



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

VYVGART (efgartigimod alfa)

Myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH)

Validé par la CEESP le 11 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	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
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	33
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	39
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	44
4. Complément C. de l'analyse de l'efficience	46
4.1. Choix structurants	46
4.2. Modélisation	46
4.2.2. Estimation des probabilités de transitions	48
4.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	53
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	54
4.4. Mesure et valorisation des coûts	57
4.5. Validation	58
4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	60
5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire	63
5.1. Données cliniques mobilisées	63
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	64
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	64
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	65
Table des annexes	67
Table des illustrations et des tableaux	75
Références bibliographiques	77
Abréviations et acronymes	78

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

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 Argenx France, soutient une demande de première inscription de VYVGART (efgartigimod alfa) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 10/08/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à environ 3 000 patients prévalents et 232 patients incidents.

Le montant de l'indemnité maximale en accès précoce publiée sur le site du CEPS au 26 janvier 2023 était de 7 721,94 € par UCD.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans l'indication de l'AMM;
- un RDCR de 219 641 €/QALY versus le mix de thérapie conventionnelle au prix de [REDACTED] € TTC par flacon de 20 mL retenu dans la modélisation – **invalidé par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de -28,8 millions d'euros sur trois ans au prix de [REDACTED] € TTC par flacon de 20 mL retenu dans la modélisation – **invalidé par la CEESP**.

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

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

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication dans le traitement du purpura thrombopénique immunologique, du pemphigus vulgaris, du pemphigus foliaceus, et de la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution des associations françaises Association des Myasthéniques Isolés et Solidaires (AMIS) et AFM-Téléthon ont été transmises à la HAS.

La contribution de l'association Association des Myasthéniques Isolés et Solidaires (AMIS) mets en avant :

- l'impact des symptômes très important sur la qualité de vie des patients, notamment en raison de l'invisibilité et l'imprévisibilité de la maladie ;
- la limite de l'offre thérapeutique actuelle, qui apporte des solutions palliatives mais dont l'efficacité est très limitée dans le temps et les effets secondaires importants, notamment liés à la corticothérapie au long cours ;
- l'impact lié aux hospitalisations fréquentes induites par les traitements actuels qui représentent une charge en matière de fatigue et de contraintes pour le patient et son entourage ;
- l'amélioration notable de la qualité de vie constatée par les patients inclus dans l'essai clinique d'efgartigimod alfa et par leur entourage ;
- l'opportunité d'une minimisation du risque de contracter des affections opportunistes avec l'efgartigimod alfa et de réduire l'usage de la corticothérapie au long terme.

La contribution de l'association AFM-Téléthon mets en avant :

- la complexité de la myasthénie, caractérisée par son caractère possiblement invalidant notamment lors d'événements graves (fausses routes, crises myasthéniques) ;
- l'impact de la relation à l'entourage pour les patients, notamment au regard des passages aux urgences récurrents. La maladie impacte également les proches psychologiquement, car les symptômes peuvent parfois être très impressionnants ;
- la volonté des patients d'une nouvelle thérapeutique avec délai d'action rapide sur un ensemble le plus large possible de symptômes, une efficacité durable, des effets secondaires contrôlables, des modalités de prise impactant le moins possible la vie quotidienne et plus accessible au regard du système hospitalier et des délais de consultation ;
- la pertinence de l'échelle du critère de l'essai au regard de l'intérêt d'une amélioration de deux points sur des items comme l'élocution, la mastication, la déglutition, la respiration, la diplopie, le ptôsis.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'établir l'efficience de VYVGART (efgartigimod alfa) par rapport aux stratégies thérapeutiques disponibles en France, dans le traitement des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH).

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée soulève une réserve majeure portant sur la méta-analyse en réseau développée dans l'objectif de comparer les alternatives retenues et dont la robustesse n'est pas assurée, en raison notamment :

- des différences de définition des critères de jugement principaux des essais ;
- des différences observées en matière d'âge et de sexe entre les deux populations ;
- de l'absence d'exploration et de discussion limitée quant aux potentiels modificateurs d'effet des traitements.

De plus, la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat soulève 7 réserves importantes et 5 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves de l'analyse de l'efficience).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

La réserve méthodologique majeure, portant sur la méta-analyse en réseau développée dans l'objectif de comparer les alternatives thérapeutiques retenues, invalide l'analyse coût-résultats.

Au-delà de cette réserve majeure, le choix d'un horizon temporel vie entière (53 ans) génère une incertitude importante compte-tenu des données disponibles et des hypothèses de modélisation relatives à l'efficacité des traitements et à la survie des patients.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie relatif à l'introduction sur le marché français de VYVGART (efgartigimod alfa) dans le traitement des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH).

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La réserve méthodologique majeure portant sur la méta-analyse en réseau, formulée dans l'analyse de l'efficacité, affecte la robustesse des données cliniques sur lesquelles repose l'analyse d'impact budgétaire. Par ailleurs, la méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire de VYVGART dans la population analysée soulève 1 réserve importante et 1 réserve mineure (cf. tableau de synthèse des réserves de l'analyse d'impact budgétaire).

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

La réserve méthodologique majeure, portant sur la méta-analyse en réseau développée dans l'objectif de comparer les alternatives retenues, invalide l'analyse d'impact budgétaire.

De plus, au-delà de cette réserve majeure, le développement concomitant de l'efgartigimod alfa et du ravulizumab, questionne la plausibilité de l'inclusion du ravulizumab au scénario « sans efgartigimod alfa » dans l'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 :

- les analyses économiques, fondées sur les années de vie gagnées ajustées par la qualité de vie et sur les années de vie gagnées, sont invalidées par la réserve majeure portant sur les données cliniques comparatives ;
- l'analyse d'impact budgétaire, incluant le ravulizumab dont le développement et l'accès au marché est concomitant, est invalidée en raison de la robustesse non assurée des données cliniques mobilisées. Par conséquent l'impact budgétaire lié à l'introduction du produit demeure inconnu.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, des données d'efficacité comparatives robustes seraient attendues.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Horizon temporel Horizon temporel vie entière (53 ans) non approprié au regard de l'incertitude générée par les choix et hypothèses de modélisation concernant l'efficacité des traitements et la survie des patients.		+	
Modélisation			
Population simulée Transposabilité de la population simulée à la population française non assurée, au regard notamment des différences observées en matière d'âge et de sévérité de la maladie.		+	
Structure du modèle Transposition incertaine au score MG-ADL de la relation entre sévérité de la maladie et survenue des crises, participant notamment à différencier les stratégies comparées en matière de survie, sans qu'aucun bénéfice des traitements sur la mortalité ne soit démontré.		+	
Evènements intercurrents – Transposition incertaine au score MG-ADL de la relation entre sévérité de la maladie et survenue des exacerbations. Impact mineur de ce choix sur les résultats. – Transposition incertaine à l'état MG-ADL ≥ 10 de l'administration en pratique courante de cures chroniques d'immunoglobulines privilégiée chez les patients ayant un stade sévère.	- -		
Hypothèses d'extrapolation Hypothèses incertaines de maintien d'un effet identique au cours des différents cycles de traitement par efgartigimod alfa et de l'effet relatif du ravulizumab, au regard notamment de la durée de suivi des patients et de la durée de la simulation. Analyse de sensibilité en scénario associée non pertinente.		+	
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Robustesse de la méta-analyse en réseau non assurée, en raison notamment des différences de définition des critères de jugement principaux des essais, des différences observées en matière d'âge et de sexe entre les deux populations, en l'absence d'exploration et de discussion limitée quant aux potentiels modificateurs d'effet des traitements.			++
Absence de justification du choix des données sur lesquelles repose l'estimation des probabilités de transition modélisant l'efficacité à partir du deuxième cycle de traitement et plus. Analyse de sensibilité en scénario associée non pertinente.		+	
Relation entre le score MG-ADL des patients et la dose de GC non documentée participant notamment à différencier les stratégies comparées en matière de survie, sans qu'aucun bénéfice des traitements sur la mortalité ne soit démontré. Hypothèse inadéquatement explorée.		+	
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Estimation incertaine des durées de traitement pour des raisons autre que l'absence de réponse compte-tenu notamment des méthodes et approches de modélisation non comparables entre les traitements et de l'absence de discussion et d'analyse de sensibilité.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Absence de description de la méthode d'estimation du score d'utilité relatif à l'état crise, et fragilité de la valeur estimée.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Mesure et valorisation des coûts			
Identification et mesure des ressources consommées des postes de coûts relatifs au suivi de la maladie, aux crises et aux exacerbations non robustes, reposant sur l'avis d'experts.	-		
Analyses de sensibilité			
Intervalle de variation (bornes haute et basse) du taux de mortalité lié à la survenue des crises testé en analyse de sensibilité déterministe univariée ne couvrant pas la variabilité observée du paramètre dans la littérature.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Données cliniques mobilisées			
Robustesse des données cliniques mobilisées non assurée (en cohérence avec la réserve méthodologique majeure relative à la méta-analyse en réseau de l'analyse de l'efficacité)			++
Analyse de sensibilité			
Absence d'analyse de sensibilité déterministe univariée portant sur la variabilité des bornes des paramètres.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Identification et mesure des ressources consommées des postes de coûts relatifs au suivi de la maladie, aux crises et aux exacerbations non robustes, reposant sur l'avis d'experts (en cohérence avec l'analyse de l'efficacité).	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	VYVGART (efgartigimod alfa) 20 mg/ml, solution à diluer pour perfusion
Laboratoire	ARGENX France
Domaine thérapeutique	Myasthénie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 10/08/2022 « VYVGART est indiqué en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) ».
Indication demandée au remboursement	« VYVGART est indiqué en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH) ».
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	III (modérée)
Conditions de prescription et de délivrance/statut particulier	– Liste I – Médicament orphelin (date octroi du statut : 21/03/2018) – Médicament réservé à l'usage hospitalier – Médicament de prescription réservée aux spécialistes en neurologie – Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement (SPT)
Accès compassionnel ou Accès précoce	– Accès compassionnel depuis le 16/12/2021 (11 patients traités) Indication : « patients symptomatiques atteints de myasthénie auto-immune généralisée réfractaire c'est-à-dire non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux traitements actuellement disponibles » – Accès précoce depuis le 21/07/2022 (nombre de patients traités non rapporté). Indication : « en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (aRach) restant symptomatiques, et qui sont non-répondeurs, non éligibles ou intolérants aux alternatives actuellement disponibles »
Indemnité maximale d'accès précoce	Coût pour une dose de 20 mg/ml : 7 721,94 € TTC
Population cible	Population cible : Environ 3 000 patients prévalents et 232 patients incidents
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ██████ par an par patient
Montant remboursable	Montant annuel remboursable dans l'indication : ██████ d'euros en 2 ^e année pleine
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'affaire ; 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 industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	L'efgartigimod alfa, principe actif de VYVGART, est un fragment d'anticorps dirigé contre les récepteurs néonataux Fc ou FcRn, responsables du recyclage physiologique des immunoglobulines G (IgG). En bloquant le récepteur FcRn, l'efgartigimod alfa peut réduire les taux d'IgG de manière spécifique en favorisant leur élimination, y compris les auto-anticorps pathogènes en cause dans la myasthénie auto-immune
Pathologie concernée	Myasthénie auto-immune généralisée
Prise en charge thérapeutique	La mise en place d'un traitement symptomatique par inhibiteurs de la cholinestérase administrés par voie orale, à base de bromure de pyridostigmine ou de chlorure d'ambéonium, est recommandée en première intention. L'immunothérapie au long cours doit être envisagée dès que les symptômes ne sont pas suffisamment ou durablement améliorés par les inhibiteurs de la cholinestérase. Le traitement immunomodulateur de première ligne repose sur des corticoïdes (prednisone ou prednisolone), des immunosuppresseurs utilisés hors AMM (azathioprine ou le mycophénolate mofétil en alternative à celle-ci), ou l'association des deux. En cas de non-contrôle de la myasthénie sous traitement immunomodulateur de première ligne ou d'intolérance à ces traitements, une immunothérapie de seconde ligne hors AMM sera alors discutée avec comme options thérapeutiques citées par le PNDS 2015 : – le rituximab, proposé dans les formes résistantes aux corticoïdes et à l'azathioprine, – la ciclosporine et le tacrolimus, proposés en cas de myasthénie réfractaire aux autres traitements, – et le cyclophosphamide, réservé pour des indications particulières (échec des autres thérapeutiques, association à un lupus grave). Dans les situations spécifiques de myasthénie réfractaire, seule la spécialité SOLIRIS (eculizumab) dispose d'une AMM cependant cette spécialité n'est actuellement pas prise en charge dans l'indication. Enfin, en cas de poussées aiguës et sévères de myasthénie (incluant les crises myasthéniques), une amélioration rapide mais temporaire peut être obtenue par les échanges plasmatiques (EP) ou l'injection d'immunoglobulines par voie intraveineuse (IgIV). Chez certains patients, des EP ou des IgIV régulières (mensuelles) peuvent être nécessaires en traitement de fond (utilisation hors AMM) en cas d'intolérance ou d'inefficacité des autres traitements.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	VYVGART (efgartigimod alfa), en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine, est une nouvelle option de traitement dans la prise en charge de la myasthénie, dont l'efficacité a été démontrée dans une étude de bon niveau de preuve, avec un bon profil de tolérance.

Dans le dossier déposé auprès de la CT, l'industriel déclare 4 études cliniques en cours concernant l'aire thérapeutique. Des demandes d'extension sont susceptibles dans les 3 années à venir.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Purpura thrombopénique immunologique		
Etude ADVANCE NCT04188379	Etude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod administré par voie IV chez des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.	Date de fin d'étude : Février 2022 Résultats positifs communiqués le 5 mai 2022

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude ADVANCE SC NCT04687072	Etude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod PH20 administré par voie sous-cutanée chez des patients atteints de purpura thrombopénique immunologique.	Date prévisionnelle de l'analyse principale : Juillet 2022 Date prévisionnelle de fin d'étude : Juillet 2022
Pemphigus vulgaris et pemphigus foliaceus		
Etude ADDRESS NCT04598451	Etude de phase 3 multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod PH20 administré par voie sous-cutanée chez des patients atteints de pemphigus vulgaris et pemphigus foliaceus	Date prévisionnelle de l'analyse principale : Juin 2022 Date prévisionnelle de fin d'étude : Août 2022 NB : délai allongé (conflit russo-ukrainien)
Polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique		
Etude ADHERE NCT04281472	Etude de phase 2 multicentrique, randomisée, en double-aveugle, contrôlée contre placebo évaluant l'efficacité et la tolérance de l'efgartigimod PH20 administré par voie sous-cutanée chez des patients atteints de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique	Date prévisionnelle de l'analyse principale : Août 2023 Date prévisionnelle de fin d'étude : Août 2023

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		
Evaluer l'efficience de VYVGART (efgartigimod alfa), par rapport aux stratégies thérapeutiques disponibles en France dans l'indication revendiquée au remboursement, à savoir : « <i>en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH)</i> ».	L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement et de l'AMM.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) + analyse coût-efficacité (ACE)	Les types d'analyses sont conformes aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : collective restreinte au système de santé	La perspective retenue est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : vie entière (53 ans) L'argumentaire du choix de l'horizon temporel repose sur : – l'histoire naturelle de la maladie : maladie chronique, au caractère évolutif et fluctuant au cours du temps ; – l'espérance de vie des patients atteints de myasthénie généralisée est proche de celle de la population générale française. Les analyses sur la mortalité des patients à partir des données du registre BNDMR, comparées à celle de la population générale, témoignent d'une mortalité non statistiquement différente entre les patients atteints de myasthénie généralisée et la population française ; – l'âge des patients de l'essai ADAPT, de 46,9 ans et la faible proportion de patients (12%) de plus de 65ans dans l'essai ADAPT ; – l'amplitude d'effet d'efgartigimod alfa constante au cours du temps (amplitude d'effet similaire observée sur huit périodes de traitement) observée dans les données exploratoires de l'essai ADAPT+. Analyses de sensibilité : 30 ans (RDCR +43%)	Le choix d'un horizon temporel vie entière est un choix qui semble être pertinent au regard de la chronicité de la myasthénie généralisée. Toutefois, conformément aux recommandations méthodologiques de la HAS, le choix de l'horizon temporel doit relever d'un arbitrage tenant compte de l'incertitude générée par les hypothèses de modélisation formulées. Des hypothèses de modélisation et d'extrapolation relatives à l'efficacité des traitements (maintien dans le temps d'une efficacité identique pour les cycles de traitement par efgartigimod alfa et de l'effet relatif pour le ravulizumab) et à la survie des patients (à travers les liens entre score MG-ADL et survenue des crises d'une part, et dose de glucocorticoïdes d'autre part) génèrent une incertitude importante compte-tenu notamment des données à disposition et sont inadéquatement explorées (cf. analyses critiques ci-après). Cette incertitude semble ne pas avoir été appréciée dans l'arbitrage conduit par l'industriel pour déterminer le choix de l'horizon temporel. Par ailleurs, dans le cas d'un horizon temporel vie entière, l'âge de la population simulée à l'initiation de la modélisation revêt une importance particulière, car participe à déterminer la durée de la simulation, de 53 ans. Toutefois, l'âge moyen de la	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	population simulée à l'initiation de la modélisation semble être sous-estimé par rapport à l'âge moyen attendu dans la population française (âge de la population simulée 46,9 ans vs. 55,8 ans pour les patients du registre de la BNDMR) (cf. section relative à la population simulée). Ainsi, le choix d'un horizon temporel vie entière n'apparaît pas approprié.	
Actualisation : 2,5% jusqu'à 30 ans puis diminution du taux jusqu'à un plancher de 1,5% <i>Analyses de sensibilité</i> : 0% (RDCR -50%), 4% (RDCR +54%)	Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (RACH+)	La population d'analyse correspond à l'indication pour laquelle une ASMR III est revendiquée.	Aucune
Options comparées L'identification des interventions comparées repose sur le Protocole National de diagnostic et de soins (PNDS) de la myasthénie auto-immune de 2015. L'utilisation des options thérapeutiques identifiées dans la pratique courante est documentée par une étude PMSI menée par l'industriel et l'avis d'experts cliniciens. Le rituximab est utilisé en hors AMM en pratique courante, chez 10% à 30% des patients selon l'avis d'experts. Les cures chroniques d'immunoglobulines en intraveineuse (IgIV) sont utilisées en pratique courante chez 5% à 33% des patients, selon une étude PMSI et l'avis d'experts. L'éculizumab dispose d'une AMM dans l'indication, néanmoins, en l'absence de sollicitation du remboursement par le laboratoire, le traitement n'est pas pris en charge par l'Assurance maladie dans cette indication. Le développement du ravulizumab dans la myasthénie auto-immune généralisée est concomitant à celui d'efgartigimod alfa. Le CHMP a rendu un avis positif le 21 juillet 2022 pour l'extension d'indication du ravulizumab dans le traitement, <i>en association au traitement standard des patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH)</i>. Le ravulizumab bénéficie en France d'une autorisation d'accès précoce depuis le 19 mai 2022. De plus, des données cliniques sont disponibles dans la pathologie (essai CHAMPION-MG), et ravulizumab dispose d'un prix facial en France.	L'identification des interventions comparées à partir du PNDS est acceptable. Les sources utilisées pour documenter l'utilisation en pratique courante sont limitées, cependant la myasthénie est une maladie rare pour laquelle peu de données de vie réelle sont disponibles. Compte-tenu de sa mise à disposition à travers le dispositif d'accès précoce et la disponibilité d'un prix public, le ravulizumab pourrait constituer une alternative thérapeutique d'intérêt. Toutefois, son intégration à l'analyse soulève une réserve méthodologique majeure (cf. section Méthodes d'estimation des probabilités de transition). Par ailleurs, compte-tenu d'un développement concomitant à efgartigimod alfa et du manque de robustesse anticipé de la comparaison indirecte sur laquelle repose son inclusion à l'analyse – identifiés au stade de l'échange technique – le ravulizumab n'était pas nécessairement attendu en analyse de référence. La transposabilité de la composition du mix de thérapies conventionnelles à la pratique française a été discutée au regard des données en vie réelle disponibles dans l'indication (23 patients français dans l'étude MyRealWorldMG ayant reçu un traitement dans les 12 derniers mois). Les traitements et leur taux d'utilisation sont comparables mais cette comparaison est sujette à caution compte-tenu de l'effectif sur laquelle elle repose. L'exclusion du rituximab et des cures d'IgIV de l'analyse de référence est acceptable, en l'absence de données cliniques permettant de conduire une méta-analyse robuste incluant ces interventions.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Les interventions retenues en analyse de référence sont : – Intervention évaluée : efgartigimod alfa en association à un mix de thérapies conventionnelles ; – Comparateurs : • mix de thérapies conventionnelles • ravulizumab, en association à un mix de thérapies conventionnelles ; La composition du mix de thérapies conventionnelles repose sur les données de l'essai pivot ADAPT (détails présentés en section 4.1, Tableau 6). La composition du bras mix de thérapies conventionnelles a été comparée aux données des patients français de l'étude observationnelle internationale MyRealWorldMG, étude (39 français sur 677 patients européens). <i>Analyse complémentaire : Mix de thérapies conventionnelles – incluant le rituximab et les IgIV (RDCR -31%)</i>	Pour explorer l'incertitude liée à ce choix, une analyse complémentaire incluant le rituximab et les cures chroniques d'IgIV a été menée. Toutefois, la portée de cette analyse est limitée par l'hypothèse d'équivalence entre le mix de thérapie conventionnelle de l'analyse de référence et le mix de thérapies conventionnelles incluant le rituximab et les cures chroniques d'IgIV. L'industriel justifie cette dernière par une absence d'efficacité statistiquement significative dans les essais cliniques. Dans cette analyse, seuls les coûts supplémentaires liés à ces traitements sont considérés dans le bras comparateur. L'analyse complémentaire présentée par l'industriel repose sur des hypothèses fortes et discutables (ci-dessous). Ses résultats sont présentés à titre indicatif (cf. section résultats) et doivent être lus avec précaution – équivalence d'efficacité entre le rituximab, les cures d'IgIV et le mix de thérapies conventionnelles ; – distribution du rituximab et des cures chroniques d'IgIV proposée, reposant uniquement sur avis d'experts et surestimant la proportion des patients pris en charge par les cures d'IgIV, au regard des données de l'étude PMSI. Les comparateurs retenus dans l'analyse ne sont pas exhaustifs, cependant le choix d'exclure les interventions non retenues dans l'analyse est dûment justifié.	

