



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

LIVTENCITY (maribavir)

Traitement des adultes atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalovirus (CMV) post-greffe, réfractaires (avec ou sans résistance identifiée) à un ou plusieurs traitements antérieurs, dont le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet

Validé par la CEESP le 29 août 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	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	12
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	12
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
4. Complément C. de l'analyse de l'efficience	30
4.1. Choix structurants	30
4.1.1. Population d'analyse	30
4.1.2. Interventions comparées	30
4.2. Modélisation	31
4.2.1. Population simulée	31
4.2.2. Structure du modèle	34
4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle	38
4.2.4. Estimation des probabilités de transitions	39
4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	43
4.4. Mesure et valorisation des coûts	46
4.5. Validation	47
4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	47
4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence	47
4.6.2. Exploration de l'incertitude	48
Table des annexes	59
Table des illustrations et des tableaux	66
Références bibliographiques	70
Abréviations et acronymes	72

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 – août 2023 – ISBN : 978-2-11-172093-0

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 TAKEDA France SAS, soutient une demande de première inscription de LIVTENCITY (maribavir) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints de l'infection et/ou de la maladie à cytomégalo virus (CMV) réfractaire (avec ou sans résistance) à un ou plusieurs traitements antérieurs, y compris le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet après avoir reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou une greffe d'organe solide (GOS). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 09/11/2022 en procédure centralisée.

L'industriel estime la population cible à environ 650 patients par an.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique ;
- un RDCR de 135 570 €/QALY versus le traitement au choix de l'investigateur parmi le ganciclovir, le valganciclovir, le foscarnet et le cidofovir (GVFC), au prix unitaire de [REDACTED] € (boîte de 56 comprimés) retenus dans la modélisation.

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

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

1.1.1.3. Autres indications et extensions à venir

L'industriel mentionne qu'une étude est en cours et est susceptible de donner lieu à des extensions d'indication concernant, en 1^{re} ligne, le traitement préemptif de l'infection à CMV chez des patients ayant reçu une GCSH.

Un essai clinique concernant le traitement de l'infection à CMV chez des enfants et adolescents ayant reçu une GCSH ou une GOS, est prévue.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française Renaloo a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant les effets lourds et invalidants liés à la maladie à CMV et sa prise

en charge actuelle (notamment le mode d'administration et les événements indésirables). Un traitement plus accessible et ayant une plus grande tolérance est attendu.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'établir l'efficience de LIVTENCITY (maribavir) dans le traitement des patients adultes atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalovirus (CMV) post-greffe, réfractaires (avec ou sans résistance identifiée) à un ou plusieurs traitements antérieurs).

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 est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes et 4 réserves mineures. Les réserves importantes portent sur la transposabilité des caractéristiques de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée, sur le choix de modélisation visant à faire dépendre du traitement reçu jusqu'à la semaine 20 la survenue des récurrences cliniquement significatives, sur la durée de simulation du sous-modèle 1, et sur l'estimation des scores d'utilité relatifs aux états de santé.

Les réserves importantes et mineures sont détaillées dans le tableau 1 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse de l'efficience.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué, sur un horizon temporel de 10 ans, et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison de LIVTENCITY au bras mixte composé du ganciclovir, du valganciclovir, du foscarnet et du cidofovir (GVFC) aboutit à :

- un surcoût total actualisé de 26 831 € par patient, égal à la différence entre les coûts totaux actualisés s'élevant à 79 927 € pour le bras LIVTENCITY et 53 096 € pour le bras mixte GVFC. Le coût d'acquisition de LIVTENCITY représente ■ % de l'ensemble des coûts relatifs à ce bras ;
- un gain de santé actualisé de 0,14 année de vie (AV) et de 0,20 année de vie ajustée sur la qualité de vie (QALY), égal à la différence entre les bénéfices de 4,94 QALY pour le bras LIVTENCITY et de 4,74 QALY pour le bras mixte GVFC ;
- un RDCR de 194 608 €/AV et de 135 570 €/QALY.

Les analyses de sensibilité déterministes ont permis d'explorer une partie de l'incertitude intrinsèque à la modélisation.

