience, dont deux réserves majeures.

La première réserve porte sur le fait qu’on a une méta-analyse en réseau entre les données cliniques qui évaluent le vutrisiran et ses comparateurs. Elle est réalisée sans ajustement des populations de l’analyse de référence, ce qui n’est pas acceptable puisqu’on constate une très forte hétérogénéité entre les populations des essais. Elle est constatée, mais elle n’est pas neutralisée. Cela ne permet pas une estimation robuste de l’efficacité du vutrisiran.

La deuxième réserve majeure porte sur le fait que les décréments d’utilité associés au mode d’administration sont basés sur une étude de vignettes à partir d’une valorisation *time trade-off* population générale. La doctrine du guide méthodologique est très claire sur ce point. L’estimation des scores d’utilité par une approche fondée sur les vignettes n’est pas acceptable.

Compte tenu de ces deux réserves majeures et de l’ensemble des autres réserves relevées dans le dossier, l’efficience du produit n’est pas démontrée, de même que l’analyse d’impact budgétaire pâtit des mêmes limites. Je souscris par conséquent à l’ensemble de l’avis de la CEESP qui me paraît particulièrement très clair sur ce produit. Merci pour votre attention.

M. SERRIER.- Merci Sylvain. Merci Océane. Est-ce qu’il y a des questions ou des remarques sur ce dossier ? J’ai souvenir qu’en passage en GT, c’est un dossier qui a eu de gros problèmes méthodologiques qui souffraient de peu de contestations. Je ne sais pas s’il y a d’autres remarques. La conclusion est de fait assez simple puisque c’est invalidé.

J'ai une micro-remarque sur l'avis sur la revendication de l'industriel. C'est pour cela que je ne l'ai pas envoyé avant, c'est un petit point de détail. Sur la façon de présenter l'impact budgétaire, si on peut arrondir ici à la virgule anglaise. A la première lecture, je me suis dit que c'est énorme.

■ c'est un micro-détail.

Est-ce qu'il y a des remarques ou des questions ? Je vous propose que l'on passe au vote.

(Il est procédé au vote par appel nominatif.)

M. BEAUFILS.- 19 votants, 19 voix favorables. L'avis est adopté. Merci.

M. SERRIER.- Nous clôturons la CEESP pour ce matin. Nous reprendrons cet après-midi à 13 heures 30 pour ceux qui sont à distance. Sauf erreur de ma part, Lionel, il me semble que tu devras te déplacer sur le premier dossier de l'après-midi et que tu te déportes par précaution pour le deuxième.

M. PERRIER.- Non, je ne pense pas. J'ai noté un déport sur l'ECO-EFFI 590. Par contre, pour KEYTRUDA, de mémoire, il y a plus que sept comparateurs.

M. SERRIER.- OK, j'avais une information contradictoire, cela me va très bien. On se retrouve tout à l'heure.