Modélisation

Population simulée : Les caractéristiques à l'entrée du modèle correspondent à la population d'analyse du critère de jugement principal de l'essai ADAPT, soit 67% de la population totale de l'essai : âge moyen : 46,9 ans ; proportion de femme : 66,7% ; délai moyen depuis le diagnostic : 9,3 ans ; antécédents de thymectomie : 58,1% ; score moyen MG-ADL à l'inclusion : 8,8 (cf Tableau 7).

Analyse de la représentativité : L'analyse de la représentativité de la population simulée à la population française repose sur :

- une analyse de la Banque Nationale de Données des Maladies Rares (BNDMR)
- une étude observationnelle internationale MyRealWorldMG, menée chez 677 patients européens, dont 23 français répondant aux critères d'inclusion de l'essai ADAPT

Analyse de sensibilité : Caractéristiques des patients – âge et sexe des patients du registre BNDMR (RDCR +32%) ; Caractéristiques des patients – score MG-ADL à l'inclusion des patients de l'étude MyRealWorldMG (RDCR -0,1%)

Les caractéristiques de la population simulée sont similaires à celles de la population de patients français de l'étude de vie réelle MyRealWorldMG et du registre BNDMR, à l'exception :

- de l'âge moyen de la population simulée, qui est inférieur à celui observé dans le registre français BNDMR (46,9 vs. 55,8). Cette différence s'explique selon l'industriel puisque le registre BNDMR est un registre national incluant tous les patients atteints de myasthénie généralisée, y compris les patients contrôlés. Une analyse de sensibilité simulant l'âge et le sexe moyen du registre BNDMR, conduit à une augmentation du RDCR de +32% en comparaison à l'analyse de référence. Par ailleurs, compte-tenu de l'horizon temporel vie entière retenu, l'incertitude autour de l'âge de la population simulée a d'autant plus d'importance ;
- de la sévérité de la maladie selon la classification MGFA. Dans l'étude MyRealWorldMG, la proportion de patients ayant une maladie de stade II est

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	plus faible que dans l'essai clinique ADAPT (8,7% versus 41,1%), et la proportion de patients ayant une maladie de stade IV plus importante que dans l'essai clinique ADAPT (39,4% versus 3,9%). L'impact de ce choix sur les résultats ne peut être exploré en analyse de sensibilité. Une analyse de sensibilité sur les scores MG-ADL à l'inclusion a été conduite. L'impact sur les résultats est négligeable avec une variation de 0,1% du RDCR., cependant cette analyse ne permet pas d'explorer pleinement l'incertitude autour de la sévérité de la population simulée, compte-tenu des différences entre la classification MGFA et le score MG-ADL. La transposabilité de la population simulée à la population française n'est pas assurée, au regard notamment des différences observées en matière d'âge, dont l'impact sur les résultats est important, et en matière de sévérité, dont l'impact sur les résultats ne peut être exploré.	Importante
Modèle : Markov à 6 états Etats du modèle : – MG-ADL < 5 ; – MG-ADL 5-7 ; – MG-ADL 8-9 ; – MG-ADL ≥10 ; – Crise ; – Mort. A l'initiation de la modélisation, les patients sont distribués dans les états de santé de classes de scores MG-ADL (<i>Myasthenia Gravis Activities of Daily Living</i>, évaluant la sévérité fonctionnelle de la maladie), selon les scores observés à l'inclusion dans l'essai ADPAT (cf. Tableau), et peuvent transiter entre ces derniers au cours de la simulation. La survenue des crises, est supposée indépendante du traitement et dépendante de l'état de santé relatif à la sévérité de la maladie. Les patients restent un cycle dans l'état crise puis peuvent transiter vers l'état MG-ADL ≥10 ou décès. La modélisation des séquences de traitements de l'efgartigimod alfa repose sur : – une période de traitement : administration de l'efgartigimod alfa en association au mix de thérapie conventionnels ; – une période inter-traitement : arrêt de l'administration de l'efgartigimod alfa et maintien de l'administration du mix de thérapie conventionnelle.	Le choix de la structure du modèle est acceptable compte tenu de l'histoire naturelle de la maladie. Le choix de définir la crise comme un état de santé est acceptable compte-tenu de : – la prise en charge spécifique : arrêt du traitement d'entretien en cours et administration d'un traitement spécifique (soins de réanimation et IgIV) ; – la mortalité accrue des patients suite à ces crises ; – l'impact sur l'évolution des patients vers un état de santé sévère. Le choix de supposer que la survenue des crises est indépendante du traitement reçu est justifié en l'absence de démonstration d'un effet spécifique des traitements sur les crises. Concernant, le choix de supposer que la survenue des crises est liée au score MG-ADL des patients : – La relation entre la survenue des crises et le score MG-ADL n'est pas établie : • L'industriel identifie l'étude de Ramos et al., qui fait état de crise chez des patients ayant une maladie de stade IIb ou supérieur, selon la classification MGFA, ce qui suggère, d'après l'industriel qu'une maladie plus active est associée à une probabilité plus élevée de crise myasthénique. Toutefois, la classification MGFA et le score MG-ADL sont des outils différents de mesure de la sévérité de la maladie. • Et l'industriel justifie cette relation par une tendance observée dans l'étude de vie réelle MyRealWorldMG, suggérant que les patients dont la maladie est la	Aucune Aucune Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
La structure du modèle et le détail des possibilités d'évolution entre états de santé sont présentés respectivement Figure 1 et Tableau 8. <i>Analyse de sensibilité : survenue des crises indépendante de l'état de santé des patients (RDCR -43%)</i>	plus active (score MG-ADL plus élevé) ont un plus grand risque de nécessiter des hospitalisations ou séjours en soins intensifs du fait de leur maladie. Cependant, aucune corrélation statistiquement significative n'a été démontrée. – D'autre part, la survenue d'une crise n'est pas envisagée pour l'état de santé le moins sévère (MG-ADL <5). Ce choix n'est ni documenté ni discuté par l'industriel. – Bien qu'il puisse être entendu que la sévérité de la maladie et la survenue des crises soient liées, et au-delà du caractère conservateur apparent de ce choix (suggéré par l'analyse de sensibilité proposée, considérant une survenue des crises identique entre les états de santé MG-ADL 5-7, MG-ADL 7-9 et MG-ADL ≥10 (RDCR -43%)), la mise en œuvre de cette relation dans la modélisation à travers notamment sa transposition au score MG-ADL est incertaine et n'est pas suffisamment justifiée. De plus, son impact sur les résultats est important en particulier du fait de la surmortalité modélisée induite par la survenue des crises myasthéniques, introduisant une différence de survie entre les stratégies de la modélisation, sans qu'un bénéfice des traitements sur la survie n'ait été démontré (cf. validation externe).	
Événements intercurrents Exacerbations : aggravation transitoire de l'état du patient nécessitant l'administration d'IgIV ou la réalisation d'échanges plasmatiques (EP), lors d'une hospitalisation. Impact sur l'utilité et les coûts modélisé à chaque cycle tout au long de la durée de la simulation. La survenue des exacerbations est indépendante du traitement et dépendante de l'état de santé, relatif à la sévérité de la maladie. <i>Analyse de sensibilité : survenue des exacerbations indépendante de l'état de santé des patients (RDCR +11,6%)</i> Effets indésirables : Evènements indésirables (EI) de grade 3 et 4 observés dans les essais ADAPT et CHAMPION-MG. Impact sur l'utilité et les coûts modélisé à chaque cycle tout au long de la durée de simulation. Arrêts de traitement : – pour absence de réponse au traitement : • pour efgartigimod alfa : correspondant aux patients ayant deux cycles de traitement successifs sans réponse, c'est-à-dire sans diminution d'au moins deux points du score MG-ADL (temporalité de l'évaluation de la réponse, validée	Exacerbations Le choix de définir l'exacerbation comme un événement intercurrent est justifié puisqu'il s'agit d'un état transitoire pour lequel, il n'est pas attendu de modification de l'évolution des patients après cet événement. La modélisation d'un impact sur la qualité de vie des patients et sur le coût de prise en charge est acceptable au regard de la définition clinique de cet événement. Le choix de supposer que la survenue des exacerbations est indépendante du traitement reçu est justifié en l'absence de démonstration d'un effet spécifique des traitements sur les exacerbations. Concernant, le choix de supposer que la survenue des exacerbations est liée au score MG-ADL des patients : – La relation entre la survenue des exacerbations et le score MG-ADL n'est pas établie dans la littérature : • l'industriel justifie cette relation par une tendance observée dans l'étude de vie réelle MyRealWorldMG, suggérant que les patients dont la maladie est la plus active (score MG-ADL plus élevé) ont un plus grand risque de nécessiter des hospitalisations ou séjours en soins intensifs du fait de leur maladie. Cependant, aucune corrélation statistiquement significative n'a été démontrée.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
par les experts consultés). Les patients perdent le bénéfice du traitement et l'efficacité du mix de thérapies conventionnelles uniquement leur est imputée. • pour ravulizumab : correspondant aux patients ayant une absence de réduction d'au moins deux points sur le score MG-ADL à la semaine 26, par rapport à l'inclusion. Les patients perdent le bénéfice du traitement et l'efficacité du mix de thérapies conventionnelles leur est imputé à partir du 7^{ème} cycle du modèle, (soit la semaine 28). – arrêts pour d'autres raisons : correspondant au choix du patient, de l'investigateur ou toxicité. Les patients perdent le bénéfice du traitement et l'efficacité du mix de thérapies conventionnelles leur est imputé après arrêt du traitement. Cures chroniques d'IgIV pour les patients dans l'état MG-ADL ≥ 10 : Impact sur les coûts tout au long de la durée de la simulation.	– Bien qu'il puisse être entendu que la sévérité de la maladie et la survenue des exacerbations soient liées, la mise en œuvre de cette relation dans la modélisation et sa transposition au score MG-ADL est incertaine. Enfin, en comparaison à une absence de lien entre le score MG-ADL et les exacerbations, ce choix est favorable, mais son impact est quantifié. Arrêts de traitement : Le choix de définir deux types d'arrêts semble cohérent avec la pratique clinique attendue. La définition des patients non-répondeurs semble acceptable compte-tenu des critères de jugement dans les essais cliniques ADAPT et CHAMPOIN-MG. Une incertitude subsiste toutefois quant à la transposabilité en pratique courante de l'utilisation d'efgartigimod alfa et du ravulizumab, en particulier s'agissant de la temporalité d'évaluation de la réponse et de la décision d'arrêt de traitement. Cures chroniques d'IgIV pour les patients dans l'état MG-ADL ≥ 10 : – Aucune efficacité des IgIV n'est prise en considération, seuls les coûts relatifs à ce traitement sont pris en compte. Ce choix est justifié par l'absence de mise en évidence d'un bénéfice clinique statistiquement significatif des IgIV par rapport au mix de thérapies conventionnelles. – Le choix de considérer le recours en hors-AMM aux cures chroniques IgIV privilégié chez les patients ayant un stade sévère de la maladie est cohérent, avec la pratique courante et la littérature. Cependant le choix de l'état MG-ADL ≥ 10, le plus sévère, est guidé uniquement par les avis d'expert. Compte-tenu des bénéfices cliniques du produit évalué modélisés sur le score MG-ADL, conduisant à une diminution relative des patients dans l'état de santé le plus sévère, ce choix participe à favoriser le produit évalué. Par ailleurs, l'analyse complémentaire, modélisant notamment l'administration de cures chroniques d'IgIV dans des états de santé moins sévères, ne permet pas d'explorer toutes choses égales par ailleurs, l'incertitude relative à ce choix.	Mineure
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 53 ans (692 cycles) Cycles : 4 semaines (28 jours), avec correction de demi-cycle Hypothèses d'extrapolation et de modélisation : <i>Efficacité des traitements</i>	La durée des cycles est adaptée à la simulation des cycles de traitement et d'inter-traitement d'efgartigimod alfa. – Le maintien d'un effet traitement identique au cours des différents cycles de traitement par efgartigimod alfa et de l'effet relatif du ravulizumab, sont des hypothèses fortes, au regard notamment de la durée de suivi des patients et de la	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– efgartigimod alfa : • maintien d'un effet traitement identique au cours des différents cycles de traitement par efgartigimod alfa, justifié par l'industriel par l'observation d'une amplitude d'effet similaire entre les différents cycles de traitement de l'essai ADAPT+ (durée moyenne de suivi de 363 jours), • durée minimale de la période inter-traitement fixée à 4 semaines, justifiée comme étant la durée minimale fixée dans le RCP – ravulizumab : effet traitement relatif maintenu dans le temps à partir du cycle 6, sauf en cas de crise – mix de thérapies conventionnelles : effet traitement relatif maintenu dans le temps à partir du cycle 1, sauf en cas de crise <i>Analyses de sensibilité : perte d'efficacité d'efgartigimod alfa et ravulizumab (RDCR +27 %), 8 semaines durée minimale inter-traitement par efgartigimod alfa (RDCR -34%),</i> Mortalité – Non spécifique : hypothèse d'un risque de décès comparable à celui de la population générale française, justifiée notamment par l'industriel par : • la prise en charge actuelle de la myasthénie généralisée en France ; • une mortalité statistiquement significativement non différente entre les patients atteints de myasthénie généralisée du registre BNDMR et la population générale française. – Spécifique : • liée à l'utilisation des glucocorticoïdes : - application d'un surrisque associé à l'utilisation des glucocorticoïdes (GC), différencié selon la dose (haute [$>10\text{mg/jour}$] vs. basse dose [$<10\text{ mg/jour}$]) administrée, et dépendante du score MG-ADL des patients • liée à la survenue des crises (cf. section relative à la structure du modèle) Les scores d'utilité : évolution des scores d'utilité relatifs aux états de santé en fonction de l'âge de la cohorte (cf. estimation de l'utilité). <i>Analyses de sensibilité : Absence de désutilité liée à l'âge (RDCR -12%),</i>	durée de la simulation. L'analyse de sensibilité en scénario, proposée par l'industriel pour explorer l'incertitude générée par ces hypothèses, apparaît peu pertinente dans la mesure où elle suppose une perte d'efficacité totale (retour à la distribution des scores MG-ADL correspondant à l'initiation de la modélisation) pour les patients concernés (pour 2% des patients à un an, puis 20%), et le maintien des coûts des traitements. Plutôt que de la modélisation d'une éventuelle atténuation de l'efficacité des traitements pour les patients traités dans le temps, il pourrait s'agir davantage d'une analyse de sensibilité extrême visant à tester la règle d'arrêt de traitement pour d'autres raisons que l'absence ou perte de réponse, qui suppose quant à elle une distribution des scores MG-ADL correspondant à l'efficacité du mix de thérapies conventionnelles. – L'hypothèse de maintien de l'effet relatif du ravulizumab et du mix de thérapies conventionnelles dans le temps ont pour conséquence implicite la stabilisation du score MG-ADL des patients traités. – Concernant la fixation de la durée de la période minimale inter-traitement de l'efgartigimod alfa : • d'après une analyse post-hoc réalisée par l'industriel, la durée moyenne des cycles de traitement dans ADAPT et ADAPT+ était de 85,9 jours, soit en moyenne 4,25 séquences annuelles de traitements par patient traité. • suite à l'échange technique, la durée minimale inter-traitement a été réduite à 4 semaines (8 semaines auparavant) • ainsi, bien que se conformant à la durée minimale indiquée dans la RCP, la durée minimale spécifiée en analyse de référence est inférieure à celle observée en moyenne au cours de l'essai. • Une analyse de sensibilité, testant l'impact d'une durée inter-traitement de 8 semaines sur les résultats, indique que le choix de l'analyse de référence, bien que paraissant court au regard de la pratique expérimentale, semble être conservateur. Mortalité – L'hypothèse de mortalité comparable entre la population évaluée et la population française est acceptable au regard des connaissances actuelles. – La considération d'une mortalité liée à l'utilisation des glucocorticoïdes apparaît pertinente au regard de la revue systématique de la littérature conduite. Toutefois, la relation entre le score MG-ADL des patients et la dose de GC n'est pas documentée, et est inadéquatement explorée (cf. estimation des probabilités de transition).	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Utilité : choix approprié au regard de la durée de la simulation et impact sur les résultats de ce dernier exploré.	
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Sources de données : – Méta-analyse en réseau (MAR) <i>ad hoc</i> ayant pour objectif la comparaison de l'efgartigimod alfa au ravulizumab. • Le réseau (cf. Figure 3) est constitué de : - l'essai ADAPT : essai clinique de phase III, de supériorité, multicentrique, randomisé selon un ratio 1:1, en double aveugle, en groupes parallèles, conduit chez 167 patients dans 56 centres dans 15 pays, étudiant le groupe efgartigimod alfa versus le groupe placebo et ayant comme critère de jugement principal le pourcentage de patients RCh+ répondeurs sur le score MG-ADL lors du premier cycle de traitement - l'essai CHAMPION-MG : essai clinique multicentrique, randomisé selon un ratio 1:1 en double-aveugle, conduit chez 175 patients, comparant ravulizumab versus placebo en association à un mix de traitements de fond et ayant comme critère de jugement principal la variation du score MG-ADL totale à 26 semaines par rapport à l'inclusion. • Méthode : - MAR à effets fixes - Estimation de l'efficacité relative des traitements à 4 semaines - Estimation de l'efficacité relative des traitements au « meilleur moment de réponse » (4 semaines pour efgartigimod alfa et 26 semaines pour ravulizumab), en lien avec la définition des critères de jugement principaux des essais cliniques pivots. – Essai ADAPT+ : étude d'extension de l'essai ADAPT – Etude MyRealWorldMG : étude observationnelle internationale dont l'objectif est de documenter l'impact de la myasthénie sur le quotidien des patients (symptômes, traitements, qualité de vie, activités de la vie quotidienne), menée chez 677 patients européens atteints de MG généralisée, dont 39 français – INSEE : données de mortalité de la population générale française	Sources de données D'une manière générale, la MAR réalisée sur laquelle repose l'estimation des probabilités de transition n'est pas suffisamment documentée et présente des limites ne permettant pas de conforter sa robustesse. Analyse de la robustesse de la MAR – L'industriel a présenté des tableaux (cf. Tableau 10) synthétisant des caractéristiques des données issues des essais pivots relatifs aux deux interventions (designs, caractéristiques démographiques, critères de jugement). – Ces tableaux ont permis l'identification de différences de caractéristiques reflétant une forte hétérogénéité non discutée par l'industriel, impactant la robustesse de la MAR et dont l'impact sur les probabilités de transition estimées à partir de la MAR est incertain : • Les critères de jugement principaux des essais ADAPT et CHAMPION-MG ne sont pas strictement comparables : - dans l'essai pivot ADAPT portant sur efgartigimod alfa, le critère de jugement principal est le pourcentage de répondeurs, alors que dans CHAMPION-MG, le critère de jugement repose sur la variation moyenne du score MG-ADL ; - le temps d'évaluation du critère diffère : à la fin du premier cycle de traitement (4 semaines) pour efgartigimod alfa, et à l'issue de la 26^{ème} semaine pour ravulizumab. Ainsi, le critère de jugement considéré dans la MAR pour exprimer l'efficacité relative des traitements n'est pas méthodologiquement acceptable et les résultats de la MAR ont une portée exploratoire. • Hétérogénéité de certaines caractéristiques démographiques des populations des essais : - l'âge : les patients de l'essai ADAPT étaient plus jeunes que les patients de l'essai CHAMPION-MG : âge moyen à l'inclusion de 46,9 ans (ET=15,4) vs. 55,6 ans (ET=15,1) ; - sexe : la proportion de femmes est plus importante dans l'essai ADAPT que dans l'essai CHAMPION-MG (66,7 % vs. 51%).	