- Toutes choses égales par ailleurs, le paramètre dont la variation a l'impact le plus important sur les résultats est l'efficacité du bras mixte composé du ganciclovir, valganciclovir, foscarnet et cidofovir pondérée par la mortalité. Lorsque celle-ci varie entre les bornes d'intervalle de confiance, le RDCR simulé varie entre -24% et +27% chez les patients post-greffe d'organe solide et entre -15% et +15% chez les patients post-greffe de cellules souches hématopoïétiques. Le coût d'administration du foscarnet et le risque de retransplantation chez les patients répondeurs aux traitements induisent également une forte variabilité du RDCR (respectivement [-20% ; +16%] et [-22% ; +12%]).
- Onze analyses de sensibilité en scénario induisent une variation du RDCR supérieure à 25% en comparaison à l'analyse principale. Parmi ces dernières, du fait de l'incertitude entourant ces choix, les analyses portant sur la durée de la simulation du sous-modèle 1 (avec suivi du

statut infection), la modélisation de la survie et la proportion de patients par type de greffe présentent un intérêt particulier.

Par ailleurs, l'exploration de l'incertitude liée au choix de modélisation supposant que la survenue des récurrences cliniquement significatives est dépendante du traitement reçu jusqu'à la semaine 20, est insuffisante. Il pourrait être attendu que l'impact de ce choix sur les résultats du modèle soit favorable au traitement, mais la quantification de cet impact demeure inconnue en l'absence d'analyse de sensibilité adéquate, alors qu'il était possible de conduire une telle analyse.

Au-delà des sources d'incertitude explorées en analyse de sensibilité :

- le manque de robustesse des scores d'utilité estimés entraîne une incertitude quant au gain d'années de vie ajustées sur la qualité de vie ;
- du fait de la faible proportion de patients atteints d'une maladie à CMV dans l'essai pivot SOLSTICE (3,7% des patients), sur lequel repose notamment la modélisation de l'efficacité des traitements, la transposabilité des résultats de l'analyse dans le traitement curatif des patients atteints d'une maladie à CMV est incertaine.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

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

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Au prix revendiqué et selon les hypothèses retenues dans la modélisation, la comparaison de LIVTENCITY au bras mixte composé du ganciclovir, du valganciclovir, du foscarnet et du cidofovir (GVFC), aboutit à un RDCR de 135 570 €/QALY (194 608 €/AVG) sur 10 ans.
- Le choix visant à faire dépendre du traitement reçu jusqu'à la semaine 20 la survenue des récurrences cliniquement significatives pourrait conduire à sous-estimer le RDCR.
- Les choix et hypothèses de modélisation s'appuyant sur des données de faible niveau de preuves scientifiques (i.e. avis d'experts et études rétrospectives), des incertitudes demeurent concernant :
 - la durée à partir de laquelle l'immunité naturelle est retrouvée chez les patients ;
 - le risque de retransplantation chez les patients post-greffe d'organe solide ;
 - l'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé.
- Une incertitude demeure quant à la transposabilité des résultats chez les patients atteints de la maladie à CMV.
- La disposition à payer pour laquelle la probabilité de LIVTENCITY devient la stratégie la plus coût-efficace à 80% est d'environ 273 000 €/QALY.

1.1.5. Données complémentaires

Considérant les sources d'incertitude identifiées, les résultats de l'analyse de l'efficacité ont besoin d'être corroborés par des données comparatives visant notamment à documenter :

- la relation entre le traitement reçu et la survenue des récurrences ;

- la durée à partir de laquelle les patients retrouvent leur immunité naturelle ;
- l'efficacité de LIVTENCITY chez les patients atteints d'une maladie à CMV ;
- les données de qualité de vie ;
- la morbi-mortalité engendrée par les complications liées à l'infection à CMV (hospitalisation et rejet de greffe).