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM		Réserve						
Estimation des probabilités de transition entre les états de santé relatifs à la sévérité de la maladie – Repose sur les variations moyennes des score MG-ADL Bras efgartigimod alfa + mix de thérapie conventionnelle Efficacité du bras reposant sur la pondération entre l'efficacité des patients traités par efgartigimod alfa + mix de thérapies conventionnelles (patients répondeurs) et par les patients traités par le mix de thérapies conventionnelles uniquement (patients non-répondeurs) : – Patients traités par le mix de thérapie conventionnelle uniquement : considération des probabilités de transition du bras mix de thérapie conventionnelle. – Patients traités par efgartigimod alfa + mix de thérapie conventionnelle : • Estimation des probabilités de transition à partir des données de l'essai ADAPT • Présentation des données mobilisées (essai, bras, type de population, effets et séquence de traitement) dans l'estimation des probabilités de transition selon les types de cycle et séquences modélisés (traitement, inter-traitement obligatoire, inter-traitement contrôlé) dans le tableau ci-dessous.		• Incertitude sur la prise en compte de potentiels modificateurs de l'effet des traitements et absence d'analyse de sensibilité - Au-delà du fait qu'une analyse statistique permettant de tester l'impact de potentiels modificateurs de l'effet des traitements sur les résultats de la MAR ne semble pas techniquement réalisable (compte tenu du nombre faible d'essais mobilisés et disponibles), la discussion sur les potentiels modificateurs de l'effet des traitements est limitée : - l'industriel affirme que « <i>tous les modificateurs potentiels de l'effet du traitement testés dans l'étude ADAPT n'ont montré aucun effet statistiquement significatif sur les résultats du traitement (c.-à-d. le temps écoulé entre le diagnostic et la randomisation, l'utilisation concomitante de glucocorticoïdes, l'utilisation d'un autre ISNS au départ, le score MG-ADL à l'inclusion, la thymectomie antérieure)</i> ». Cet argument semble reposer uniquement sur les résultats des analyses en sous-groupes de l'essai ADAPT. Résultats exploratoires de la MAR (cf. Tableau 11) – Au-delà des limites présentées ci-dessus, la différence moyenne (1,2 [IC95% 2,6 ; -0,1], p>0.05) du changement du score MG-ADL entre l'inclusion et les moments dits de meilleur réponse (correspondant aux critères de jugement principaux des essais), d'efgartigimod alfa vs. ravulizumab n'est pas statistiquement significative. ➔ Compte-tenu de ces éléments, les résultats de la MAR comparant l'efgartigimod alfa, le ravulizumab et le placebo ne peuvent être considérés comme valides.								
<table><tr><th>Cycle</th><th>Source</th></tr><tr><td rowspan="2">de traitement</td><td>cycle de traitement n°1 : essai ADAPT, patients RAch+ (mITT) répondeurs, bras efgartigimod alfa, cycle 1 (N=51)</td></tr><tr><td>cycle de traitement n°2 et plus : essai ADAPT, patients RAch+ (mITT) répondeurs, bras efgartigimod alfa, cycle 2 (N=36)</td></tr><tr><td rowspan="2">inter-traitement</td><td>cycle inter-traitement post-injection (période obligatoire, patients dans les états MG-ADL≥5) : essai ADAPT, patients RAch+ répondeurs – semaines 0 à 4 post-injection du cycle 1 de traitement (N=16) par efgartigimod alfa</td></tr><tr><td>1^{er} cycle inter-traitement post-injection (patients dans l'état MG-ADL<5) : essai ADAPT– données <i>poolées</i> des 2 bras (N = 52) – semaines 0 à 4 post-injection du cycle 1 de traitement</td></tr></table>	Cycle	Source	de traitement	cycle de traitement n°1 : essai ADAPT, patients RAch+ (mITT) répondeurs, bras efgartigimod alfa, cycle 1 (N=51)	cycle de traitement n°2 et plus : essai ADAPT, patients RAch+ (mITT) répondeurs, bras efgartigimod alfa, cycle 2 (N=36)	inter-traitement	cycle inter-traitement post-injection (période obligatoire, patients dans les états MG-ADL≥5) : essai ADAPT, patients RAch+ répondeurs – semaines 0 à 4 post-injection du cycle 1 de traitement (N=16) par efgartigimod alfa	1 ^{er} cycle inter-traitement post-injection (patients dans l'état MG-ADL<5) : essai ADAPT– données <i>poolées</i> des 2 bras (N = 52) – semaines 0 à 4 post-injection du cycle 1 de traitement	Estimation des probabilités de transition entre les états de santé relatifs à la sévérité de la maladie Bras efgartigimod alfa + mix de thérapie conventionnelle – Le calcul des probabilités de transition modélisant l'efficacité des deuxième cycle et plus de traitement, repose sur les données de la deuxième séquence de traitement de l'essai. Ce choix, non justifié, paraît moins robuste de par le nombre d'observations sur lequel repose l'estimation et paraît favorable au produit, en comparaison à la considération des données de la première séquence	
Cycle	Source									
de traitement	cycle de traitement n°1 : essai ADAPT, patients RAch+ (mITT) répondeurs, bras efgartigimod alfa, cycle 1 (N=51)									
	cycle de traitement n°2 et plus : essai ADAPT, patients RAch+ (mITT) répondeurs, bras efgartigimod alfa, cycle 2 (N=36)									
inter-traitement	cycle inter-traitement post-injection (période obligatoire, patients dans les états MG-ADL≥5) : essai ADAPT, patients RAch+ répondeurs – semaines 0 à 4 post-injection du cycle 1 de traitement (N=16) par efgartigimod alfa									
	1 ^{er} cycle inter-traitement post-injection (patients dans l'état MG-ADL<5) : essai ADAPT– données <i>poolées</i> des 2 bras (N = 52) – semaines 0 à 4 post-injection du cycle 1 de traitement									
			Majeure							
			Importante							

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
2^{ème} cycle inter-traitement post-injection (patients encore dans l'état MG-ADL<5) : essai ADAPT – données <i>poolées</i> des 2 bras (N = 20) – semaines 4 à 8 post-injection du cycle 1 de traitement 3^{ème} cycle inter-traitement post-injection (patients encore dans l'état MG-ADL<5) : essai ADAPT – données <i>poolées</i> des 2 bras (N = 12) – semaines 8 à 12 post-injection du cycle 1 de traitement 4^{ème} cycle et plus inter-traitement post-injection (patients encore dans l'état MG-ADL<5) : essai ADAPT – données <i>poolées</i> des 2 bras (N = 8) – semaines 12 à 16 post-injection du cycle 1 de traitement <i>Analyses de sensibilité : estimation des probabilités de transition des deuxième cycle et plus de traitement reposant sur les données agrégées des essais ADAPT et ADAPT+ (RDCR -8%),</i> Bras ravulizumab + mix de thérapie conventionnelle – cycle 1 : estimation d'une matrice de probabilité de transition traduisant l'efficacité relative du ravulizumab à la semaine 4 à partir des résultats de la MAR – cycle 2 à 6 : estimation d'une matrice de probabilité de transition traduisant l'évolution des patients entre les cycles 2 à 6 à partir des résultats de la MAR. <i>Analyses de sensibilité : estimation des probabilités de transition à partir des bornes haute et basse de l'IC à 95% de l'efficacité relative d'efgartigimod alfa vs. ravulizumab au meilleur moment de la réponse (borne basse : modification de la frontière d'efficience : RDCR ravulizumab versus efgartigimod alfa de 647 367€/QALY, borne haute : frontière d'efficience inchangée)</i> Bras mix de thérapies conventionnelles – cycle 1 : estimation d'une matrice de probabilité de transition traduisant l'efficacité relative du mix de thérapies conventionnelles à la semaine 4 à partir des résultats de la MAR Estimation des probabilités de transition vers et depuis l'état crise – Vers l'état crise : en l'absence de crise observée au cours de l'essai ADAPT, estimation des probabilités de transition à partir de l'étude MyRealWorldMG (cf. Tableau 12) – Depuis l'état crise :	de traitement. Effectivement l'efficacité du deuxième cycle de l'essai est supérieure à celle du premier cycle, qui est par ailleurs considérée comme donnée de référence pour la comparaison indirecte. Par ailleurs, ce choix apparaît être en contradiction avec l'hypothèse de modélisation d'un maintien de l'efficacité des cycles de traitements au cours du temps, fondé sur la démonstration d'une amplitude d'effet constante quel que soit le cycle de traitement. Ce choix est partiellement testé par une analyse de sensibilité en scénario dans laquelle le calcul des probabilités de transition modélisant l'efficacité des deuxième cycle et plus de traitement repose sur les données agrégées des essais ADAPT et ADAPT+, « afin d'augmenter le nombre d'observations et la robustesse des estimations », sans que le nombre d'observation ne soit toutefois renseigné. – Concernant le calcul des probabilités de transition des cycles inter-traitement des patients contrôlés (états tunnels pour les patients dans l'état MG-ADL<5), le nombre d'observations disponible, diminuant à mesure que les cycles augmentent, n'est pas discuté par l'industriel (1^{ère} séquence n=52, 4^{ème} séquence n=8).. Estimation des probabilités de transition vers et depuis l'état crise En l'absence de données spécifique, le recours à la littérature est acceptable. Toutefois, les études identifiées et les données associées ne sont pas décrites et discutées. Les taux de mortalités rapportés s'étendent de 2,2% à 12%, le recours à une moyenne simple peut être acceptable. Estimation de la mortalité Mortalité non spécifique : l'estimation des probabilités de décès à partir des données de l'INSEE est acceptable. Mortalité spécifique : – liée à l'utilisation des glucocorticoïdes (GC) • le calcul de moyennes simples des données rapportées par des études réalisées en Europe est acceptable. • La relation entre la sévérité et la dose de GC, reposant sur des hypothèses est quant à elle plus fragile. L'analyse de sensibilité en scénario proposée ne renseigne pas sur l'impact de ce choix en comparaison par exemple à une absence de relation entre la sévérité et la dose, mais au contraire vise à accentuer la relation testée.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Vers l'état décès : estimation d'un taux moyen de mortalité (6,2%) à partir de données identifiées dans la littérature (provenant de 5 études) et validé par les experts consultés (cf. Tableau 13) • Vers l'état MG-ADL>10 : les patients ne décédant pas transitent vers cet état. Les matrices de transition selon le bras et les cycles sont présentés en complément. Estimation de la mortalité Mortalité non spécifique : – estimation à partir des données de probabilités annuelles de décès toutes causes en France de l'INSEE ajustée par le sexe de la population simulée. Mortalité spécifique : – liée à l'utilisation des glucocorticoïdes (GC) • estimation de l'impact des GC selon la dose sur la mortalité : moyenne des risques relatifs (RR) rapportés dans les cinq études européennes parmi celles identifiées - haute dose [$>10\text{mg/jour}$] : $\text{RR}=2,2$ - faible dose [$<10\text{ mg/jour}$] : $\text{RR}=1,1$ • Relation entre la sévérité et la dose de GC : - A l'inclusion : proportion de patients traitée par GC à haute dose ou faible dose issue de l'essai ADAPT. - Puis dans les états MG-ADL <5 et MG-ADL 5-7 : les patients reçoivent une faible dose de GC. Hypothèse se fondant sur la littérature et sur avis des experts consultés, car n'ayant pu être observée dans l'essai ADAPT. – liée aux crises myasthéniques (voir ci-dessus estimation des probabilités de transition depuis l'état crise) <i>Analyses de sensibilité : arrêt des GC dans les états MG-ADL <5 et 5-7 (RDCR - 17%)</i>		
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Exacerbations : estimation de probabilités d'occurrence constantes par cycle, à partir de l'étude en vie réelle MyRealWorldMG (cf. Tableau 23). Estimation de la durée de l'événement intercurrent de 14 jours, à partir d'avis d'experts. Effets indésirables : sélection des EI de l'essai ADAPT et CHAMPOIN-MG, quelle que soit la fréquence de survenue. Probabilités de survenue par cycle calculées à	Exacerbations : compte-tenu du nombre d'observations au cours de l'essai clinique ADAPT ($n=3$ dans les deux bras de traitement), le choix d'utiliser l'étude de vie réelle MyRealWorldMG est acceptable. En l'absence de données disponibles dans la littérature, l'estimation de la durée d'une exacerbation à partir d'avis d'expert est justifiée. La durée d'une exacerbation n'impacte que les utilités dans le modèle et il est attendu un impact négligeable de ce paramètre sur les résultats.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
partir du nombre d'observations et de la durée totale cumulée de suivi sans prise en compte de la récurrence (Tableau 22). Arrêts de traitement – pour absence de réponse au traitement : • efgartigimod alfa : estimation d'un taux d'arrêt à partir des données de l'essai ADAPT (patients non-répondeurs). • ravulizumab : estimation d'un taux d'arrêts à partir des données de l'essai CHAMPION-MG. – pour des raisons autre que l'absence de réponse : • efgartigimod alfa : estimation des probabilités d'arrêt à partir de la courbe de Kaplan Meier de la durée de traitement de l'essai clinique ADAPT, puis extrapolation de cette dernière par une fonction paramétrique suivant une distribution exponentielle. Choix de la distribution retenue (entre les fonctions usuelles) reposant sur les critères d'ajustement statistiques AIC et BIC (cf. Figure 4 et Tableau 24). • ravulizumab : estimation d'une probabilité d'arrêt constante par cycle, calculée à partir du nombre d'événements observés dans l'essai CHAMPION-MG et de la période de suivi cumulée (cf. Tableau 25). Cures chroniques d'IgIV pour les patients dans l'état MG-ADL ≥ 10 : 80 % des patients de l'état MG-ADL ≥ 10, estimé à partir d'avis d'experts et d'une étude PMSI. Cette dernière documente une utilisation d'IgIV de 30% chez les patients atteints de myasthénie généralisée quel que soit le stade de la maladie. <i>Analyse de sensibilité :</i> 70% des patients sévères traités par des cures chroniques d'IgIV (RDCR +8,5%)	Effets indésirables : Les sources identifiées pour estimer les probabilités d'occurrence des EI sont acceptables. Cependant, ces sources ne sont pas cohérentes avec la source utilisée pour estimer l'efficacité des traitements retenus. Aucune comparaison indirecte incluant les données de tolérance n'a été menée, engendrant par conséquent une hétérogénéité dans l'estimation des probabilités d'occurrence entre les comparateurs de l'essai ADAPT et le ravulizumab. Ce choix n'a pas été discuté par l'industriel. Aucune exploration de l'incertitude autour de choix n'a été conduite. Il est toutefois attendu un impact mineur de ce choix sur les résultats. Arrêts de traitement – Arrêts de traitement pour des raisons autre que l'absence de réponse : • Les sources de données pour informer les arrêts de traitement pour autres raisons que l'absence de réponse sont cohérentes. Cependant, la durée de suivi des essais cliniques nécessite de poser des hypothèses afin d'extrapoler les arrêts de traitements, sans que ces dernières ne puissent être validées au regard notamment de la pratique courante attendue. - Concernant la méthode d'estimation des arrêts de traitement de l'efgartigimod alfa : le choix de la distribution retenue est décrit, et la fonction retenue minimise les indicateurs d'ajustement statistiques. Le point d'application à partir duquel l'estimation des probabilités repose sur l'ajustement plutôt que sur la courbe de Kaplan Meier n'est pas précisé. Par ailleurs, l'extrapolation de la courbe est fragile, compte-tenu du nombre d'événements observés (n=13). Enfin, la plausibilité de la courbe extrapolée n'a pas été discutée. - Concernant la méthode d'estimation des arrêts de traitement du ravulizumab : en l'absence des données individuelles de l'essai CHAMPION-MG, l'estimation d'une probabilité d'arrêt constante par cycle est acceptable. Toutefois, l'estimation de cette probabilité est fragile compte-tenu du faible nombre d'événements observés (n=7). Par ailleurs, les durées moyennes modélisées pour le ravulizumab ne sont pas présentées dans le dossier. • Le cumul des limites relatives aux deux méthodes d'estimation précédemment décrites, le choix d'approches de modélisation hétérogènes (modification introduite au cours de l'échange technique), et les données (faibles nombres d'événements observés et durées de suivi limitées) sur lesquels reposent ces estimations génèrent une incertitude quant à l'estimation des durées de traitement pour autres raisons que l'absence de réponse dans le modèle. Aucune discussion et exploration de l'incertitude autour de ces choix n'a été proposée.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Cures chroniques d'IgIV pour les patients dans l'état MG-ADL ≥ 10 : – L'hypothèse selon laquelle 80% des patients dans l'état MG-ADL ≥ 10 reçoivent des IgIV revient, du fait de la répartition des patients au sein des états au cours de l'horizon temporel, à considérer que 25% des patients du bras mix de thérapies conventionnelles reçoivent des IgIV en cures chroniques. Ce taux est inférieur à celui estimé par une analyse du PMSI (30%) et semble acceptable. – Une analyse de sensibilité sur la proportion de patients qui reçoit des IgIV est proposée par l'industriel et met en évidence un impact modéré sur les résultats. Toutefois, compte-tenu du scénario proposé (diminution à 70% des patients au lieu de 80%), une variation plus conséquente est attendue dans le cadre de taux d'utilisation plus faibles.	

Validation

Validation technique : contrôle des formules, fonctionnalité des macros et validation de la structure logique du modèle.

Validation interne :

- La répartition des patients dans les états de santé du modèle est comparée à celle observée dans les essais ADAPT et ADAPT+ (cf. Figure 5)
- La proportion de patients traités par efgartigimod alfa dans le modèle est comparée à celle observée dans les essais ADAPT et ADAPT+ (cf. Tableau 34)
- La proportion de patients en vie dans le modèle est comparée aux données statistiques disponibles pour la France, issues des tables de mortalité de l'INSEE (cf. Tableau 35 et Figure 6).

Validation externe : aucune donnée n'est disponible dans l'indication selon l'industriel.

Validation croisée : deux évaluations médico-économiques sont identifiées dans l'indication :

- l'évaluation de l'efgartigimod par l'ICER ;
- l'évaluation de l'éculizumab par la CADTH.

Validation interne :

- La validation interne de la répartition des patients dans les états de santé met en évidence une légère surestimation de la proportion de patients dans l'état de santé MG-ADL < 5 et une légère sous-estimation dans les états de santé MG-ADL 8-9 et MG-ADL > 10 .
- En raison de patients toujours sous traitement efgartigimod alfa dans les études ADAPT et ADAPT+, il n'est pas possible de comparer la durée moyenne de traitement par efgartigimod alfa dans le modèle aux données cliniques. La plausibilité clinique de la durée moyenne de traitement d'efgartigimod alfa modélisée n'est pas discutée par l'industriel, au regard de la pratique clinique attendue. Par ailleurs, aucune analyse de sensibilité ne permet d'explorer l'incertitude autour de la méthode d'estimation des arrêts de traitement par efgartigimod alfa chez les patients répondeurs. Cependant, compte tenu de la cohérence entre la proportion de patients traités et la durée médiane de traitement par efgartigimod alfa chez les patients répondeurs simulée dans le modèle et observée dans les essais ADAPT et ADAPT+, l'incertitude autour de cette hypothèse semble limitée.

Une absence de différence de survie chez les patients de l'indication et la population générale est avancée dans le dossier, documentée par les données du registre BNDMR faisant état d'une survie similaire à la population générale (INSEE). Cependant, les simulations du modèle génèrent des proportions de patients en vie qui diffèrent d'une part entre bras de traitement et d'autre part en comparaison à la

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	courbe de survie issue des tables de mortalité de l'INSEE. L'observation de ces différences indique qu'un bénéfice sur la survie est modélisé au travers de plusieurs hypothèses dans le modèle, notamment : – l'hypothèse d'une corrélation entre la sévérité de la maladie et la survenue des crises myasthéniques ; – l'hypothèse d'une corrélation entre la sévérité de la maladie et la diminution de l'utilisation chronique GC. Par ailleurs, en l'absence de démonstration de l'efficacité de l'efgartigimod alfa et du ravulizumab sur la survie dans la pathologie, la modélisation de ce bénéfice sur la survie à long terme est fortement incertaine, et l'incertitude qui l'entoure n'est que partiellement explorée au travers des analyses de sensibilité portant sur les hypothèses qui modélisent indirectement ce bénéfice sur la survie. Validation croisée Compte-tenu de l'hétérogénéité entre les évaluations médico-économiques similaires dans la littérature, la comparaison des résultats de ces évaluations n'est pas pertinente. Validation externe L'absence de validation externe est justifiée, puisqu'il s'agit d'une maladie rare, dans laquelle les données disponibles sont limitées.	

Estimation de l'utilité

Etats de santé	Méthode d'estimation	
Sources de données : – Essai clinique ADAPT : • Administration du questionnaire EQ-5D-5L • Fréquence du recueil : à l'inclusion, chaque semaine pendant le cycle de traitement par efgartigimod alfa et toutes les deux semaines entre deux périodes de traitement. – Etude MyRealWorldMG (cf. description section méthodes d'estimation des probabilités de transition) • Administration du questionnaire EQ-5D-5L • Fréquence du recueil mensuelle	Etats de santé relatifs à la sévérité de la maladie Le choix du type de régression mis en œuvre est étayé et permet de tenir compte de l'aspect longitudinal des mesures. La spécification des variables de la régression retenue en analyse de référence est documentée et justifiée. Le choix de retenir comme variable explicative uniquement la sévérité de la maladie, et d'écarter le traitement reçu, est approprié. Etats de santé crise Le calcul permettant l'estimation du score de l'état crise n'est pas explicitement décrit. L'impact de la variabilité du score de l'état crise (0,694), dont la robustesse est questionnée par la comparaison à l'estimation du score de l'état de santé MG-	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Valorisation : matrice des préférences de la population française (Andrade <i>et al.</i> 2020) Méthode d'estimation Etats de santé relatifs à la sévérité de la maladie – Recours à un modèle mixte à mesures répétées avec la sévérité de la maladie comme variable indépendante, exprimée par les classes de score MG-ADL correspondant aux états de santé. La spécification du modèle a reposé sur la significativité statistique des coefficients des variables et sur la plausibilité clinique. – Considération des données de l'essai clinique ADAPT, échantillon de 129 patients et de 2 346 observations. Présentation détaillée des données et résultats en complément. <i>Analyses de sensibilité : source de données MyRealWorldMG (RDCR -0,5%)</i> Etats de santé crise – Estimation à partir des données des patients (n=20 observations) dans un état de sévérité apparenté à la crise (MGFA V) au moment de l'inclusion dans l'étude MyRealWorldMG. <i>Analyses de sensibilité : estimation à partir des patients dans un état MGFA V à n'importe quel moment de l'étude MyRealWorldMG (RDCR <0,1%), Score d'utilité nul dans l'état crise (RDCR -3,2%),</i> Evolution des scores d'utilité en fonction de l'âge de la cohorte – Estimation de facteurs de pondération par tranche d'âge à partir de la publication Szende <i>et al.</i> (2014), appliqués aux valeurs des scores estimés en fonction de l'âge de la cohorte. Décréments d'utilité Décréments d'utilité relatifs aux EI – Source de donnée : en l'absence de données spécifiques à la myasthénie auto-immune généralisée identifiées dans la littérature à travers une revue ciblée, identification d'avis économiques dans des pathologies auto-immunes ou neuro-dégénératives, et recours à une unique source de données : l'étude de Sullivan <i>et al.</i> (2011) rapportant des désutilités de plusieurs conditions de santé (EQ-5D-3L, valorisation UK). – Estimation de la durée de résolution des EI : fixée arbitrairement à 14 jours.	ADL>10 à partir de l'étude MyRealWorldMG (0,69 vs.0,68), est testé par des analyses sensibilité en scénario. Ainsi, bien que le score estimé soit fragile, l'impact sur les résultats de la variabilité de ce dernier est contenu. Evolution des scores d'utilité en fonction de l'âge de la cohorte La méthode permettant l'évolution des scores d'utilité en fonction de l'âge de la cohorte est décrite et est acceptable. Décréments d'utilité D'une manière générale les sources de données sur lesquelles reposent l'estimation des décrets d'utilité relatifs aux EI, aux exacerbations et à l'utilisation chronique des GC, sont issues de sources hétérogènes. Les caractéristiques des populations des études diffèrent de celle de la population simulée, et le questionnaire administré (3L) est différent de celui administré dans les sources de données relatives à l'estimation des scores d'utilité des états de santé. – Décréments d'utilité relatifs aux EI : l'usage d'une unique source de données a été favorisé. La comparabilité de la population de l'étude à celle de la population simulée n'a pas été discutée. – Décrément d'utilité liés aux exacerbations : l'estimation du décrement est décrite mais la valeur intégrée n'est pas présentée. Sa valorisation et son intégration sont sources d'incertitude compte-tenu notamment du recours à un proxy et d'avis d'experts. Toutefois, l'impact sur les résultats de la valeur du décrement est marginal. – Décrément d'utilité liés à l'utilisation chroniques des glucocorticoïdes : l'identification des publications et le choix de ces dernières sont décrits. La version du questionnaire EQ-5D administrée au cours de ces dernières n'est pas précisée.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																																								
<i>Analyses de sensibilité : durée de résolution 28 jours (RDCR <0,1%), décréments d'utilité nuls (RDCR <0,1%)</i> Décrément d'utilité liés aux exacerbations - Source de donnée : en l'absence de données documentant la désutilité liée à une exacerbation dans la myasthénie auto-immune généralisée dans la littérature, recherche d'évènements comparables d'après avis d'experts, tels que des décompensations (exacerbations) de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), des crises d'asthme sévères ou encore des poussées de polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques ou de sclérose en plaques. Identification et recours à l'avis de la CEESP relatif à KESIMPTA dans lequel sont notamment modélisés des épisodes de poussées de sclérose en plaques à partir de l'étude de Karampampa <i>et al.</i> 2012 (EQ-5D-3L, valorisation UK) - Estimation de la durée : fixée à 14 jours (avis d'experts). <i>Analyses de sensibilité : décrétement d'utilité nul (RDCR <1%),</i> Décrément d'utilité liés à l'utilisation chroniques des glucocorticoïdes - Source de donnée : conduite d'une RSL ayant permis l'identification de deux études différenciant les désutilités selon la dose administrée (Sullivan <i>et al.</i> 2017 et Bexelius <i>et al.</i> 2013). - Méthode d'estimation : moyenne des valeurs rapportées Scores et décréments d'utilité introduits dans le modèle <table><tr><th></th><th>45-54 ans</th><th>55-64 ans</th><th>65-74 ans</th><th>+ de 75 ans</th></tr><tr><td>MG-ADL <5</td><td>0,909</td><td>0,837</td><td>0,792</td><td>0,723</td></tr><tr><td>MG-ADL 5-7</td><td>0,878</td><td>0,81</td><td>0,766</td><td>0,699</td></tr><tr><td>MG-ADL 8-9</td><td>0,838</td><td>0,772</td><td>0,731</td><td>0,667</td></tr><tr><td>MG-ADL ≥10</td><td>0,781</td><td>0,72</td><td>0,681</td><td>0,622</td></tr><tr><td>Crises</td><td>0,694</td><td>0,639</td><td>0,605</td><td>0,552</td></tr><tr><td>Exacerbations</td><td colspan="4">-0,0095</td></tr><tr><td>GC haute dose</td><td colspan="4">-0,18</td></tr></table>		45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans	+ de 75 ans	MG-ADL <5	0,909	0,837	0,792	0,723	MG-ADL 5-7	0,878	0,81	0,766	0,699	MG-ADL 8-9	0,838	0,772	0,731	0,667	MG-ADL ≥10	0,781	0,72	0,681	0,622	Crises	0,694	0,639	0,605	0,552	Exacerbations	-0,0095				GC haute dose	-0,18					
	45-54 ans	55-64 ans	65-74 ans	+ de 75 ans																																						
MG-ADL <5	0,909	0,837	0,792	0,723																																						
MG-ADL 5-7	0,878	0,81	0,766	0,699																																						
MG-ADL 8-9	0,838	0,772	0,731	0,667																																						
MG-ADL ≥10	0,781	0,72	0,681	0,622																																						
Crises	0,694	0,639	0,605	0,552																																						
Exacerbations	-0,0095																																									
GC haute dose	-0,18																																									

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
GC basse dose -0,07 Détails des données intégrées et de leur estimation sont présentés en complément.		
Estimation des coûts		
Tous les coûts sont actualisés en Euros₂₀₂₂ selon l'indice des prix à la consommation pour les services de santé (cf. Tableau 33). Coûts d'acquisition : – Efgartigimod alfa : coût par cycle calculé sur la base : • de la posologie de 4 injections à 10mg/kg par cycle de traitement, d'après le RCP • du poids moyen des patients dans l'essai ADAPT (80,6 kg) • du prix revendu par l'industriel pour un flacon de 400 mg. – Ravulizumab : coût par cycle calculé sur la base : • de la posologie du RCP de 2700 mg en dose d'induction et de 3300 mg en dose de maintien administré à J15, puis toutes les 8 semaines • du PPTTC publié dans la base des médicaments – Mix de thérapies conventionnelles : coût par cycle calculé sur la base : • du prix au mg calculé à partir des PPTTC publiés dans la base des médicaments. • de la dose totale administrée par période de 28 jours • de la fréquence d'utilisation de chaque traitement, observée dans l'essai ADAPT – Immunoglobulines intraveineuses : coût par cure est calculé sur la base • de la posologie de 0,4 g/kg/jour pendant 5 jours d'après le RCP • des PPTTC publiés dans la base des médicaments. <i>Analyses de sensibilité : composition du mix de thérapies conventionnelles à partir de l'étude MyRealWorldMG (RDCR -0,1%)</i> Coût d'administration : Coût des hospitalisations pour l'administration des traitements en IV, à savoir efgartigimod alfa, ravulizumab et les cure chroniques d'IgIV (non appliqué dans le cadre de crise ou d'exacerbations). Valorisation par le tarif 2022 du GHS associé au GHM 28Z17Z (taux de sondage inférieur à 20% dans l'ENC 2019). Coût de transport aller-retour appliqué. Aucun coût d'administration pour le mix de thérapie conventionnelles, administrées en per os.	Les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations. L'identification et la mesure des ressources consommées pour le suivi de la maladie, la prise en charge des crises et des exacerbations reposent sur l'interrogation d'experts, ne constituant pas une méthodologie robuste. Il est considéré une absence de partage des flacons pour l'efgartigimod alfa et la ravulizumab. Ce choix, bien que conservateur, n'est pas discuté et exploré par l'industriel. En l'absence de données spécifiques à la France, pour l'estimation des coûts relatifs à l'impact de l'utilisation des glucocorticoïdes, deux publications qui rapportent des données sur des patients anglais et suédois, ont été retenues (Bexelius et al. 2013 et Voorham et al. 2018). Aucun élément ne permet d'assurer leur transposabilité au contexte français. L'incertitude relative à ce choix a été explorée dans une analyse de sensibilité et apparaît comme négligeable (variation du RDCR de 1%).	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Suivi médical : identification des ressources consommées (consultations médicales, examens biologiques et actes techniques) à partir d'avis d'experts. L'industriel fait l'hypothèse que le suivi des patients ne dépend pas du traitement reçu, mais uniquement selon l'état de santé considéré. Valorisation des consultations médicales à partir de la base de données de l'Assurance Maladie sur les « Honoraires totaux et moyens des professionnels de santé en 2017 », actualisés en 2022, et de leurs activités. Valorisation des examens biologiques à partir des tarifs 2022 et la part de dépassement a été calculé grâce à la base de données sur les dépenses de biologie médicale (OpenBio) de 2021. Valorisation des actes techniques à partir des tarifs 2022 et prend en considération le coefficient du radiologue et les dépassements. Événements indésirables : Coûts liés à une prise en charge par séjours hospitaliers. Identification des groupes séjours de malades (GHS) jusqu'à atteindre un seuil de représentativité de plus de 80% de l'ensemble des séjours rapportées dans l'ATIH pour l'année 2021. Valorisation à partir des coûts hors structure hors médicaments ou DM facturables en sus provenant de l'ENC 2019 dans le public ou à défaut les tarifs des GHS 2022 si le taux de sondage était inférieur à 20% et forfait hospitalier journalier de 20 € appliqué à la durée moyenne de séjour rapportée dans l'ATIH 2021. Coût de transport aller-retour appliqué. Prise en charge des exacerbations et des crises : identification des ressources consommées à partir d'avis d'experts : – Hospitalisation : Durée d'hospitalisation de 14 jours en service de neurologie pour une exacerbation, et de 28 jours pour une crise, dont 7 en réanimation. Identification des racines de GHM 01M07 et 01M08 pour valoriser les hospitalisations à partir des tarifs des GHS 2022 (taux de sondage des GHM dans l'ENC 2019 inférieur à 20 %) – Cure d'IgIV ou échanges plasmatiques : Selon avis d'expert, 85 % des patients reçoivent une cure d'IgIV et 15 % cinq séances d'échanges plasmatiques. Valorisation des séances d'échanges plasmatiques à partir de l'ENC 2019 (GHM 28Z16Z : aphérèse sanguine, en séance). Coût de transport aller-retour appliqué à 50 % des patients pour les exacerbations et à 100% des patients pour les crises. – Consultations post-hospitalisation : Selon avis d'expert, une consultation avec un neurologue et dix séances de kinésithérapie. Valorisation des consultations		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
médicales à partir de la base de données de l'Assurance Maladie sur les « Honoraires totaux et moyens des professionnels de santé en 2017 », actualisés en 2022, et de leurs activités. Valorisation d'une séance de kinésithérapie à partir de la base des honoraires de masseurs-kinésithérapeutes disponibles sur le site Ameli.fr. Utilisation chronique des glucocorticoïdes : Coûts moyens par cycle liés à l'utilisation de glucocorticoïdes selon la dose calculés à partir de coûts annuels identifiés dans deux publications : – L'étude de Voorham et al., qui évalue les consommations de soins liées aux effets indésirables des GC, à différentes doses, chez 18 826 patients asthmatiques en Grande-Bretagne, dont les consultations, les hospitalisations et les médicaments, considérés comme liés aux GC. – L'étude de Bexelius et al. 2013 qui évalue les consommations de soins chez 190 patients atteints de lupus érythémateux systémique en Suède. <i>Analyses de sensibilité : absence de coût liée à l'utilisation chronique des GC (RDCR +1%).</i> Transport sanitaire : Coût aller-retour appliqué pour chaque hospitalisation en lien avec l'administration des traitements à l'hôpital, la prise en charge des EI et des exacerbations ou crises. Coût aller simple appliqué pour les soins palliatifs. Valorisation à partir du rapport de l'inspection générale des finances de 2016 sur la revue des dépenses relatives aux transports sanitaires actualisé en €2022. Prise en compte d'une franchise de 2€ payée par le patient. Soins de fin de vie : Coût du décès calculé en fonction du lieu de décès, identifié dans une étude de Santé Publique France rapportant les proportions de personnes décédées à l'hôpital, à domicile, dans un EHPAD ou ailleurs, à partir de l'analyse des certificats de décès de 2013 : – MCO : Valorisation par le tarif 2022 du GHS associé au GHM 23Z02Z pondéré public/privé : Soins Palliatifs, avec ou sans acte (taux de sondage inférieur à 20% dans l'ENC 2019) – SSR : Valorisation par les tarifs 2022 des GME 2303A1, 2303B1 et 2303C pondérés public/privé acte (taux de sondage inférieur à 20% dans l'ENC 2019) – HAD : Valorisation MPP 4 « Soins palliatifs » à partir de l'ENC 2019. – EHPAD ou ailleurs : Valorisation par une consultation avec un médecin généraliste.		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve

Analyse de l'incertitude

Analyses de sensibilité en scénarios :

- **Choix structurants** : horizon temporel, taux d'actualisation.
- **Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation** : caractéristiques de la population simulée (âge moyen et proportion de femmes – scores MG-ADL à l'inclusion), source de données d'efficacité (cycle 2 et plus) ADAPT et ADAPT+, bornes basse et haute de l'IC à 95% de l'efficacité du ravulizumab, durée de période inter-traitement (8 semaines), survenue des crises indépendante de l'état de santé, survenue des exacerbations indépendante de l'état de santé, arrêt des GC, perte de l'effet traitement, scores d'utilité issus de l'étude en vie réelle, absence de désutilité liées aux EI, durée de résolution des EI (28 jours), absence de désutilité liée aux exacerbations, absence de désutilité liée à l'âge, absence des coûts relatifs au GC, proportion de patients avec des cures d'IgIV (70%), variation du prix.

Analyse déterministe sur les paramètres :

- bornes des IC95% ou à défaut bornes arbitraires (+/- 19,6 %).
- variables testées : âge, proportion de femme, poids, surface corporelle, distribution initiale dans les états de santé, proportion de patients non répondeurs, probabilités de transition, probabilité d'exacerbation par état de santé, HR mortalité par rapport à la population générale, mortalité spécifique dans l'état crise, sur-risque de mortalité lié à l'utilisation chronique des GC, probabilité d'EI par cycle, scores d'utilité par état de santé, désutilité liée à la crise et durée moyenne, désutilité liée l'usage de GC haute dose et faible dose, désutilités liées aux EI, durée d'un EI, coûts, intensité de dose relative, composition du mix de thérapie conventionnelle, proportion de GC à forte dose.

Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :

- Distribution initiale dans les états de santé : distribution Dirichlet
- Proportion de patients non répondeurs : distribution bêta
- Probabilités de transition : distribution bêta
- Probabilité d'exacerbation par état de santé : distribution bêta
- HR mortalité par rapport à la population générale : distribution normale
- Mortalité spécifique dans l'état crise : distribution normale
- Surrisque de mortalité lié à l'utilisation chronique des GC : distribution normale

Les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes sont décrites.

Concernant l'analyse de sensibilité déterministe univariée du taux de mortalité de l'état crise, l'intervalle des bornes hautes et basses [5 ; 7,4] testé à travers ne couvre pas la variabilité du paramètre observé dans la littérature, s'étendant de 2,2% à 12%.

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Probabilité d'EI par cycle : distribution normale – Scores d'utilité par état de santé : distribution bêta – Désutilité liée à la crise et durée moyenne, désutilité liée l'usage de GC haute dose et faible dose, désutilités liées aux EI, durée d'un EI : distribution Normale – Intensité de dose relative, composition du mix de thérapie conventionnelle, proportion de GC à forte dose : distribution bêta – Coûts : distribution gamma		

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

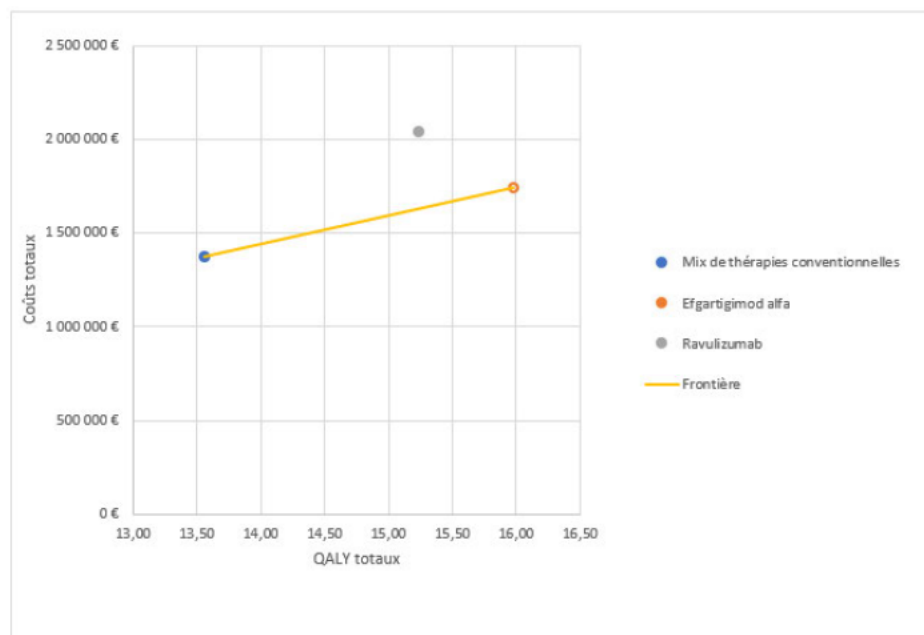
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence

Résultats

Stratégie	Coûts (€)	AV	QALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Mix de thérapies conventionnelles	1 027 617 €	19,40	13,57		
Efgartigimod alfa	1 558 451 €	21,68	15,98	232 794€	219 641€
Ravulizumab	1 831 603 €	21,00	15,23	Strictement dominé	Strictement dominé

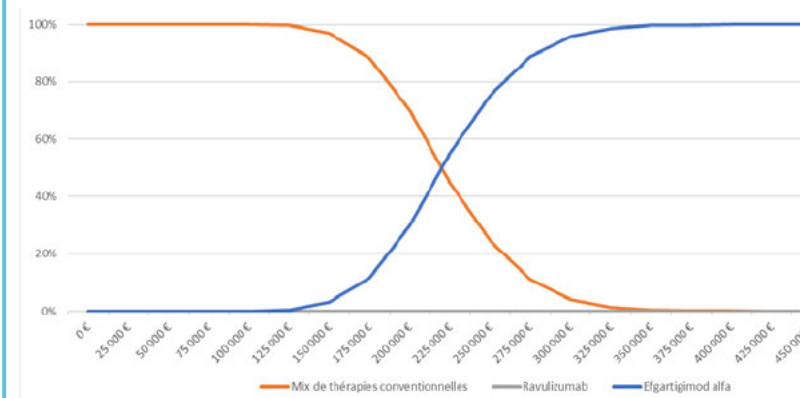
Frontière d'efficacité



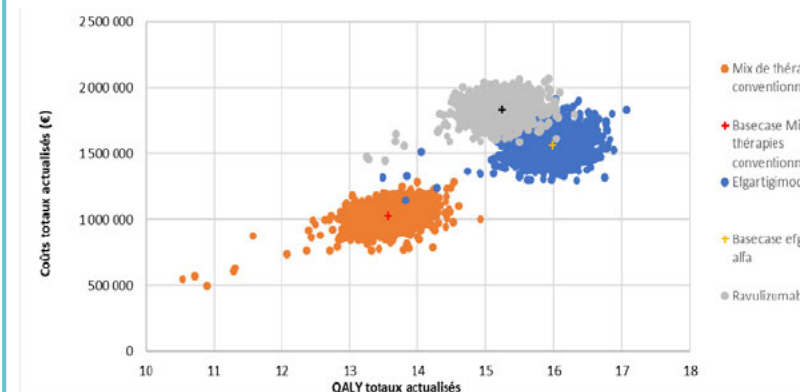
Analyse probabiliste associée

La probabilité de 80% pour efgartigimod alfa d'être efficace est atteinte pour une disposition à payer de 256 000 €/QALY.

Courbe d'acceptabilité



À l'issue des 1 000 simulations de Monte Carlo, le RDCR moyen de efgartigimod alfa versus le mix de thérapie conventionnelle est estimé à 223 047,9€/QALY (variation par rapport à l'analyse de référence de 1,6%).



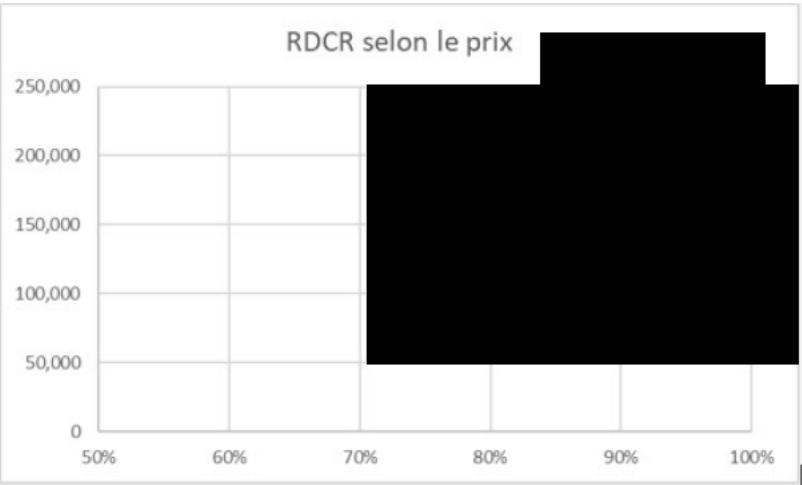
Coûts totaux par poste

	Efgartigi- mod alfa	Mix de thé- rapies con- ventionnell es	Δ coûts (efgartigi- mod alfa vs mix de thé- rapies con- ventionnelle s)	Ra- vulizumab	Δ coûts (efgartigi- mod alfa vs ra- vulizumab)
Coûts d'acquisition					
Coûts d'administration					
Coûts de suivi	11 527 €	10 710 €	817 €	11 280 €	247 €
Coûts de prise en charge des exacerbations	115 859 €	157 491 €	-41 632 €	130 650 €	-14 791 €
Coûts liés à l'utilisation chronique de GCs	64 546 €	68 533 €	-3 987 €	66 317 €	-1 771 €
Coûts de prise en charge des crises	44 779 €	86 514 €	-41 735 €	57 273 €	-12 494 €
Coûts de gestions des EI	3 152 €	3 120 €	32 €	18 312 €	-15 160 €
Coûts de transport	11 921 €	9 772 €	2 149 €	9 990 €	1 931 €
Coûts de fin de vie	1 802 €	1 987 €	-185 €	1 857 €	-54 €
TOTAL	1 558 451 €	1 027 617 €	530 834 €	1 831 603 €	-273 153 €

Résultats sur les critères de santé

	Efgartigimod alfa	Mix de thérapies conventionnelles	Ravulizumab
Années de vie (AV)			
MG-ADL <5	13,0	5,5	10,4
MG-ADL 5-7	3,7	4,8	4,2
MG-ADL 8-9	1,5	2,1	2,0
MG-ADL ≥10	3,3	6,7	4,3
Crises	0,1	0,3	0,2
Total	21,7	19,4	21,0
AV incrémentales (Efgartigimod alfa vs Mix de thérapies conventionnelles)		2,3	-
AV incrémentales (Efgartigimod alfa vs Ravulizumab)		-	0,7
QALY (actualisées)			
MG-ADL <5	10,0	4,2	8,0
MG-ADL 5-7	2,9	3,7	3,2
MG-ADL 8-9	1,0	1,4	1,3
MG-ADL ≥10	2,0	4,0	2,6
Crises	0,1	0,1	0,1
Total	16,0	13,6	15,2
QALY incrémentaux (Efgartigimod alfa vs Mix de thérapies conventionnelles)		2,4	-
QALY incrémentaux (Efgartigimod alfa vs Ravulizumab)		-	0,7

Variation du RDCR en fonction du prix



Baisse de prix et variation du RDCR

Baisse de prix	Prix d'efgartigi-mod alfa	RDCR (€/QALY)	Variation vs analyse de référence
Analyse principale		219 641	NA
		200 042	-9%
		180 444	-18%
		160 845	-27%
		141 247	-36%

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus ou moins 10% en comparaison à l'analyse de référence sont reprises ci-dessous. L'ensemble des analyses sont présentées en compléments.