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	-	+	++
Modélisation			
Population simulée La transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée n'est pas assurée au regard des différences observées en matière de répartition des types de greffes (post-GOS/GCSH et type d'organe) et de proportion de patients malades à CMV générant une incertitude en partie non explorée.		+	
Structure du modèle Le choix de modélisation supposant, jusqu'à la semaine 20, une survenue des récurrences cliniquement significatives dépendante du traitement reçu n'est pas démontré. L'exploration de l'incertitude liée à ce choix est insuffisante.		+	
Evénements intercurrents La modélisation d'un risque d'hospitalisation uniquement chez les patients non-répondeurs n'est pas justifié au regard des données de SOLSTICE.	-		
Gestion de la dimension temporelle La durée de la simulation du sous-modèle 1 (78 semaines) est longue au regard des arguments de l'industriel reflétant de l'incertitude quant à la durée à l'issue de laquelle les patients retrouvent leur immunité naturelle vis-à-vis du CMV, et de l'impact important de ce choix sur les résultats.		+	
Estimation des probabilités de transition L'incertitude générée par le recours aux données de SOLSTICE puis aux données d'OTUS, dans l'estimation des probabilités de transition de 1 ^{re} récurrence au-delà de 12 semaines depuis la 1 ^{re} clairance et pour les récurrences ultérieures, aurait pu être davantage discutée par l'industriel, au regard des différences de caractéristiques de ces études.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
La documentation et la justification insuffisantes de la spécification du modèle retenu ne permettent de vérifier sa robustesse (notamment l'intégration de la variable d'interaction entre le <i>statut de réponse</i> et le <i>type de transplantation</i>). L'exploration de l'incertitude à partir des mesures brutes n'est pas pertinente.		+	
Validation			

Libellé de la réserve	-	+	++
Les données modélisées ont été comparées partiellement aux données extérieures disponibles (seulement aux données issues de l'Agence de biomédecine, les données OTUS ne pouvant pas être considérées au regard de leur mobilisation dans le modèle) limitant ainsi la portée de l'exercice de validation externe.	-		

Analyses de sensibilité

L'ensemble des données mobilisées par les analyses de sensibilité en scénario n'ont pas été présentées	-		
--	---	--	--

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	LIVTENCITY (maribavir) 200 mg, comprimés pelliculés par voie orale, 2 comprimés deux fois par jour pendant 8 semaines
Laboratoire	TAKEDA France SAS
Domaine thérapeutique	Infectiologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 09/11/2022 « LIVTENCITY (maribavir) est indiqué dans le traitement de l'infection et/ou de la maladie à cytomégalo­virus (CMV) réfractaire (avec ou sans résistance) à un ou plusieurs traitements antérieurs, y compris le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet chez les patients adultes ayant reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) ou une greffe d'organe solide (GOS). Il convient de prendre en compte les recommandations officielles sur l'utilisation appropriée des agents antiviraux. »
Indication demandée au remboursement	Indication superposable à celle de l'AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Modérée (III) dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Médicament orphelin, 18 décembre 2007
Accès dérogatoire	ATU nominative depuis décembre 2017 et puis autorisations d'accès compassionnel (AAC) depuis le 13/10/2021. Indication : Traitement des patients adultes transplantés, atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalo­virus (CMV) ayant une infection à CMV réfractaire en cours, avec ou sans résistance identifiée, à un ou plusieurs traitements anti-CMV antérieurs.
Prix modélisé pour l'indication évaluée (identique au prix revendiqué)	Coût unitaire : ████████ € pour 56 comprimés de 200 mg
Population cible revendiquée	Population cible : entre 620 et 680 patients par an
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : ████████ € par an TTC pour une durée de traitement de 8 semaines
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : ████████████████████ par an (à 2 ans)
CA annuel	CA dans l'indication : ████████████████████ TTC par an (à 2 ans)
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : ████████ € par unité (boîte de 28 comprimés) ██████████ € par unité (boîte 56 comprimés) Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : ████████ £ par unité (boîte de 56 comprimés)

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

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

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du LIVTENCITY est le maribavir, de la classe des dérivés benzimidazolés ribosides. Le maribavir est un inhibiteur direct et spécifique de la sérine/thréonine kinase (UL97). Celle-ci est responsable de la phosphorylation de nombreux facteurs cellulaires homologues des kinases dépendantes des cyclines (CDK), visant différentes étapes du cycle de vie du CMV et notamment la réplication, la maturation, l'encapsidation et la désencapsulation du virus (1,2). Le mécanisme d'action du maribavir permet ainsi de contrer les résistances développées par certaines souches de CMV résistantes aux traitements antiviraux disponibles (3–5).
Pathologie concernée	Chez le patient greffé, après primo-contamination ou réactivation du virus, l'infection à CMV peut évoluer en une maladie à CMV (6–8) correspondant à l'apparition de manifestations cliniques de l'infection liée à la lyse des cellules induite par la réplication du virus (6). La sévérité de l'infection à CMV dépend du statut immunitaire du patient et du statut donneur/receveur. Son impact est double en associant : – des conséquences directement liées au virus allant de l'absence de symptôme à un syndrome à CMV (fièvre, syndrome mononucléosique, etc.) voire une maladie à CMV avec une atteinte tissulaire invasive (9) ; – des conséquences indirectes et liées aux relations complexes entre le CMV et le système immunitaire : survenue d'infections opportunistes (pneumopathie à <i>Pneumocystis jirovecii</i>), amplification de certaines complications spécifiques de la greffe (maladie du greffon contre l'hôte) et augmentation du risque de survenue des coronaropathies d'allogreffe (transplantation cardiaque) et des bronchiolites oblitérantes (transplantation pulmonaire) (10). Ainsi, après transplantation, l'infection à CMV est une affection grave à l'origine d'une morbi-mortalité importante en transplantation d'organe solide et en greffe de cellules souches hématopoïétiques, et pouvant dans certains cas engager le pronostic vital du patient à court terme lorsqu'une maladie invasive à CMV survient. La mortalité est majorée par une charge virale élevée et le risque de décès est augmenté de 2 à 4 fois en cas de maladie à CMV (11,12),
Prise en charge thérapeutique	La prise en charge de l'infection et/ou de la maladie à CMV chez le patient greffé a fait l'objet de plusieurs recommandations dans la prise en charge de la transplantation (13–18). – L'instauration d'un traitement préventif de l'infection (prophylaxie) est fréquente et repose essentiellement sur l'utilisation pendant au moins 90 jours de valganciclovir ou de létermovir ; – L'instauration d'un traitement préventif de la maladie (traitement préemptif) est initiée dès l'observation d'une réplication virale au-delà d'un seuil associé à un risque élevé de survenue de manifestations cliniques ; – L'instauration de traitement curatif lorsque des manifestations cliniques apparaissent. La mise en place des traitement préemptifs et curatifs se fait en fonction des caractéristiques et des comorbidités des patients, de la toxicité des traitements disponibles et du caractère réfractaire de l'infection. Traitement préemptif et curatif après greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) En 1^{re} ligne, les traitements préemptif et curatif reposent sur le ganciclovir, le valganciclovir ou le foscarnet. Le choix de la molécule doit tenir compte des comorbidités du patient et de la toxicité des traitements disponibles (19–21). En 2^e ligne, foscarnet dispose d'une AMM dans le traitement de la virémie à CMV lorsque le recours au ganciclovir ne peut être envisagé. Traitement préemptif et curatif après greffe d'organe solide (GOS) En 1^{re} ligne, les traitements préemptif et curatif reposent sur l'administration de ganciclovir ou prodrogue le valganciclovir. Le foscarnet et le cidofovir étant réservé aux patients réfractaires.

Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique

Maribavir représente une nouvelle option thérapeutique, en cas d'infection et/ou de maladie à cytomégalo-virus réfractaires (avec ou sans résistance), à un ou plusieurs traitements anti-CMV antérieurs.

Tableau 4. Essais cliniques en cours

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Traitement de l'infection à CMV réfractaire (avec ou sans résistance identifiée) à un ou plusieurs traitements antérieurs chez des patients ayant reçu une GCSH		
Etude NAVIRE (NCT04690933)	Observatoire français réel de l'efficacité et de la résistance aux molécules anti-CMV chez les receveurs de cellules souches	Q4 2024
1ère ligne de traitement préemptif de l'infection à CMV chez des patients ayant reçu une GCSH		
Etude SHP620-302 AURORA (NCT02927067)	Etude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlée, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, comparant l'efficacité de maribavir vs. le valganciclovir en 1ère ligne de traitement préemptif du CMV chez les patients adultes, après GCSH	Q2 2023
Traitement de l'infection à CMV chez des enfants et adolescents ayant reçu une GCSH ou une GOS		
Etude TAK-620-2004 (NCT05319353)	Etude de phase III, en ouvert, monobras, à doses répétées, évaluant la sécurité et la tolérance, la pharmacocinétique et l'activité antivirale du maribavir dans le traitement du CMV chez les enfants et les adolescents < 18 ans ayant reçu une GCSH ou une GOS.	Q1 2027