Analyse principale : 219 641€/QALY	RDCR – variation (%)	
Taux d'actualisation 0 %	110 383	-50%
Taux d'actualisation 4,5 %	337 542	54%
Horizon temporel 30 ans	313 258	43%
Caractéristiques patients issues du registre BNDMR	289 903	32%
Perte d'efficacité pour efgartigimod alfa et ravulizumab 2% puis 20%	278 824	27%
Durée inter-traitement 8 semaines	145 469	-34%
Probabilité d'exacerbation identique pour les états MG-ADL	245 209	12%
Probabilité de crise identique pour les états MG-ADL	124 321	-43%
Arrêt des GC dans les états MG-ADL <5 et 5-7	183 178	-17%
Source utilité : étude en vie réelle MRWMG	183 053	-17%
Absence de prise en compte de la désutilité liée à l'âge	194 035	-12%

Principales variables sources d'incertitude statistique

Analyse principale : 219 641€/QALY			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	valeur basse	valeur haute	min	max
Paramètre de la fonction exponentielle pour l'extrapolation de la durée de traitement par efgartigimod alfa	4,28	3,77 - 4,79	153 090	310 497	-30%	41%
Proportion de patients traités par IgIV dans l'état MG-ADL ≥10	80%	64 % - 96 %	248 998	190 283	13%	-13%
% de patients dans l'état de santé MG-ADL ≥10 à l'inclusion	32%	24% - 40%	248 876	194 071	13%	-12%
Age moyen de la cohorte au début de la simulation	46,9	44,3 - 49,6	198 983	241 684	-9%	10%
% de patients dans l'état de santé MG-ADL 5-7 à l'inclusion	26%	19% - 34%	200 214	241 032	-9%	10%

Analyse complémentaire

Cette analyse considère le comparateur « mix de thérapies conventionnelles – incluant le rituximab et les IgIV », et les proportions de patients traités par rituximab ou IgIV dépendent de l'état de santé MG-ADL et sont comme suit :

- MG-ADL < 5 : 10 % rituximab
- MG-ADL 5-7 : 10 % rituximab, 20 % IgIV
- MG-ADL 8-9 : 10 % rituximab, 20 % IgIV
- MG-ADL ≥ 10 : 100 % IgIV

L'efficacité de ce comparateur est celui du « mix de thérapies conventionnelles » de l'analyse de référence. L'intégration du rituximab et des IgIV dans ce comparateur unique impacte les coûts d'acquisition, d'administration, de transport et les coûts de gestion des EI, ainsi que l'utilité par la prise en compte des désutilités liées aux EI du rituximab.

L'analyse de ce scénario estime un RDCR d'efgartigimod alfa vs mix de thérapies conventionnelles est de 151 871 €/QALY, soit une variation de -31 % par rapport à l'analyse de référence.

Stratégie	Coûts (€)	AV	QALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Mix de thérapies conventionnelles	1 373 096 €	19,40	13,57		
Efgartigimod alfa	1 740 141 €	21,68	15,98	160 965	151 871
Ravulizumab	2 043 723 €	21,00	15,23	Strictement dominé	Strictement dominé

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie (AM) de l'introduction sur le marché français de VYVGART (efgartigimod alfa) en association au traitement standard chez les patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée et présentant des anticorps anti-récepteurs de l'acétylcholine (RACH+).	L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement et de l'AMM	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire (AMO)	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 3 ans Le choix de l'horizon temporel repose sur les données disponibles de l'environnement concurrentiel, indiquant l'arrivée de plusieurs traitements sur le marché et les parts de marché attendues d'efgartigimod alfa, qui attendraient un plateau dès la 3 ^{ème} année de commercialisation. Première année de l'analyse : 2023	Ce choix est acceptable et conforme au guide méthodologique de l'analyse d'impact budgétaire.	Aucune
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficacité, à savoir : patients adultes atteints de myasthénie auto-immune généralisée présentant des anticorps dirigés contre les récepteurs de l'acétylcholine (RACH+).	La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est demandé.	Aucune
Population cible : – Une étude rétrospective conduite sur les données de la BNDMR, gelée au 31 décembre 2021 réalisées par l'industriel, fait état de 3 966 patients adultes vivants avec un diagnostic confirmé ou probable de myasthénie. Cette donnée est confortée par une étude du PMSI faisant état de 3 940 patients atteints de myasthénie ayant eu au moins une hospitalisation en 2020. – Considérant que trois quarts des patients présentent des anticorps anti-RACH, la population cible prévalente d'efgartigimod alfa peut être estimée à 2975 patients (PNDS, myasthénie auto-immune. 2015). – Le nombre de nouveaux cas par an peut quant à lui être estimé en moyenne à 309 sur la base de l'incidence rapportée dans l'étude BNDMR, soit 232 patients	L'estimation de la population cible est acceptable, au regard des données disponibles.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel					Analyse critique SEM		Réserve
incidents en considérant trois quarts de patients présentent des anticorps anti-RACH.							
	Année 1	Année 2	Année 3				
	2023 à 2024	2024 à 2025	2025 à 2026				
Population cible prévalente au 1er janvier 2022	2 975	-	-				
Population cible incidente	232	232	232				
Population cible de VYVGART®	3 207	3 439	3 671				
Analyse de sensibilité : population cible +/-10% (IB +/-10%)							
Scénarios comparés : L'analyse de référence compare : - Un scénario « sans efgartigimod alfa » dans lequel deux interventions sont disponibles : le mix de thérapies conventionnelles, et ravulizumab en association au mix de thérapies conventionnelles. - Un scénario « avec efgartigimod alfa » dans lequel trois interventions sont disponibles : le mix de thérapies conventionnelles, ravulizumab en association au mix de thérapies conventionnelles et efgartigimod alfa en association au mix de thérapies conventionnelles. Analyse complémentaire : Mix de thérapies conventionnelles – incluant le rituximab et les IgIV (IB -2%)					Conformément aux recommandations méthodologiques, le scénario sans efgartigimod alfa doit décrire la pratique actuelle au moment de la réalisation de l'analyse. Dans l'indication évaluée, la pratique actuelle est caractérisée par l'usage de divers traitements, hors-AMM ou indiqués et pris en charge dans le cadre du droit commun ou par des dispositifs transitoires tel que l'accès précoce. En l'espèce, l'efgartigimod alfa et le ravulizumab étaient pris en charge par ce dispositif dans des indications restreintes. A ce titre, ces traitements pourraient constituer, sous conditions particulières, des interventions caractérisant la pratique actuelle. Toutefois, compte-tenu du développement concomitant de l'efgartigimod alfa et du ravulizumab, et de l'incertitude générée par les hypothèses relatives à l'intégration des données cliniques comparatives (cf. analyse critique de l'analyse de l'efficacité), il aurait été attendu a minima la constitution d'un scénario « sans efgartigimod alfa » dans lequel le ravulizumab n'est pas inclus dans l'analyse de référence, accompagné éventuellement d'une analyse complémentaire avec intégration du ravulizumab.		Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																
Modèle de l'AIB Une approche multi-cohortes ouvertes a été retenue. Le modèle simule des cohortes incidentes de patients suivies sur l'horizon temporel, afin d'évaluer les coûts chaque année. Dans chacun des deux scénarios, le modèle considère : – Les cohortes incidentes de patients incidents chaque année par chacune des interventions comparées ; – Les parts de marché ; – Les résultats cliniques estimés par l'analyse d'efficacité : – Les coûts associés à la prise en charge et au suivi des patients.	L'approche du modèle est acceptable au regard de l'histoire naturelle de la maladie et des données disponibles pour documenter la population d'analyse du modèle.	Aucune																
Estimation des parts de marché et des populations rejointes : Scénario SANS l'introduction d'efgartigimod alfa L'estimation des parts de marché repose sur des études de marché et des avis d'experts. <table><tr><th>Part de marché (%)</th><th>Année 1</th><th>Année 2</th><th>Année 3</th></tr><tr><td>mix de thérapies conventionnelles</td><td>████</td><td>████</td><td>████</td></tr><tr><td>ravulizumab + mix de thérapies conventionnelles</td><td>████</td><td>████</td><td>████</td></tr><tr><td>Total</td><td>100 %</td><td>100 %</td><td>100 %</td></tr></table> Scénario AVEC introduction d'efgartigimod alfa L'estimation des parts de marché repose sur les projections du laboratoire Argenx. La prise des parts de marché d'efgartigimod alfa est réalisée sur les parts de marché du ravulizumab.	Part de marché (%)	Année 1	Année 2	Année 3	mix de thérapies conventionnelles	████	████	████	ravulizumab + mix de thérapies conventionnelles	████	████	████	Total	100 %	100 %	100 %	L'estimation des parts de marché est décrite et repose sur les hypothèses de l'industriel fondées sur des études de marché et des avis d'experts. Des analyses de sensibilité sur les parts de marché de VYVGART (+/- 10%) indiquent une variation proportionnelle de l'impact budgétaire.	Aucune
Part de marché (%)	Année 1	Année 2	Année 3															
mix de thérapies conventionnelles	████	████	████															
ravulizumab + mix de thérapies conventionnelles	████	████	████															
Total	100 %	100 %	100 %															

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
Part de marché	Année 1	Année 2	Année 3		
efgartigimod alfa	■	■	■		
mix de thérapies conventionnelles	■	■	■		
ravulizumab + mix de thérapies conventionnelles	■	■	■		
Total	100 %	100 %	100 %		
Analyse de sensibilité : parts de marché de VYVGART +/-10% (IB +/-10%)					

Données cliniques mobilisées

Les données de tolérance et d'efficacité intégrées dans le modèle correspondent à celles estimées dans le modèle d'efficience, avec :

- les proportions des patients dans chacun des états de santé (MG-ADL < 5 ; MG-ADL 5-7 ; MG-ADL 8-9 ; MG-ADL >10 ; crises ; décès), intégrées dans le modèle comme les durées moyennes annuelles dans chaque état pour chaque intervention pour chaque cohorte et pour les 3 années de l'horizon temporel, estimées par la « *restricted mean method* » (cf. Tableau 37).
- les proportions annuelles de patients faisant une exacerbation, pour chaque intervention ;
- les fréquences d'événements indésirables, pour chaque intervention ;
- le nombre d'administrations annuelles pour efgartigimod alfa, dont le schéma d'administration dépend de l'état de santé des patients .

Analyse de sensibilité : arrêt des GC dans les états MG-ADL <5 et 5-7 (IB -1%) estimation des probabilités de transition à partir des bornes hautes et basses de l'IC à 95% de l'efficacité relative d'efgartigimod alfa vs. ravulizumab au meilleur moment de la réponse (borne haute : +48% ; borne basse : -20%), estimation des probabilités de transition des deuxième cycle et plus de traitement reposant sur les données agrégées des essais ADAPT et ADAPT+ (IB +12%), perte d'efficacité d'efgartigimod alfa et ravulizumab (IB -13%), 8 semaines durée minimale inter-traitement par efgartigimod alfa (IB +230%), survenue des crises indépendante de l'état de santé des patients (IB +2%) survenue des exacerbations indépendante de l'état de santé des patients (IB -5%)

Les données mobilisées dans le modèle sont décrites.

L'estimation des données cliniques, reposant sur le modèle de l'analyse d'efficience, font l'objet d'une analyse critique soulevant des réserves méthodologiques identiques. En particulier, la robustesse des proportions de patients dans chaque état de santé n'est pas assurée (cf. réserve méthodologique majeure relative à la méta-analyse en réseau conduite).

Majeure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Estimation des coûts		
Les postes de coûts pris en compte dans l'analyse sont : – Coûts de transport ; – Coûts traitements (coût d'acquisition, coût d'administration) ; – Coûts de gestion des effets indésirables ; – Coûts de suivi des patients ; – Coûts de prise en charge des exacerbations et des crises ; – Coûts liés à l'utilisation chronique de glucocorticoïdes. La mesure des coûts est similaire à celle de l'analyse d'efficience. Les coûts liés à la fin de vie ne sont pas considérés dans le modèle. Tous les coûts sont exprimés en euros 2022 et valorisés selon les tarifs de l'assurance maladie. <i>Analyse de sensibilité : variation du prix d'efgartigimod alfa</i> [REDACTED]	Au titre de l'Affection de Longue Durée (ALD) n°9 relative aux formes graves des affections neurologiques et musculaires, les patients atteints de myasthénie acquise sont pris en charge à 100%. Toutefois, lors de la valorisation des consultations médicales, seuls les tarifs usuellement remboursés par l'Assurance maladie ont été considérés. L'absence de prise en considération des coûts de fin de vie dans le modèle est justifié par l'industriel. Ce choix est acceptable au regard de la proportion de patients qui décèdent sur l'horizon temporel marginale et similaire entre les différents traitements comparés. L'impact attendu de ce choix sur les résultats est négligeable. En cohérence avec l'analyse de l'efficience, l'identification et la mesure des ressources consommées pour le suivi de la maladie, la prise en charge des crises et des exacerbations reposant sur l'interrogation d'experts, font l'objet d'une réserve méthodologique mineure.	Mineure
Analyses de sensibilité		
Analyses de sensibilité en scénario déterministes sur les : – Choix structurants : coût d'acquisition de VYVGART, estimation de la population cible, parts de marché. – Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : source de données d'efficacité (cycle 2 et plus) - ADPAT et ADAPT +, caractéristiques de la population simulée (âge moyen proportion de femmes), arrêt des GC, perte de l'effet traitement, efficacité de ravulizumab (bornes haute et basse), période inter-traitement – 8 semaines, probabilité d'exacerbations non liées à l'état de santé, probabilité de crises non liées à l'état de santé.	Les analyses de sensibilités déterministes en scénario réalisées sont décrites. Toutefois, aucune analyse de sensibilité déterministe univariée portant sur la variabilité des bornes des paramètres n'a été conduite.	Importante

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

Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Population rejointe

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3
Population cible		3 207	3 439	3 671
Scénario SANS VYVGART (efgartigimod alfa)				
Population rejointe	Mix de thérapies conventionnelles	■	■	■
	ULTOMIRIS (ravulizumab)	■	■	■
Scénario AVEC VYVGART (efgartigimod alfa)				
Population rejointe	Mix de thérapies conventionnelles	■	■	■
	ULTOMIRIS (ravulizumab)	■	■	■
	VYVGART (efgartigimod alfa)	■	■	■

Impact budgétaire

- Scénario sans efgartigimod alfa : le coût total de la prise en charge cumulé sur 3 ans ■■■■■■ €, dont ■■■■■■ € associés aux coûts d'acquisition des traitements (soit 85%).
- Scénario avec efgartigimod alfa, le coût total de la prise en charge cumulé sur 3 ans : ■■■■■■ €, dont ■■■■■■ € associés aux coûts d'acquisition des traitements (soit 84%).
- L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction d'efgartigimod alfa est de - 28 842 486 €, soit une diminution des dépenses de l'assurance maladie de près de 2,6%.
- A 3 ans, des économies de ■■■■■■ € sont générées sur le poste de coût d'acquisition des traitements, et des dépenses supplémentaires de 5 924 326 € sont générées sur le poste de coût d'administration.

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition des traitements	■■■■■■	■■■■■■	■■■■■■	■■■■■■
IB lié aux coûts d'administration	1 425 382 €	2 320 209 €	2 178 735 €	5 924 326 €
IB lié aux coûts de crises	- 87 802 €	- 199 624 €	- 293 719 €	- 581 144 €
IB lié aux coûts d'exacerbations	- 303 151 €	- 552 693 €	- 659 751 €	- 1 515 595 €

IB lié aux coûts de suivi	- 264 €	- 596 €	- 842 €	- 1 702 €
IB lié aux coûts des EIs	- 149 338 €	- 305 280 €	- 397 401 €	- 852 019 €
IB lié aux coûts d'usage chronique de GC	- 29 508 €	- 75 115 €	- 131 036 €	- 235 659 €
IB lié aux coûts de transport	405 775 €	649 575 €	595 763 €	1 651 113 €
IB total	██████████	██████████	██████████	██████████
IB cumulé	██████████	██████████	██████████	

Analyse de l'incertitude

Seules les analyses faisant varier l'impact budgétaires de plus ou moins 10% en comparaison à l'analyse de référence sont reprises ci-dessous. L'ensemble des analyses sont présentées en compléments.

Analyse de référence : ██████████ €	Impact budgétaire cumulé à 3 ans	% variation par rapport à l'analyse de référence
Prix ██████	██████████	55 %
Prix ██████	██████████	126 %
Prix ██████	██████████	190 %
Prix ██████	██████████	253 %
Variation population cible + 10 %	- 31 726 735 €	10 %
Variation population cible - 10 %	- 25 958 237 €	- 10 %
Variation des parts de marché + 10 %	- 31 726 735 €	10 %
Variation des parts de marché - 10 %	- 25 958 237 €	- 10 %
Source pour l'estimation de l'efficacité des cycles 2 et plus de traitement par efgartigimod alfa - ADAPT/ADAPT+	-32 213 550 €	11,7%
Perte d'effet traitement pour efgartigimod alfa et ravulizumab	-25 120 833 €	- 13 %
Source d'efficacité de ravulizumab, borne haute de la MAR	- 42 799 046 €	48 %
Source d'efficacité de ravulizumab, borne basse de la MAR	- 23 041 236 €	- 20 %
Période inter-traitements de 8 semaines	- 95 149 630 €	230 %

4. Complément C. de l'analyse de l'efficience

4.1. Choix structurants

Tableau 6 : Composition du comparateur "mix de thérapies conventionnelles"

Produits	Proportion de patients RACH+ traités à l'inclusion dans l'essai ADAPT
Azathioprine	32 %
Méthotrexate	2 %
Ciclosporine	16 %
Tacrolimus	1 %
Mycophénolate	8 %
Cyclophosphamide	3 %
Prednisolone groupe haute dose	62 %
Prednisolone groupe faible dose	13 %
Pyridostigmine	88 %

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

4.2. Modélisation

4.2.1.1. Population simulée

Tableau 7 : Caractéristiques des patients de l'essai ADAPT, du registre BNDMR, de l'étude MyRealWorldMG et des AAC/AP

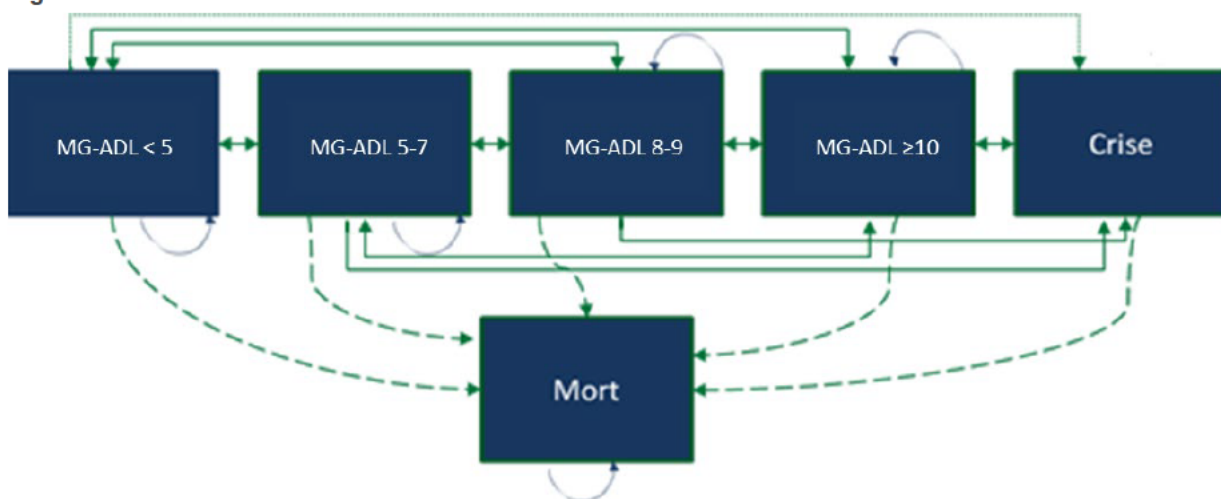
	Essai ADAPT Patients RACH+ n=129	Registre BNDMR n=3 554	Etude MyRealWorldMG (patients français) n = 23	Données d'AAC/AP N = 16
Traitements	Efgartigimod alfa Thérapies conventionnelles	Sans objet	Thérapies conventionnelles	Thérapies conventionnelles
Patients français	0 %	100 %	100 %	100 %
Sexe - % femme	66,7 %	58,2 %	69,6 %	Non disponible
Age à l'inclusion dans l'essai ou le registre – moyenne (ET)	46,9 (15,4)	55,8 (17,8)	Non disponible	Non disponible
Délai depuis le diagnostic – moyenne (ET)	9,3 (8,2)	9,1 (18,6)	Non disponible	Non disponible
Sévérité de la maladie Classification MGFA	II : 41,1 % III : 55,0 %	Non disponible	II : 8,7 % III : 60,9 %	IIb à IVb

	IV : 3,9 %		IV : 39,4 %	
Sévérité de la maladie Score MG-ADL	5 – 7 : 26,4 % 8 – 9 : 41,9 % > 10 : 31,8 %	Non disponible	5 – 7 : 39,1 % 8 – 9 : 21,7 % > 10 : 39,1 %	De 6 à 24
Traitements antérieurs ou concomitants				
Anticholinestérasiques	88 %	Non disponible	96,6 %	100 %
Corticoïdes	72 %	Non disponible	52,2 %	> 70 %
Immunosuppresseur non stéroïdiens	60 %	Non disponible	56,6 %	> 70 %

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

4.2.1.2. Structure du modèle

Figure 1. Structure du modèle



Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 8. Possibilités d'évolution entre états de santé

De ↓ \ Vers →	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10	Crise	Décès
MG-ADL < 5	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MG-ADL 5-7	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MG-ADL 8-9	✓	✓	✓	✓	✓	✓
MG-ADL ≥10	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Crise				✓		✓
Décès						✓

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

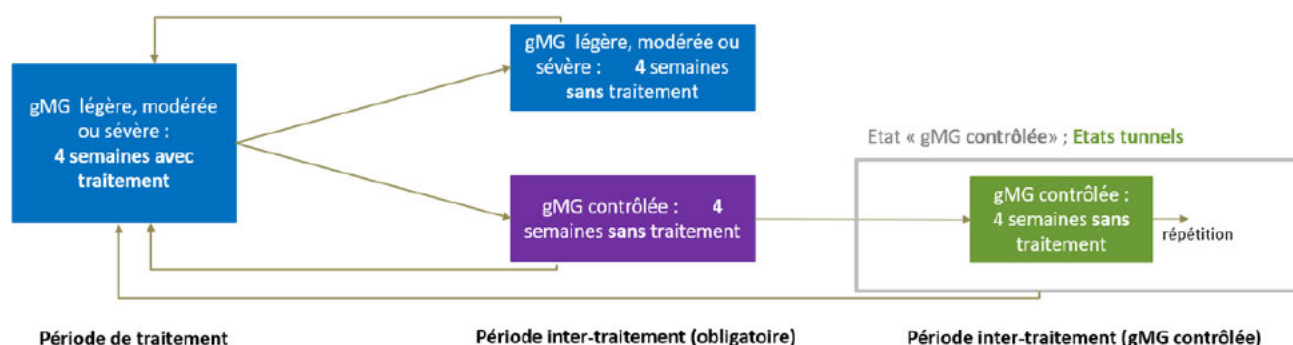
Tableau 9. Répartition de la cohorte au sein des différents états de santé (début de la simulation)

Etat de santé	Répartition à l'inclusion	Source
MG-ADL < 5	0 %	Essai ADAPT

Etat de santé	Répartition à l'inclusion	Source
MG-ADL 5-7	26 %	
MG-ADL 8-9	42 %	
MG-ADL ≥10	32 %	

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Figure 2. Evolution des patients dans le bras efgartigimod alfa



Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

4.2.2. Estimation des probabilités de transitions

Sources de données

Tableau 10. Caractéristiques cliniques des patients dans les différents essais cliniques identifiés d'intérêt

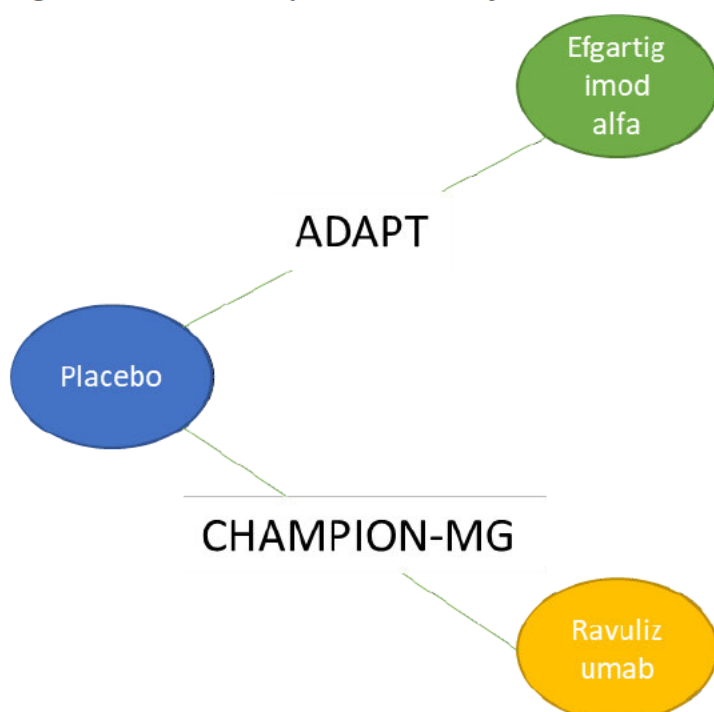
	ADAPT(14) Population RACH+	CHAMPION-MG(15)	BEAT-MG(13)	Wolfe 2002(16)	NCT02473952(17)
Intervention	Efgartigimod alfa	Ravulizumab	Rituximab	IgIV	IgIV
Comparateur	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo	Placebo
Design de l'essai	Phase III	Phase III	Phase II	Phase II	Phase II
Suivi médian	26 semaines	26 semaines	52 semaines	6 semaines	21 semaines
Nombre de patient, n	129	175	52	15	62
Femme, n (%)	86 (66,7)	89 (51)	23 (44,2)	NR	33 (53,2)
Age moyen à l'inclusion, moyenne (ET)	46,9 (15,4)	55,6 (15,1)	55,1 (17,1)	41,1 (NR)	51,2 (15,6)
Age moyen au diagnostic, moyenne (ET)	37,6 (17,5)	46,1 (18,9)	49,6 (18,7)	NR	NR
Temps depuis le diagnostic, moyenne (ET)	9,3 (8,2)	9,9 (9,3)	5,5 (5,9)	NR	NR
Statut RACH+, n (%)	129 (100)	175 (100)	52 (100)	NR	NR

Traitements concomitants ou antérieurs

	ADAPT(14) Population RACH+	CHAMPION- MG(15)	BEAT-MG(13)	Wolfe 2002(16)	NCT02473952(17)
Glucocorticoïdes, n (%)	91 (70,5)	121 (69)	52 (100)	NR	NR
Immunosuppres- seurs non sté- roïdiens, n (%)	77 (59,6)	119 (68)	18 (34,6)	NR	NR
Sévérité					
Score MG-ADL à l'in- clusion, moyenne (ET)	8,8 (2,3)	9,0 (2,5)	5,8 (3,6)	5,72 (NR)	NR
Score QMG à l'inclu- sion, moyenne (ET)	15,6 (4,8)	14,7 (5,2)	10,1 (4,5)	10,2 (NR)	NR
Sévérité selon la classification MGFA, moyenne (%)	2,6	2,6	NR	NR	NR
MGFA II	53 (41,1)	78 (44)	31 (59,6)	NR	NR
MGFA III	71 (55,0)	86 (49)	18 (34,6)	NR	NR
MGFA IV	5 (3,9)	11 (6)	2 (3,9)	NR	NR

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Figure 3. Réseau retenu pour la méta-analyse



Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 11. Résultats des comparaisons indirectes entre les différentes interventions sur la variation moyenne par rapport à l'inclusion du score MG-ADL

Semaine 4

Moment de la meilleure ré- ponse	Placebo	1,1 (0,2 ; 2,0)	2,8 (1,9 ; 3,8)
	1,6 (0,2 ; 2,5)	Ravulizumab	1,7 (0,4 ; 3,1)
	2,8 (1,9 ; 3,8)	1,2 (-0,1 ; 2,6)	Efgartigimod alfa

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Méthode d'estimation

Tableau 12. Probabilité de crise selon les états de santé – analyse de référence et analyse de sensibilité

Etat de santé	Probabilité par cycle Analyse de référence	Probabilité par cycle Analyse de sensibilité	Source
MG-ADL < 5	0 %	0 %	Etude MyRealWorldMG
MG-ADL 5-7 et MG-ADL 8-9	0,3 %	2,1 %	
MG-ADL ≥10	3,9 %	2,1 %	

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 13. Taux de mortalité liée aux crises

Source	Taux de mortalité rapporté	Taux moyen
Mandawat et al. 2010 (33)	4,4 %	6,2%
Alshekhlee et al. 2009 (34)	4,5 %	
Spillane et al. 2013 (29)	8,0 %	
Neumann et al. 2020 (28)	12,0 %	
Soleimani et al. 2004 (35)	2,2 %	

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 14. Facteur de surmortalité selon la dose de glucocorticoïdes

Dose de glucocorticoïdes	Risque relatif	Sources
Haute dose (>10mg/jour)	2,2	Revue systématique de la littérature (Annexe 4) (36–39)
Faible dose (10mg/jour)	1,1	

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Données introduites dans le modèle

Tableau 15. Matrice de transition du bras efgartigimod alfa – cycle 1 de traitement – analyse de référence à partir de l'essai ADAPT

De↓ \ Vers→	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10
MG-ADL < 5	-	-	-	-
MG-ADL 5-7	0,90	0,10	0,00	0,00
MG-ADL 8-9	0,76	0,19	0,05	0,00
MG-ADL ≥10	0,45	0,30	0,15	0,10

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 16. Matrice de transition du bras efgartigimod alfa – cycles 2 et plus de traitement – analyse de référence à partir de l'essai ADAPT

De↓ \ Vers→	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10
MG-ADL < 5	-	-	-	-
MG-ADL 5-7	1,00	0,00	0,00	0,00
MG-ADL 8-9	0,78	0,22	0,00	0,00
MG-ADL ≥10	0,57	0,19	0,10	0,14

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 17. Matrice de transition du bras efgartigimod alfa – 1er cycle de la période inter-traitement obligatoire

De↓ \ Vers→	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10
MG-ADL < 5	0,42	0,35	0,12	0,12
MG-ADL 5-7	0,27	0,36	0,27	0,09
MG-ADL 8-9	0,00	0,00	0,25	0,75
MG-ADL ≥10	0,00	0,00	0,00	1,00

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 18. Matrice de transition du bras efgartigimod alfa – période inter-traitement MG-ADL < 5, après la période inter-traitement obligatoire – états tunnels

De↓ \ Vers→	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10
MG-ADL < 5 - 1er cycle	0,65	0,25	0,12	0,12
MG-ADL < 5 - 2ème cycle et plus	0,67	0,25	0,00	0,08

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 19. Matrice de transition du bras mix de thérapies conventionnelles – cycle 1

De↓ \ Vers→	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10
MG-ADL < 5	-	-	-	-
MG-ADL 5-7	0,44	0,19	0,25	0,13
MG-ADL 8-9	0,21	0,50	0,13	0,17
MG-ADL ≥10	0,09	0,30	0,13	0,48

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 20. Matrice de transition du bras ravulizumab – cycle 1

De↓ \ Vers→	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10
MG-ADL < 5	-	-	-	-
MG-ADL 5-7	0,50	0,25	0,25	0,00
MG-ADL 8-9	0,33	0,46	0,13	0,08
MG-ADL ≥10	0,22	0,22	0,22	0,35

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 21. Matrice de transition du bras ravulizumab – cycles 2 à 6

De↓ \ Vers→	MG-ADL < 5	MG-ADL 5-7	MG-ADL 8-9	MG-ADL ≥10
MG-ADL < 5	1,00	0,00	0,00	0,00
MG-ADL 5-7	0,22	0,78	0,00	0,00
MG-ADL 8-9	0,00	1,00	0,00	0,00
MG-ADL ≥10	0,00	0,00	0,12	0,88

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 22. Événements indésirables intégrés dans le modèle

	Efgartigimod alfa N=84 Essai ADAPT		Placebo (Mix de thérapies conventionnelles) N= 83 Essai ADAPT		Ravulizumab N=86 Essai CHAMPION-MG	
Evènements indésirables de grade 3 ou plus	Nombre	Probabilité par cycle	Nombre	Probabilité par cycle	Nombre	Probabilité par cycle
Infection	2	0,4 %	1	0,2 %	11	2,0 %
Asthénie	0	0,0 %	1	0,2 %	1	0,2 %
Hypertension	0	0,0 %	1	0,2 %	1	0,2 %
Troubles des paupières	0	0,0 %	1	0,2 %	2	0,4 %
Myalgie	1	0,2 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Maux de tête	1	0,2 %	1	0,2 %	0	0,0 %
Diarrhées	1	0,2 %	0	0,0 %	2	0,4 %
Autres troubles immunitaires	4	0,9 %	3	0,7 %	0	0,0 %
Goutte idiopathique	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %
Diabète sucré	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %
Atteinte des disques intervertébraux	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %
Faiblesse musculaire	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %
Cervicalgie	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %
Tendinite	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %
Tumeur maligne de l'urètre	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %
Syncope	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %
Accident ischémique cérébral transitoire	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %
Dyspnée	0	0,0 %	0	0,0 %	2	0,4 %
Hémorragie intracérébrale	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %

	Efgartigimod alfa N=84 Essai ADAPT		Placebo (Mix de thérapies conventionnelles) N= 83 Essai ADAPT		Ravulizumab N=86 Essai CHAMPION-MG	
Altération de l'état général	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %
Douleurs thoraciques	0	0,0 %	0	0,0 %	1	0,2 %

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

4.2.3. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Exacerbations

Tableau 23 : Probabilité de l'évènement intercurrent exacerbation selon l'état de santé

Etat de santé	Probabilité par cycle Analyse de référence	Probabilité par cycle Analyse de sensibilité
MG-ADL <5	1,1 %	4,0 %
MG-ADL 5-7	4,4 %	4,0 %
MG-ADL 8-9	4,4 %	4,0 %
MG-ADL >10	6,4 %	4,0 %

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

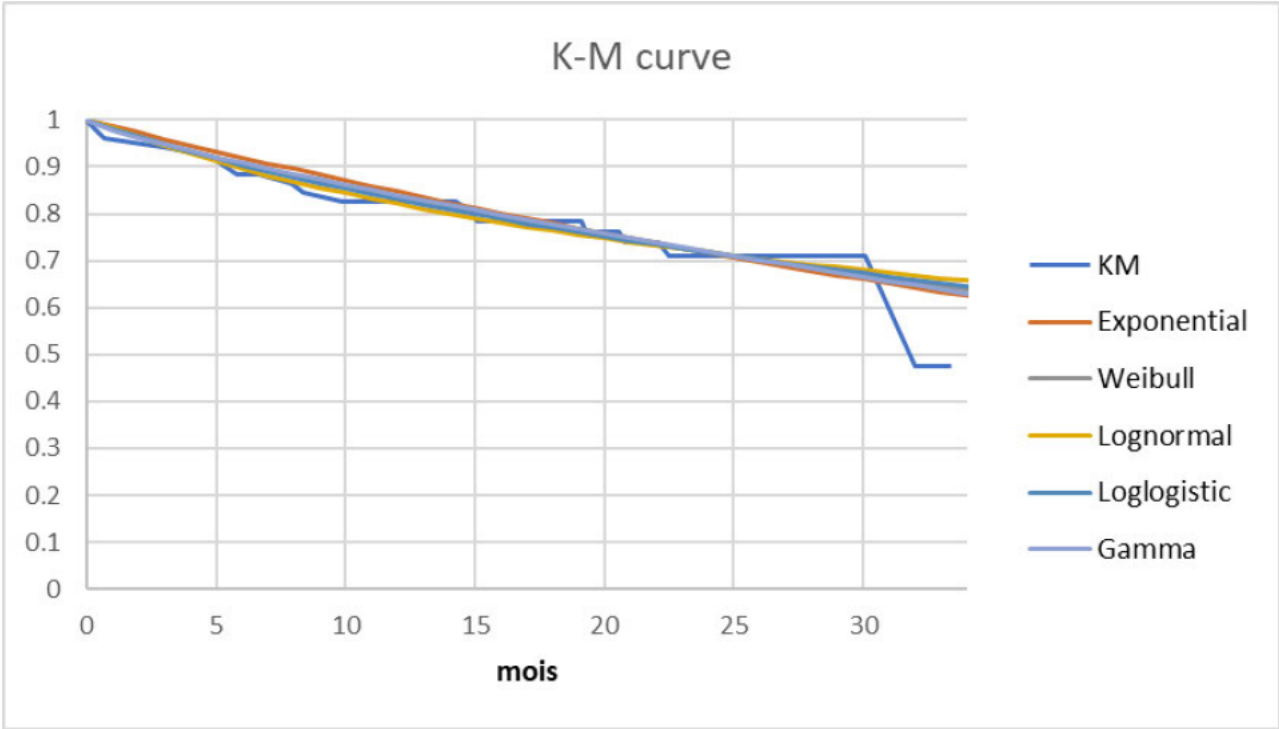
Arrêts de traitement

Tableau 24 : Extrapolation des arrêts de traitement pour efgartigimod alfa - résultats pour les différentes fonctions paramétriques usuelles

Paramètres	Exponentielle	Weibull	Lognormal	Loglogistic	Gompertz	Gamma
AIC+ BIC	203,4	208,7	208,7	208,8	328,8	214,8
AIC	100,7	102,4	102,4	102,4	162,4	104,4
BIC	102,7	106,3	106,3	106,4	166,4	110,4

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Figure 4 : Extrapolation des arrêts de traitement pour raisons autre que l'absence de réponse pour efgartigimod alfa



Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 25 : Probabilité d'arrêt de traitement par cycle, pour ravulizumab

	Ravulizumab
Nombre d'arrêts observés	7
Période de suivi cumulée	2 236
Probabilité d'arrêt par cycle	1,24 %

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 26. Données relatives aux paramètres du modèle mixte à mesures répétées sur les données de l'essai ADAPT – variables état de santé

Paramètre	Coefficient	Erreur standard	P-value
Intercept (MG-ADL < 5)	0,91	0,009	<0,0001
MG-ADL 5-7	-0,03	0,005	<0,0001
MG-ADL 8-9	-0,07	0,006	<0,0001
MG-ADL ≥10	-0,13	0,007	<0,0001

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 27. Scores d'utilité intégrés dans le modèle par état de santé (EQ-5D-5L France)

Etat de santé	Nombre de questionnaires	Valeur	IC95 %
MG-ADL < 5	904	0,91	0,90 – 0,93
MG-ADL 5-7	901	0,88	0,86 – 0,90
MG-ADL 8-9	573	0,84	0,82 – 0,86
MG-ADL ≥10	696	0,78	0,76 – 0,80

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 28. Données relatives aux paramètres du modèle mixte à mesures répétées sur les données de l'étude MyRealWorldMG– variables état de santé

Paramètre	Coefficient	Erreur standard	P-value
Intercept (MG-ADL < 5)	0,93	0,006	<0,0001
MG-ADL 5-7	-0,08	0,008	<0,0001
MG-ADL 8-9	-0,12	0,009	<0,0001
MG-ADL ≥10	-0,25	0,010	<0,0001

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 29. Scores d'utilité intégrés dans le modèle par état de santé et par bras de traitement (EQ-5D-5L France, étude MyRealWorldMG)

Etat de santé	Valeur	IC95 %
MG-ADL < 5	0,92	0,91 – 0,94
MG-ADL 5-7	0,85	0,83 – 0,86
MG-ADL 8-9	0,80	0,79 – 0,82
MG-ADL ≥10	0,68	0,76 – 0,80

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 30. Décréments d'utilité des EI pondérés par la durée de l'événement pris en compte dans l'analyse de référence

EI grade > 3	Score de désutilité unitaire (28 jours)	Publication	Score de désutilité pondéré par la durée de résolution, par cycle	Hypothèse
Infection	-0,07	Sullivan et al.	-0,035	Equivalence avec neutropénie
Asthénie	-0,03		-0,015	-
Hypertension	-0,09		-0,045	-
Troubles des paupières	-0,01		-0,005	-
Myalgie	-0,09		-0,045	-
Maux de tête	-0,03		-0,015	-
Diarrhées	-0,07		-0,035	-

El grade > 3	Score de désutilité unitaire (28 jours)	Publication	Score de désutilité pondéré par la durée de résolution, par cycle	Hypothèse
Autres troubles immunitaires	-0,07		-0,035	-
Goutte idiopathique	-0,05		-0,025	-
Diabète sucré	-0,08		-0,04	-
Atteinte des disques intervertébraux	-0,15		-0,075	-
Faiblesse musculaire	-0,03		-0,015	Equivalence avec Maux de tête
Cervicalgie	-0,06		-0,03	-
Tendinite	-0,08		-0,04	-
Tumeur maligne de l'urètre	-0,05		-0,025	-
Syncope	-0,03		-0,015	Equivalence avec Maux de tête
Accident ischémique cérébral transitoire	-0,04		-0,02	-
Dyspnée	-0,11		-0,055	Equivalence avec Maux de tête
Hémorragie intracérébrale	-0,11		-0,055	-
Altération de l'état général	-0,03		-0,015	Equivalence avec Maux de tête
Douleurs thoraciques	-0,04		-0,02	-

Tableau 31. Décréments d'utilité selon la dose de glucocorticoïdes

Dose de glucocorticoïdes	Désutilité	Source
Haute dose (>10 mg/jour)	-0,18	Sullivan et al. 2017 (50), Bexelius et al. 2013 (52)
Faible dose (<10 mg/jour)	-0,07	