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		
Estimer l'efficience du maribavir dans le traitement des adultes atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalo virus (CMV) post-greffe, réfractaires (avec ou sans résistance identifiée) à un ou plusieurs traitements antérieurs.	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 : ACE + ACU	Les types d'analyses sont conformes aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Perspective : restreinte au système de santé	La perspective retenue est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 10 ans <i>Analyses de sensibilité : 78 semaines (RDCR +178%), 5 ans (RDCR +55%), 20 ans (RDCR -30%)</i>	Le choix de l'horizon temporel de 10 ans relève d'un arbitrage entre l'impact en matière de morbidité et de mortalité que peut avoir l'infection à cytomégalo virus (CMV) post-greffe, justifiant un horizon temporel vie entière, et de l'incertitude générée notamment par l'absence de données à long terme. Cette durée, acceptable, a été réduite suite à l'échange technique avec l'industriel.	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -9,5%), 4% (RDCR +7,6%)</i>	Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : population de l'indication, adultes atteints d'une infection et/ou d'une maladie à CMV post-greffe, réfractaires (avec ou sans résistance identifiée) à un ou plusieurs traitements antérieurs. Sous-population d'analyse : aucune	– La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité. – Deux profils de patients constituent cette population d'analyse, les patients atteints d'une infection et/ou d'une maladie à CMV à la suite d'une : • greffe d'un organe solide (GOS) ; • greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH). – Dans l'essai pivot SOLSTICE, des analyses en sous-population ont été conduites et sont présentées par l'industriel. Ces analyses ne suggèrent pas d'hétérogénéité sur le critère principal (cf. Figure 1 : Forest plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère principal de proportion de patients obtenant une clairance de la virémie à CMV - Etude SOLSTICE (Population randomisée)	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Figure 1). Au vu des données présentées, il est ainsi acceptable de ne pas conduire d'analyse en sous-population.	
Options comparées L'identification et le choix des stratégies thérapeutiques retenues se fondent sur les recommandations françaises et internationales (15,16,18) et sur une étude de marché en France (A plus A). – Intervention évaluée : maribavir. – Comparateurs retenus : bras mixte composé du ganciclovir, du valganciclovir, du foscarnet et du cidofovir (GVFC). • La répartition des traitements repose sur celle observée pour le bras comparateur de l'essai SOLSTICE. Comparateur non retenu : immunoglobulines hyper-immunes anti-CMV <i>Analyses de sensibilité : répartition observée (coûts uniquement) dans l'étude de marché (RDCR -13%)</i>	– Le choix des comparateurs retenus est étayé. – Les immunoglobulines hyper-immunes anti-CMV (autorisées au travers d'une ATU nominative) représentent environ 9% des traitements utilisés dans l'étude de marché A plus A. Néanmoins, ce traitement est principalement utilisé en association et reste controversé notamment par un manque de données et d'efficacité (13,14,16,18). L'absence de prise en compte par l'industriel de ce traitement est donc acceptable. Le bras comparateur de l'essai pivot SOLSTICE a une proportion plus élevée de patients traités par valganciclovir comparativement à l'étude de marché A plus A (25,9% vs. 9,3%) et une proportion moindre de patients traités par foscarnet (43,5% vs. 58,1%) et Cidofovir (5,2% vs 11,2%). Une analyse de sensibilité en scénario simule la répartition des traitements du bras GVFC observée en France, et conduit à une diminution de 13% du RDCR en comparaison à l'analyse de référence. Cette dernière fait toutefois varier uniquement les coûts de la stratégie comparée mais pas son efficacité en raison de l'absence de démonstration d'efficacité différentielle entre les traitements du bras GVFC. Les traitements constitutifs du bras comparé représentent, d'après l'étude de marché A plus A conduite, 82% de la prise en charge actuelle (en excluant le maribavir). Dans les traitements non couverts, 10% représentent les immunoglobulines et les pourcentages restant représentent l'utilisation hors AMM des médicaments suivant : letermovir et brincidofovir ≈ 2% chacun, aciclovir ≈1%, valaciclovir, leflunomide et artesunate <1% chacun.	Aucune

Modélisation

Population simulée : La population simulée correspond aux patients inclus dans l'essai SOLSTICE. Analyse de la représentativité : comparaison des caractéristiques des patients de SOLSTICE aux caractéristiques : – des patients français de l'étude SOLSTICE ; – des patients de l'Accès Compassionnel ; – des patients de l'étude OTUS GOS et GCSH ; – des données de l'étude de marché A plus A ;	La comparaison des caractéristiques des patients de la population simulée à ceux des patients français des études considérées montre que : – <i>Quel que soit le type de greffe</i> • L'âge, le sexe, l'IMC et l'utilisation antérieure de prophylaxie sont comparables. • Une incertitude quant à la répartition GOS et GCSH : en comparaison à l'étude de marché A plus A, les données sont comparables (environ 60% de patients GOS) alors que dans l'Accès Compassionnel la répartition varie	
---	--	--