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 32. Valeurs d'utilité de la population générale française par tranche d'âge

Tranche d'âge	Valeur
18–24 ans	0,950
25–34 ans	0,945
35–44 ans	0,912
45–54 ans	0,922
55–64 ans	0,849
65–74 ans	0,803
+ de 75 ans	0,734

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

4.4. Mesure et valorisation des coûts

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

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire ou Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition			
Efgartigimod	4 injections par cycle de traitement	█████ cycle de traitement	Volume : RCP Valorisation : revendications industriel
Mix de thérapies conventionnelles	-	█████ €/cycle du modèle	Volume : RCP, avis d'experts Valorisation : BdM-IT, Ameli
Ravulizumab	Induction (J0) : 2 700 mg Maintenance (J15 puis toutes les 8 semaines) : 3 300mg	Induction : █████ € Maintenance : █████ €	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli
IgIV	400 mg/kg/jour pendant 5 jours	█████ €/cure	Volume : RCP Valorisation : BdM-IT, Ameli
Coût d'administration			
Passage en HDJ	A chaque administration	372,09 €/injection	Valorisation : ENC 2019/Tarifs GHS 2022
Transport	1 par intraveineuse	112,52 €/injection ou hospitalisation (aller-retour)	Rapport « revue des dépenses relatives au transport sanitaire » 2016
Coûts de suivi			
Suivi dans les états MG-ADL < 5, légère et modérée	-	35,24 €/cycle	Volume : avis expert Valorisation : CCAM, Ameli, NABM
Suivi dans l'état MG-ADL ≥10	-	44,98 €/cycle	Volume : avis d'expert Valorisation : CCAM, Ameli, NABM
Coûts de prise en charge des exacerbations et crises			
Exacerbation	-	15 235,55 €/exacerbation	Volume : avis d'expert Valorisation : CCAM, Ameli, NABM
Crise	-	23 428,89 €/crise	Volume : avis d'expert Valorisation : CCAM, Ameli, NABM
Coûts liés à l'utilisation de corticoïdes			
Haute dose	-	557,3 €/cycle	RSL (Annexe 4) Bexelius et al. 2013 (52), Voorham et al. 2018 (61)
Faible dose	-	248,7 €/cycle	RSL (Annexe 4) Bexelius et al. 2013 (52), Voorham et al. 2018 (61)

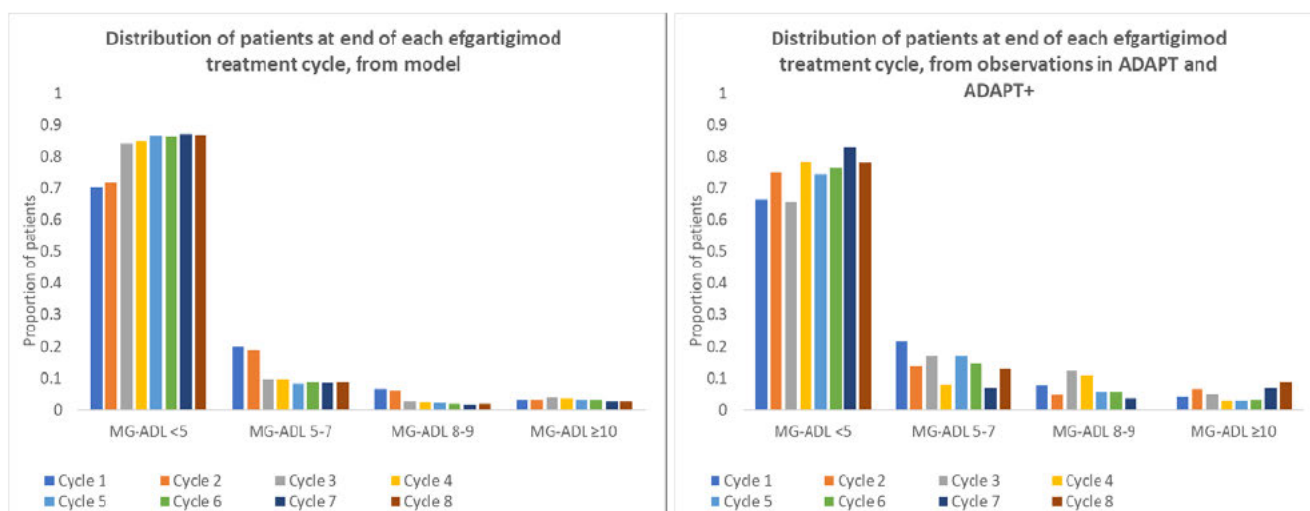
Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire ou Coût par cycle	Sources
Coûts liés aux événements indésirables			
Efgartigimod alfa	-	19,9 €/cycle	Fréquence : Essai ADAPT Valorisation : ENC 2019/Tarifs GHS 2022
Mix de thérapies conventionnelles	-	20,09 €/cycle	Fréquence : Essai ADAPT Valorisation : ENC 2019/Tarifs GHS 2022
Ravulizumab	-	83,84 €/cycle	Fréquence : Essai CHAMPION-MG Valorisation : ENC 2019/Tarifs GHS 2022
Fin de vie	Au cycle précédent le décès	3 615,45 €	ENC

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

4.5. Validation

Validation interne

Figure 5 : Répartition des patients entre les différents états de santé à l'issue des cycles de traitement, issues du modèle et des essais ADAPT/ADAPT+



Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 34 : Proportion de patients traités par efgartigimod alfa à différents temps, issue du modèle et des essais ADAPT/ADAPT+

	Semaine 4	Semaine 12	Semaine 24	Semaine 52	Semaine 76	Semaine 144
Modèle, patients traités hors arrêts pour absence de réponse	99,99 %	95,18 %	90,26 %	82,25 %	77,97 %	45,28 %
ADAPT and ADAPT+ Patients RACH+ répondeurs	96,23 %	96,23 %	90,45 %	82,63 %	78,50 %	47,42 %

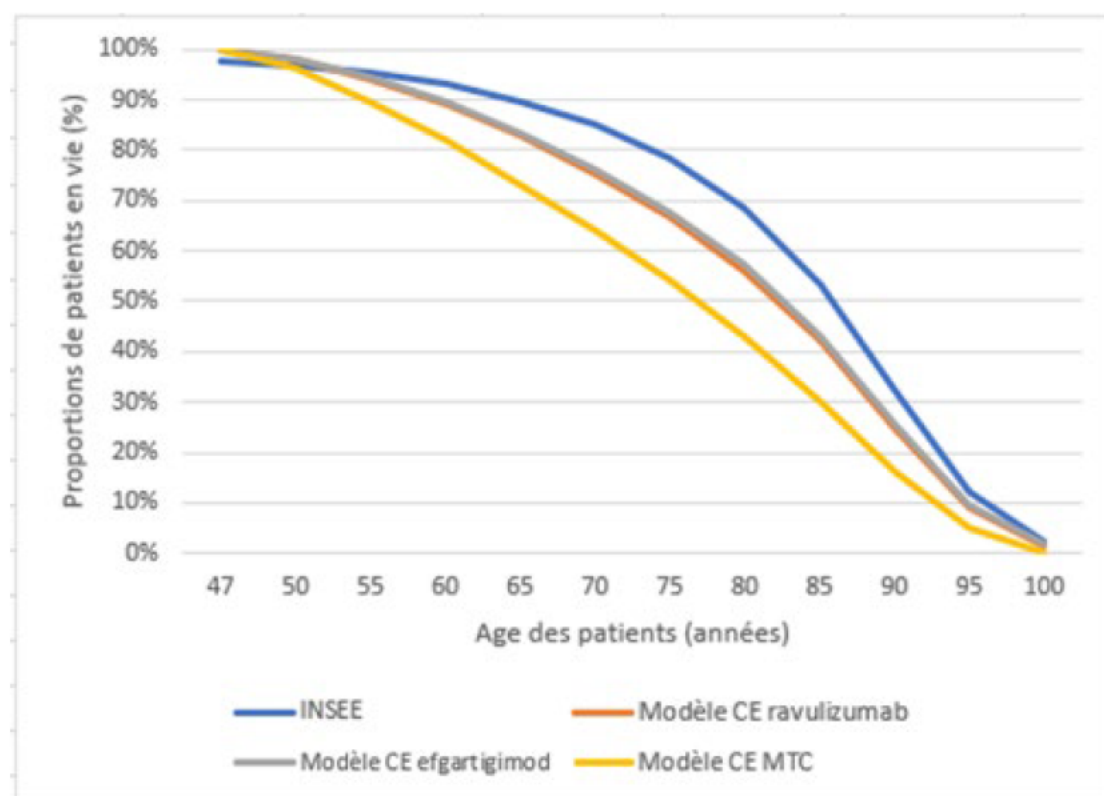
Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Tableau 35 : Comparaison des proportions de patients en vie à différents points temporels

Age (années)	Population générale ajustée selon la répartition femmes-hommes de l'essai ADAPT	Modèle CE ravulizumab	Modèle CE efgartigimod alfa	Modèle CE MTC
47	97,52 %	99,99 %	99,99 %	99,99 %
50	96,88 %	98,01 %	98,21 %	96,46 %
55	95,35 %	94,05 %	94,38 %	89,59 %
60	93,02 %	89,07 %	89,51 %	81,86 %
65	89,59 %	82,77 %	83,36 %	73,14 %
70	84,89 %	75,42 %	76,18 %	63,91 %
75	78,37 %	66,87 %	67,80 %	54,13 %
80	68,54 %	56,17 %	57,24 %	43,14 %
85	53,50 %	42,03 %	43,13 %	30,22 %
90	32,41 %	24,65 %	25,54 %	16,20 %
95	12,05 %	8,98 %	9,42 %	5,23 %
100	2,28 %	1,68 %*	1,78 %*	0,87 %*

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Figure 6 : Proportions de patients en vie en fonction de l'âge et du traitement



Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

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

Tableau 36 : Synthèse des résultats des analyses de sensibilité, RDCR

	RDCR (efgartigimod alfa vs mix de thérapies conventionnelles)				RDCR (ravulizumab vs efgartigimod alfa)			
Scénario	€/AV	variation vs analyse de référence	€/QALY	variation vs analyse de référence	€/AV	variation vs analyse de référence	€/QALY	variation vs analyse de référence
Analyse de référence	232 794	0%	219 641	0	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Taux d'actualisation 0 %	106 757	-54%	110 383	-50%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Taux d'actualisation 4,5 %	392 980	69%	337 542	54%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Horizon temporel 30 ans	388 223	67%	313 258	43%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Efgartigimod alfa cycles 2 et +: Données poolées ADAPT/ADAPT+	214 469	-8%	202 432	-8%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Arrêt des GC dans les états MG-ADL <5 et 5-7	218 042	-6%	183 178	-17%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Perte d'efficacité pour efgartigimod alfa et ravulizumab 2% puis 20%	297 101	28%	278 824	27%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Source utilité : étude en vie réelle MRWMG	232 794	0%	183 053	-17%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Absence de désutilités liées aux Els	232 794	0%	219 470	< 0,1%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Caractéristiques patients issues du registre BNDMR	335 047	44%	289 903	32%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Estimation de l'efficacité de ravulizumab - borne basse de l'IC	232 794	0%	219 641	0%	strictement dominé	-	strictement dominé	-

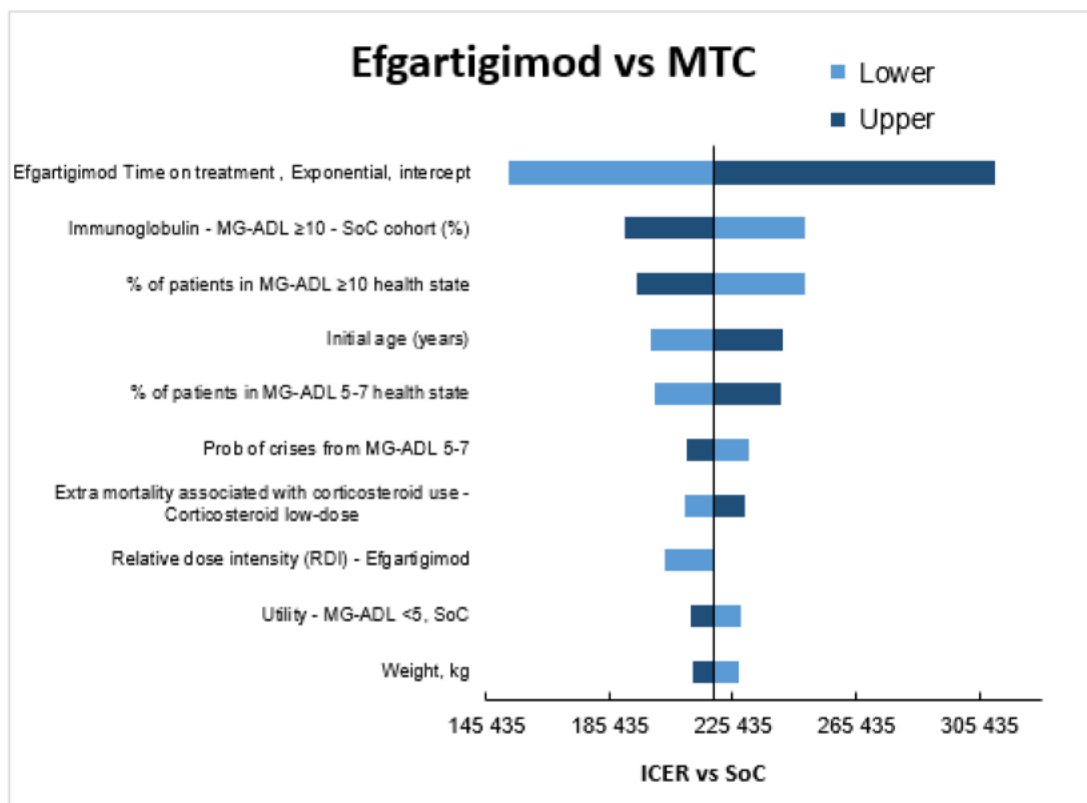
	RDCR (efgartigimod alfa vs mix de thérapies conventionnelles)				RDCR (ravulizumab vs efgartigimod alfa)			
Scénario	€/AV	variation vs analyse de référence	€/QALY	variation vs analyse de référence	€/AV	variation vs analyse de référence	€/QALY	variation vs analyse de référence
Estimation de l'efficacité de ravulizumab - borne haute de l'IC	232 794	0%	219 641	0%	RDCR de Ravulizumab par rapport à efgartigimod alfa 821,594	Ravulizumab intègre la frontière d'efficacité	RDCR de Ravulizumab par rapport à efgartigimod alfa 647,367	Ravulizumab intègre la frontière d'efficacité
Durée inter-traitement 8 semaines	156 612	-33%	145 469	-34%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Probabilité d'exacerbation identique pour les états MG-ADL	259 582	12%	245 209	12%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Probabilité de crise identique pour les états MG-ADL	153 102	-34%	124 321	-43%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Durée de résolution des EI de 28 jours	232 794	0%	219 811	< 0,1%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Pas de coûts liés à l'utilisation chronique de GC	234 542	1%	221 290	1%	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Absence de désutilité pour les exacerbations	232 794	0 %	219 822	< 0,1 %	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Utilité crises : proxy with MGFA V at any timepoint in MRWMG	232 794	0 %	218 742	< -0,5 %	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Caractéristiques patients selon les données MRWMG	232 860	< 0,1 %	219 973	< 0,2 %	strictement dominé	-	strictement dominé	-
Absence de prise en compte de la désutilité liée à l'âge	232 794	0%	194 035	-12%	strictement dominé	-	strictement dominé	-

	RDCR (efgartigimod alfa vs mix de thérapies conventionnelles)				RDCR (ravulizumab vs efgartigimod alfa)			
Scénario	€/AV	variation vs analyse de référence	€/QALY	variation vs analyse de référence	€/AV	variation vs analyse de référence	€/QALY	variation vs analyse de référence
70 % des patients dans l'état MG-ADL >10 recevant des cures chroniques d'IgIV	252 638	9%	238 363	9%	strictement dominé	-	strictement dominé	-

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Analyse déterministe

Figure 7 : Diagramme en tornade - Analyse de référence efgartigimod alfa versus mix de thérapies conventionnelles



Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Données cliniques mobilisées

Tableau 37. durées moyennes annuelles dans chaque état par année et par cohorte – analyse de référence

		MG-ADL < 5			MG-ADL 6-7			MG-ADL 8-9			MG-ADL >10			Crise		
		Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3	Année 1	Année 2	Année 3
Patients traités par VYVGART® (en année)	C1	0,51	0,54	0,54	0,25	0,24	0,23	0,11	0,10	0,10	0,12	0,11	0,11	0,01	0,01	0,01
	C2		0,51	0,54		0,25	0,24		0,11	0,10		0,12	0,11		0,01	0,01
	C3			0,51			0,25			0,11			0,12			0,01
	Total	0,51	1,05	1,66	0,25	0,49	0,72	0,11	0,21	0,31	0,12	0,23	0,34	0,01	0,01	0,02
Patients traités par le mix de thérapies conventionnelles (en année)	C1	0,22	0,23	0,23	0,34	0,33	0,32	0,16	0,15	0,14	0,26	0,26	0,27	0,01	0,01	0,01
	C2		0,22	0,23		0,34	0,33		0,16	0,15		0,26	0,26		0,01	0,01
	C3			0,22			0,34			0,16			0,26			0,01
	Total	0,22	0,45	0,67	0,34	0,67	0,99	0,16	0,31	0,46	0,26	0,52	0,79	0,01	0,02	0,04
Patients traités ra-vulizumab (en année)	C1	0,39	0,43	0,43	0,30	0,29	0,27	0,16	0,14	0,13	0,13	0,13	0,14	0,01	0,01	0,01
	C2		0,39	0,43		0,30	0,29		0,16	0,14		0,13	0,13		0,01	0,01
	C3			0,39			0,30			0,16			0,13			0,01
	Total	0,41	0,82	1,25	0,30	0,59	0,86	0,16	0,30	0,43	0,12	0,26	0,40	0,01	0,01	0,02

C1 : cohorte année 1 ; C2 : cohorte année 2 ; C3 : Cohorte année 3

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 38. Scénarios sans et avec VYVGART (efgartigimod alfa)

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario SANS VYVGART®					
	Mix de thérapies conventionnelles				
	Acquisition des traitements				
	Administration				
	Crises	8 023 120€	7 644 381€	7 716 592€	23 384 093 €
	Exacerbations	19 049 953€	17 098 609€	16 742 244€	52 890 806 €
	Suivi	735 646€	664 782€	650 449€	2 050 876 €
	Els	542 819€	489 372€	477 511€	1 509 702 €
	Usage chronique de GC	8 347 054€	7 319 220€	7 145 858€	22 812 133 €
	Transport	933 436€	867 223€	875 382€	2 676 041 €
	ULTOMIRIS® (ravulizumab)				
	Acquisition des traitements				
	Administration				
	Crises				
	Exacerbations				
	Suivi				
	Els				
	Usage chronique de GC				
	Transport				
	TOTAL				
Scénario AVEC VYVGART®					
	VYVGART® (efgartigimod alfa)				
	Acquisition des traitements				
	Administration				
	Crises	641 002€	1 122 851€	1 310 896€	3 074 749 €
	Exacerbations	2 057 910€	3 756 364€	4 448 716€	10 262 990 €
	Suivi	110 257€	205 693€	246 681€	562 631 €
	Els	45 881€	89 016€	117 972€	252 870 €
	Usage chronique de GC	1 117 884€	2 035 601€	2 374 991€	5 528 476 €
	Transport	676 229€	1 072 860€	1 056 886€	2 805 975 €

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Mix de thérapies conventionnelles				
Acquisition des traitements				
Administration				
Crises	8 023 120€	7 644 381€	7 716 592€	23 384 093 €
Exacerbations	19 049 953€	17 098 609€	16 742 244€	52 890 806 €
Suivi	735 646€	664 782€	650 449€	2 050 876 €
Els	542 819€	489 372€	477 511€	1 509 702 €
Usage chronique de GC	8 347 054€	7 319 220€	7 145 858€	22 812 133 €
Transport	933 436€	867 223€	875 382€	2 676 041 €
ULTOMIRIS® (ravulizumab)				
Acquisition des traitements				
Administration				
Crises	874 564€	1 055 531€	1 315 973€	3 246 068 €
Exacerbations	2 833 274€	3 449 200€	4 137 365€	10 419 840 €
Suivi	132 624€	166 956€	200 404€	499 984 €
Els	234 263€	330 803€	425 960€	991 027 €
Usage chronique de GC	1 376 871€	1 696 189€	2 026 651€	5 099 711 €
Transport	324 544€	310 729€	376 346€	1 011 619 €
TOTAL				

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

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

Tableau 39. Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation

	Impact budgétaire cumulé à 3 ans	% variation par rapport à l'analyse de référence
Analyse de référence	- 28 842 486 €	-
Prix		55 %
Prix		126 %
Prix		190 %
Prix		253 %
Variation population cible + 10 %	- 31 726 735 €	10 %
Variation population cible - 10 %	- 25 958 237 €	- 10 %
Variation des parts de marché + 10 %	- 31 726 735 €	10 %
Variation des parts de marché - 10 %	- 25 958 237 €	- 10 %

	Impact budgétaire cumulé à 3 ans	% variation par rapport à l'analyse de référence
Source pour l'estimation de l'efficacité des cycles 2 et plus de traitement par efgartigimod alfa - ADAPT/ADAPT+	-32 213 550 €	11,7%
Population simulée (BNDMR)	- 28 777 942 €	- 0,22 %
Arrêt des glucocorticoïdes chez les patients dans les états MG-ADL < 5 et MG-ADL 5-7	- 29 124 624 €	1 %
Perte d'effet traitement pour efgartigimod alfa et ravulizumab	-25 120 833 €	— - 13 %
Source d'efficacité de ravulizumab, borne haute de la méta-analyse en réseau (MAR)	- 42 799 046 €	48 %
Source d'efficacité de ravulizumab, borne basse de la méta-analyse en réseau (MAR)	- 23 041 236 €	- 20 %
Période inter-traitements de 8 semaines	- 95 149 630 €	230 %
Probabilité d'exacerbations indépendante de l'état de santé	- 27 286 439 €	- 5 %
Probabilité de crises indépendante de l'état de santé	- 29 485 188 €	2 %
Analyse complémentaire (mix de thérapies conventionnelles incluant rituximab et IgIV)	- 29 540 548 €	2 %

Source : rapport technique de l'industriel, mars 2023

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	68
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	69

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 8 septembre 2022 et version actualisée du 3 mars 2023 suite à l'échange technique) ;
- Rapports technique (versions du 8 septembre 2022 et versions actualisées du 3 mars 2023 suite à l'échange technique) ;
- Version électronique des modèles (efficience et impact budgétaire) au format Excel (versions du 8 septembre 2022 et versions actualisées du 3 mars 2023 suite à l'échange technique) ;
- Réponses aux questions 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 à la HAS.

Analyse d'efficience

DONNÉES CLINIQUES

1. Disposez-vous de données issues des accès précoce et compassionnel ?
2. **Pouvez-vous présenter les données sur lesquelles reposent l'estimation des probabilités de transition dans la modélisation.** Il est attendu a minima la présentation de l'évolution dans le temps de la répartition des patients selon les scores MG-ADL correspondant aux états de santé du modèle.
3. Concernant la figure 11 du rapport technique représentant le forest-plot des résultats des analyses en sous-groupes :
 - Pouvez-vous présenter les effectifs des sous-groupes ?
 - En particulier, pouvez-vous rediscuter les différences d'efficacité suggérées selon les sous-groupes d'âges ?
4. Pouvez-vous expliquer les différences d'âge et de patients ayant un antécédent de thymectomie entre les deux bras de l'essai ADAPT ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Comparateurs

5. **Sauf argumentation contraire et discussion approfondie relative notamment à la robustesse de la méta-analyse en réseau et à l'incertitude induite par les hypothèses relatives à l'intégration du ravulizumab dans la modélisation, le ravulizumab devra être exclu de l'analyse de référence et l'objectif reformulé. Ce comparateur pourra être intégré dans une analyse complémentaire.**

Par ailleurs, pour permettre l'intégration du ravulizumab en analyse de référence, des choix et hypothèses ont pu être formulés, notamment concernant l'intégration des données cliniques. Il est attendu que ces choix et hypothèses soient clairement identifiés et ajustés aux comparateurs finalement retenus en analyse de référence.
6. Concernant le Tableau 22 du rapport technique (comparateurs retenus dans l'analyse de référence, page 66), pouvez-vous préciser les sources de données considérées pour documenter les taux d'utilisation en pratique courante en France ?
7. **Pouvez-vous discuter la transposabilité de la composition du mix de thérapies conventionnelles de l'analyse de référence à la pratique courante française en vous appuyant sur les données disponibles dans l'étude MyRealWorldMG ?**

Horizon temporel

8. **Sauf argumentation contraire, pouvez-vous, en analyse de référence, discuter et envisager le choix d'un horizon temporel plus court au regard notamment :**
 - de l'incertitude générée par la modélisation de l'efficacité des traitements et des hypothèses relatives à la gestion de la dimension temporelle (maintien de l'efficacité du traitement, règles d'arrêts et de retraitement, etc.) ;

- de l'espérance de vie de la population générale et de l'âge de la population simulée à l'initiation de la modélisation. En particulier, il est attendu que l'âge moyen de la cohorte modélisée n'excède pas l'espérance de vie de la population générale ;
- de l'âge moyen de la population française de l'indication.

Par ailleurs, des analyses de sensibilité en scénario supplémentaires testant des horizons temporels alternatifs sont attendues.

9. Dans l'argumentaire soutenant le choix de l'horizon temporel, il est affirmé que « *la prise en charge actuelle en France permet de considérer que l'espérance de vie des patients atteints de myasthénie généralisée est proche de celle de la population générale française* ». Pouvez-vous documenter cette affirmation ?

CHOIX DE MODELISATION

Conformément au guide méthodologique, l'élaboration d'un modèle doit se conformer à un triple impératif de **justification**, de **validation** et de **exploration de l'incertitude**. L'actuel dossier ne répond que partiellement à ces attentes, ne permettant pas à ce stade la conduite d'une analyse critique du modèle et des choix et hypothèses sur lesquels il repose.

Population simulée

10. Afin de documenter la transposabilité de la population simulée à la population française pouvez-vous compléter le Tableau 24 avec davantage de caractéristiques des patients français de l'indication (par exemple : sévérité de maladie MGFA MG-ADL, traitements concomitants ou antérieurs, etc.) notamment à partir des données de l'étude MyRealWorldMG et de l'accès précoce ?
11. Pouvez-vous discuter des différences d'âges observées entre les populations de l'essai ADAPT et de la base nationale des données des maladies rares. En lien notamment avec la réponse apportée à la question 3, pouvez-vous discuter l'impact sur les résultats de la simulation d'une population plus âgée ?

Choix et structure du modèle

12. Dans le modèle, les crises ont été considérées comme un état de santé et non comme un événement intercurrent :
 - Pouvez-vous argumenter et discuter ce choix ? Quel est l'impact attendu de ce choix sur les résultats ?
 - Pouvez-vous comparer ce choix de modélisation aux approches retenues dans les études identifiées dans la littérature ?
13. Pouvez-vous documenter la corrélation entre le score MG-ADL et le risque de survenue des crises et des exacerbations ? Sauf argumentation contraire, pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité en scénario ne suggérant pas une corrélation entre le score MG-ADL et le risque de survenue des crises et des exacerbations ?
14. Pouvez-vous discuter de l'impact sur les résultats d'une variation de la durée de période inter-traitement, au regard de la pratique attendue en France ?
15. Concernant les arrêts de traitement pour absence de réponse, définis dans le modèle par « deux cycles de traitement successifs sans réponse dans l'essai ADAPT, c'est-à-dire sans diminution d'au moins deux points du score MG-ADL » et appliqués à l'issue du deuxième cycle de traitement :

- **Pouvez-vous justifier cette définition au regard de la pratique courante attendue et des données issues des essais ADAPT et ADAPT+ ?**
 - **Pouvez-vous justifier et discuter la modélisation de cet événement à l'issue du 2ème cycle de traitement ?**
 - Pouvez-vous explorer l'incertitude générée par la définition de l'évènement et par sa modélisation à l'issue du 2ème cycle ?
16. Dans la modélisation, seul le score MG-ADL>5 a été retenu comme critère de retraitement. Quels critères de retraitement sont attendus en pratique courante ? Disposez-vous de données d'utilisation du produit dans d'autres pays ?
17. Il est fait l'hypothèse que 80% des patients ayant un score MG-ADL>10 sont traités par cures chroniques d'immunoglobulines administrées par voie intraveineuse (IgIV). Pouvez-vous justifier cette hypothèse et explorer l'incertitude générée ?

Gestion de la dimension temporelle

18. Une hypothèse d'absence de traitement subséquents est implicitement formulée. Pouvez-vous la discuter au regard de l'horizon temporel retenu, et de l'évolution attendue de la prise en charge en l'absence de réponse ?
19. Pouvez-vous justifier l'approche adoptée pour extrapoler les arrêts de traitement pour raisons autres que l'absence de réponse (application d'un taux arrêt constant dans le temps) ? Il est attendue une discussion et une exploration de l'incertitude relative à ce choix, au regard notamment des données disponibles et de son impact attendu sur les résultats.
20. Concernant l'hypothèse d'un effet traitement identique appliqué aux différentes périodes de traitement du bras efgartigimod alpha + mix de thérapies conventionnelles :
- **Pouvez-vous davantage justifier et discuter cette hypothèse, notamment au regard des données cliniques disponibles et de l'horizon temporel retenu ?**
 - Par ailleurs, concernant l'analyse de sensibilité en scénario proposée, pouvez-vous clarifier ce qu'il est entendu par « une évolution vers l'état d'inclusion », et indiquer comment cette hypothèse est implémentée dans la modélisation ? Pouvez-vous justifier le choix du taux annuel de perte d'efficacité testé, et du point temporel à partir duquel il est appliqué ?
 - **Enfin, pouvez-vous proposer des analyses de sensibilité en scénario supplémentaires permettant d'explorer l'incertitude générée ?**

A la lumière des réponses apportées aux questions a., b. et c. une modification de l'analyse de référence pourra être envisagée.

21. Mis à part les variations des scores MG-ADL induites par la survenue des crises, pouvez-vous justifier et discuter l'hypothèse supposant une stabilisation du score MG-ADL des patients, à l'issue du premier cycle pour le bras mix de thérapies conventionnelles, et à l'issue du traitement par efgartigimod alpha dans le bras efgartigimod alpha + mix de thérapies conventionnelles ? Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité ?

Intégration des données cliniques

Il est attendu que l'approche sur laquelle repose la méthode d'estimation des probabilités de transition entre les différents états de santé selon la sévérité, traduisant l'efficacité des traitements, soit mise à jour à l'aune des comparateurs retenus en analyse de référence et de la source de données mobilisée.

22. **Par bras de traitement, pouvez-vous clarifier et justifier le choix des données considérées pour l'estimation des probabilités de transition (essai ADAPT ou ADAPT+, population**

mITT ou patients répondeurs uniquement, effectifs associés, séquence de traitement correspondante de l'essai), **selon la période modélisée** (traitement, inter-traitement obligatoire, inter-traitement contrôlé), **et la séquence de traitement modélisée** (1ère, 2ème etc.) ? Pouvez-vous proposer un tableau synthétisant ces éléments ? **En particulier s'agissant du bras efgartigimod alpha + mix de thérapies conventionnelles :**

- la considération uniquement des données des patients répondeurs questionne. Pourquoi les données de la population mITT ne sont pas considérées a minima pour les deux premiers cycles de traitements modélisés, au cours desquels la règle d'arrêt pour absence de réponse n'est pas appliquée et s'agissant spécifiquement du 1er cycle la réponse des patients ne peut être anticipée ? Une justification approfondie est attendue. A défaut, une modification de l'analyse de référence devra être envisagée.
- la considération des données de la 2ème séquence de traitement de l'essai pour estimer les probabilités de transition des cycles de traitement ultérieurs (3 et plus) questionne. Pouvez-vous justifier et discuter ce choix ?

23. Concernant les durées de traitements des patients incluses dans le modèle, pouvez-vous :

- indiquer la proportion de patients traités à différents points temporels ?
- présenter des statistiques descriptives (moyenne, minimum, maximum) sur le nombre de séquences de traitement par patient et sur la durée de traitement (incluant la période inter-traitement) ?
- discuter ces durées de traitements, au regard des données de l'essai et de la pratique attendue ?

24. Pouvez-vous clarifier la méthode d'intégration de la mortalité de la population générale dans la modélisation ? Pouvez-vous justifier et documenter la méthode d'estimation des probabilités de décès par cycle ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

- 25.** Pouvez-vous indiquer la répartition des questionnaires collectés selon les différents niveaux de sévérité et points temporels de collecte ?
- 26.** Pouvez-vous indiquer la répartition des pourcentages de données manquantes ? Le cas échéant, pouvez-vous évaluer l'utilisation (ou la non-utilisation) d'une méthode d'imputation des données manquantes ?
- 27. Pouvez-vous fournir la documentation technique des modèles mixtes à mesures répétées ? Pouvez-vous justifier la pertinence clinique des variables retenues et non retenues ?**
- 28. Pouvez-vous décrire l'estimation du score d'utilité associé à l'état crise et discuter sa robustesse, au regard notamment du nombre de questionnaires sur lequel repose l'estimation, et des valeurs des scores d'utilité par niveau de sévérité estimés à partir de l'étude MyRealWorldMG (en particulier de l'état MG-ADL>10) ? Avez-vous identifié des sources de données alternatives ? Le cas échéant, des analyses de sensibilité en scénario pourront être proposées ?**
- 29.** Concernant l'estimation des durées des évènements intercurrents :

- Pouvez-vous indiquer les événements indésirables pour lesquels la durée de résolution est disponible ? Pouvez-vous justifier la durée de résolution, arbitrairement fixée à 14 jours, appliquée lorsque la durée de résolution n'est pas connue ?
 - Dans le rapport technique, il est indiqué une durée des exacerbations de 14 jours, alors que cette dernière semble être d'environ 21 jours dans le modèle. Pouvez-vous clarifier, et justifier, la durée de cet événement ?
- 30. Concernant l'estimation du décrement d'utilité lié aux exacerbations, il est fait référence à la désutilité liée aux poussées de sclérose en plaques issue de l'avis de la CEESP relatif à KESIMPTA. Pouvez-vous fournir des détails complémentaires quant à l'estimation de cette désutilité, et pouvez-vous vérifier son intégration au modèle ?**
- 31. Concernant l'ajustement des scores d'utilité par l'âge moyen de la cohorte, pouvez-vous décrire comment cela est intégré à la modélisation ?**

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

- 32. Concernant l'estimation des coûts relatifs à l'impact de l'utilisation des glucocorticoïdes, pouvez-vous discuter de la transposabilité des données mobilisées au contexte français ? Pouvez-vous présenter une analyse de sensibilité en scénario excluant ces coûts ?**
- 33. Le coût total par cycle du mix de thérapie conventionnelles semble différer entre le rapport technique et le modèle. Pouvez-vous vérifier le rapport technique et le modèle d'efficience ?**

VALIDATION

- 34. L'exercice de validité interne actuellement proposé s'apparente à de la validité technique. Dans la continuité du propos liminaire de la section choix méthodologique, le développement d'un exercice de validité interne est attendu. Pouvez-vous, à minima :**
- **comparer la répartition des patients dans les différents états de santé du modèle aux données de l'essai ADAPT sur lesquelles repose l'estimation des probabilités de transition, à différents points temporels d'intérêt ?**
 - **comparer l'évolution dans le temps des proportions de patients traités dans le modèle à celles des essais ADAPT et ADAPT + ?**
 - **comparer les durées moyennes de traitement modélisées à celles observées dans les essais ADAPT et ADAPT + ?**
 - **comparer la proportion de patients en vie dans le modèle avec les données statistiques disponibles pour la France, issues des tables de mortalité de l'INSEE ?**
- 35. Concernant l'exercice de validité externe, pouvez-vous, à minima :**
- **comparer la proportion de patients en vie dans le modèle avec les données de survie du registre BNDMR ?**
 - **justifier dûment l'absence de validation externe du bras mix de thérapies conventionnelles au regard des données identifiées à travers la revue systématique de la littérature. A défaut, il est attendu une comparaison des scores MG-ADL modélisés dans le bras mix des thérapies conventionnelles avec les données disponibles dans la littérature à différents points temporels ?**
- 36. Concernant la validité croisée, pouvez-vous synthétiser sous forme de tableau les principaux choix structurants et hypothèses des modèles identifiés dans la littérature ? Pouvez-vous discuter ces derniers au regard de l'analyse proposée ?**

ANALYSES DE SENSIBILITE

37. Concernant les analyses de sensibilité déterministes univariées, il est attendu une variation plus importante des paramètres dont les bornes ont été fixées arbitrairement.
38. Pouvez-vous intégrer les arrêts de traitement pour raisons autres que l'absence de réponse aux analyses de sensibilité déterministe univariée et probabiliste ?
39. Concernant les analyses de sensibilité sur le prix de VYVGART, pouvez-vous proposer des exemples de variation plus importantes ?

ANALYSE COMPLEMENTAIRE

40. Pouvez-vous documenter la difficulté de réaliser une comparaison indirecte vis-à-vis du rituximab et des cures chroniques d'IgIV ?

PRESENTATION DES RESULTATS

41. Pouvez-vous présenter graphiquement et sous forme de tableau, et commenter, l'évolution de la cohorte de patients à travers les états de santé du modèle dans le temps, pour chaque bras ?
42. Pouvez-vous commenter les résultats des analyses de sensibilité en scénario ?

Analyse de l'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 DE MODELISATION

Horizon temporel

1. Pouvez-vous justifier l'horizon temporel retenu au regard notamment de la dynamique de diffusion du produit ?

Interventions incluses et parts de marché

2. Compte-tenu du développement concomitant d'efgartigimod alpha et du ravulizumab, et en lien avec les interrogations portées par la question 5 de l'analyse de l'efficacité, il n'est pas attendu que le ravulizumab soit retenu dans l'analyse d'impact budgétaire.
3. Pouvez-vous davantage décrire l'estimation de la dynamique de diffusion du produit dans l'indication, et des parts de marché associées ?

Données cliniques

4. Pouvez-vous compléter la section relative au choix des données cliniques avec les données relatives au nombre d'administrations annuelles pour efgartigimod alfa ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle	47
Figure 2. Evolution des patients dans le bras efgartigimod alfa	48
Figure 3. Réseau retenu pour la méta-analyse	49
Figure 4 : Extrapolation des arrêts de traitement pour raisons autre que l'absence de réponse pour efgartigimod alfa	54
Figure 5 : Répartition des patients entre les différents états de santé à l'issu des cycles de traitement, issues du modèle et des essais ADAPT/ADAPT+	58
Figure 6 : Proportions de patients en vie en fonction de l'âge et du traitement	59
Figure 7 : Diagramme en tornade - Analyse de référence efgartigimod alfa versus mix de thérapies conventionnelles	62

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	10
Tableau 6 : Composition du comparateur "mix de thérapies conventionnelles"	46
Tableau 7 : Caractéristiques des patients de l'essai ADAPT, du registre BNDMR, de l'étude MyRealWorldMG et des AAC/AP	46
Tableau 8. Possibilités d'évolution entre états de santé	47
Tableau 9. Répartition de la cohorte au sein des différents états de santé (début de la simulation)	47
Tableau 10. Caractéristiques cliniques des patients dans les différents essais cliniques identifiés d'intérêt	48
Tableau 11. Résultats des comparaisons indirectes entre les différentes interventions sur la variation moyenne par rapport à l'inclusion du score MG-ADL	49
Tableau 12. Probabilité de crise selon les états de santé – analyse de référence et analyse de sensibilité	50
Tableau 13. Taux de mortalité liée aux crises	50
Tableau 14. Facteur de surmortalité selon la dose de glucocorticoïdes	50
Tableau 15. Matrice de transition du bras efgartigimod alfa – cycle 1 de traitement – analyse de référence à partir de l'essai ADAPT	50

Tableau 16. Matrice de transition du bras efgartigimod alfa – cycles 2 et plus de traitement – analyse de référence à partir de l’essai ADAPT	51
Tableau 17. Matrice de transition du bras efgartigimod alfa – 1er cycle de la période inter-traitement obligatoire	51
Tableau 18. Matrice de transition du bras efgartigimod alfa – période inter-traitement MG-ADL < 5, après la période inter-traitement obligatoire – états tunnels	51
Tableau 19. Matrice de transition du bras mix de thérapies conventionnelles – cycle 1	51
Tableau 20. Matrice de transition du bras ravulizumab – cycle 1	51
Tableau 21. Matrice de transition du bras ravulizumab – cycles 2 à 6	52
Tableau 22. Evénements indésirables intégrés dans le modèle	52
Tableau 23 : Probabilité de l’évènement intercurrent exacerbation selon l’état de santé	53
Tableau 24 : Extrapolation des arrêts de traitement pour efgartigimod alfa - résultats pour les différentes fonctions paramétriques usuelles	53
Tableau 25 : Probabilité d’arrêt de traitement par cycle, pour ravulizumab	54
Tableau 26. Données relatives aux paramètres du modèle mixte à mesures répétées sur les données de l’essai ADAPT – variables état de santé	54
Tableau 27. Scores d’utilité intégrés dans le modèle par état de santé (EQ-5D-5L France)	55
Tableau 28. Données relatives aux paramètres du modèle mixte à mesures répétées sur les données de l’étude MyRealWorldMG– variables état de santé	55
Tableau 29. Scores d’utilité intégrés dans le modèle par état de santé et par bras de traitement (EQ-5D-5L France, étude MyRealWorldMG)	55
Tableau 30. Décréments d’utilité des EI pondérés par la durée de l’évènement pris en compte dans l’analyse de référence	55
Tableau 31. Décréments d’utilité selon la dose de glucocorticoïdes	56
Tableau 32. Valeurs d’utilité de la population générale française par tranche d’âge	56
Tableau 33 : Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle	57
Tableau 34 : Proportion de patients traités par efgartigimod alfa à différents temps, issue du modèle et des essais ADAPT/ADAPT+	58
Tableau 35 : Comparaison des proportions de patients en vie à différents points temporels	59
Tableau 36 : Synthèse des résultats des analyses de sensibilité, RDCR	60
Tableau 37. durées moyennes annuelles dans chaque état par année et par cohorte – analyse de référence	63
Tableau 38. Scénarios sans et avec VYVGART (efgartigimod alfa)	64
Tableau 39. Synthèse des analyses de sensibilité sur les choix de modélisation	65

Références bibliographiques

PNDS - Myasthénie autoimmune. 2015;79.

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

Szende A, Janssen B, Cabases J, éditeurs. Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. Dordrecht: Springer Netherlands; 2014 [cité 18 juill 2022]. Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7596-1>

Sullivan PW, Ghushchyan VH, Globe G, Sucher B. Health-related quality of life associated with systemic corticosteroids. *Qual Life Res*. avr 2017;26(4):1037-58.

Bexelius C, Wachtmeister K, Skare P, Jönsson L, Vollenhoven R van. Drivers of cost and health-related quality of life in patients with systemic lupus erythematosus (SLE): a Swedish nationwide study based on patient reports. *Lupus*. juill 2013;22(8):793-801.

Voorham J, Xu X, Price DB, Golam S, Davis J, Zhi Jie Ling J, et al. Healthcare resource utilization and costs associated with incremental systemic corticosteroid exposure in asthma. *Allergy*. févr 2019;74(2):273-83

Abréviations et acronymes

AV	Année de vie
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
HAS	Haute Autorité de santé
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments

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