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- des données issues de l'étude rétrospective <i>Epidemiology and in-hospital costs of severe CMV infections in transplant patients</i> in France utilisant le PMSI et réalisée par Takeda ; - des patients de deux études publiées (7,22). Analyses de sensibilité : patients français de l'essai SOLSTICE (RDCR +0,2%), délai moyen entre greffe et initiation du traitement (RDCR <0,1%), 100% GOS (RDCR -19%), 100% GCSH (RDCR +54%)	(85% de patients GOS). Si, toutes choses égales par ailleurs, la proportion de patients GOS venait à être plus importante en pratique courante française que dans la population simulée, le RDCR pourrait alors être diminué. Effectivement, les analyses de sensibilité en scénarios, testant des populations composées uniquement de patients GOS ou GCSH, indiquent respectivement des variations du RDCR de -19% et +54%. - Les patients atteints d'une maladie CMV sont très peu représentés (6,3%) en comparaison avec les données de l'Accès Compassionnel (38,5%). - La durée moyenne entre la transplantation et l'initiation du traitement est plus réduite (≈43%) à la durée moyenne observée chez les patients de l'Accès Compassionnel (299 vs. 682 jours). La médiane est alors utilisée pour la modélisation afin de donner moins de poids aux valeurs extrêmes et cette incertitude est explorée dans une analyse de sensibilité : l'impact est pratiquement insignifiant sur le RDCR. – GOS - Une incertitude quant à la répartition des types de GOS : les données concernant la proportion de greffe du rein sont similaires entre les sources sauf Hakimi <i>et al.</i> (2017) montrant une proportion plus importante (50,2% vs. 65%), la proportion de greffe du poumon semble légèrement surestimée en comparaison avec les autres sources (29,4% vs. 21,6% dans OTUS GOS, 11,7% dans l'étude PMSI et 12,5 % dans l'étude d'Hakimi <i>et al.</i> (2017), concernant les greffes du cœur, les données sont comparables sauf pour Hakimi <i>et al.</i> (2017) suggérant une proportion moindre (10,9% vs. 5,4%), la proportion de greffe du foie est sous-estimée en comparaison avec les autres sources (3,3% vs. 18,8% dans OTUS GOS, 25,0% dans l'étude PMSI et 12,8 % dans l'étude d'Hakimi <i>et al.</i> (2017), les autres greffes ont des données comparables. Cette incertitude n'a pas été explorée. – GCSH - La répartition de types de greffe (autogreffe et allogreffe) est comparable dans l'ensemble des sources. En conclusion : - Une incertitude réside quant à la transposabilité de la répartition des types de greffes (GOS/GCSH) et des organes greffés chez les patients post-GOS dans l'essai SOLSTICE, à la population française attendue en pratique courante. Seule l'incertitude générée par la répartition des types de greffe est explorée.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	– La faible représentativité des patients ayant une maladie à CMV limite la transposabilité des résultats de l'analyse dans le traitement curatif des patients. – Les autres caractéristiques sont comparables.	
Modèle : de type Markovien composé de deux sous-modèles. <i>Justification de la structure du modèle</i> : le choix de la structure du modèle, en deux parties, repose sur l'histoire naturelle de la maladie et notamment sur l'hypothèse de recouvrement de l'immunité naturelle. Ce choix a été accompagné par un recensement des types de modèle retenus dans des indications similaires. Sous-modèle 1 : modèle semi-Markovien à 3 états (cf. Figure 2) : – Infection à CMV cliniquement significative (iCMV-cs). – Infection à CMV non cliniquement significative (iCMV-ncs). • Cet état est composé de sous-états tunnels permettant de tenir compte du temps passé dans l'état. – Décès. Les patients entrent dans le modèle dans l'état iCMV-cs. A chaque cycle, les événements transitionnels suivants peuvent intervenir : – Clairance (iCMV-cs vers iCMV-ncs). – Récidive cliniquement significative (iCMV-ncs vers iCMV-cs) : • La survenue des récurrences est supposée : - Dépendante du temps écoulé depuis la clairance. L'industriel justifie ce choix à partir des données d'OTUS dans lesquelles les pourcentages de récurrences décroissent avec le temps depuis la clairance (15,5% à la semaine 8 vs. 2,2% à la semaine 52 pour les patients GOS, et 32,9% vs. 2,90% chez les patients GCSH, cf. Tableau 9 et Tableau 10). L'industriel justifie également ce choix par une analyse ad-hoc des données de l'essai pivot SOLSTICE, visant à déterminer les facteurs déterminants de la survenue d'une récurrence confirmée de l'infection à CMV chez les patients répondants au critère de jugement principal, ayant une récurrence nécessitant la réinstauration d'un traitement et n'ayant pas reçu de traitement anti-CMV alternatif/traitement de sauvetage avant la semaine 8 (cf. Tableau 13). Dans cette analyse, le coefficient associé au temps depuis la clairance (en jours) est statistiquement significatif (OR=0,95, p<0,001). - Dépendante du traitement reçu jusqu'à la semaine 20. Dans l'analyse ad-hoc conduite sur les données de l'essai pivot SOLSTICE, le coefficient	Le choix de la structure du modèle de type markovien en deux parties (avec puis sans suivi du statut infectieux) reposant sur une hypothèse de retour de l'immunité naturelle des patients vis-à-vis du CMV, paraît acceptable au regard de l'histoire naturelle de la pathologie et de l'horizon temporel retenu. L'enjeu de ce choix de modélisation réside dans la durée de simulation du modèle 1. Ce choix fait l'objet d'une réserve méthodologique importante (cf. section gestion de la dimension temporelle). Concernant la modélisation des récurrences cliniquement significatives : – Le recours à des états tunnels pour l'état iCMV-ncs, permettant de tenir compte du temps écoulé depuis la clairance, apparaît être pertinent au regard des données d'OTUS qui suggèrent une association entre le temps écoulé depuis la clairance et les récurrences. – Néanmoins, le choix d'une survenue des récurrences dépendante du traitement reçu jusqu'à la semaine 20, revenant à modéliser un effet traitement sur cet événement ne repose pas sur une relation démontrée : • cet effet supposé est observé au travers d'un critère de jugement secondaire exploratoire de l'essai SOLSTICE. Par ailleurs, les tendances observées sur ce critère indiquent une proportion plus élevée de récurrences pour le bras maribavir que pour le bras GVCF (au cours de la phase de suivi de 12 semaines : 38,6% vs. 21,5%). L'industriel commente ces résultats en expliquant qu'ils seraient impactés par l'administration ultérieure éventuelle de traitement alternatif, et de la comptabilisation de fluctuations transitoires mineures comme des récurrences ; • du fait de la tendance défavorable au maribavir observée sur le critère de jugement exploratoire (point précédent), l'industriel a fait le choix de ne pas faire reposer l'estimation des probabilités de transition liées à la récurrence sur les données du critère de jugement, mais sur une analyse ad hoc des données (patients répondants au critère de jugement principal, ayant une récurrence nécessitant la réinstauration d'un traitement et n'ayant pas reçu de traitement anti-CMV alternatif/traitement de sauvetage avant la semaine 8, cf. section méthodes d'estimation des probabilités de transition) ;	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
associé au traitement reçu (maribavir vs. GVFC) n'est pas statistiquement significatif (OR=0,32, p=0,06, cf. Tableau 13). A ce sujet, l'industriel argumente un OR « <i>numériquement très éloigné de 1, avec une p-value de 0,06</i> » dans le contexte d'une « <i>maladie rare où le nombre de patients inclus est limité</i> ». – Décès : • La survie est supposée dépendante de la réponse au traitement et donc du statut infectieux. - Cette relation est décrite dans la littérature (Camargo <i>et al.</i> 2018, Green <i>et al.</i> 2016, Hakimi <i>et al.</i> 2017 et 2018). <i>Analyses de sensibilité : récidives indépendantes du traitement reçu (RDCR +12%), absence de récurrence (RDCR -6%), survie indépendante du statut de réponse (RDCR +167%)</i> Sous-modèle 2 : modèle de Markov à 2 états indépendant du statut de l'infection CMV (cf. Figure 2) – Vivant. – Décès : survie différenciée selon le type de greffe (et l'organe greffé le cas échéant).	• enfin, dans l'analyse ad-hoc conduite, le coefficient associé au traitement reçu (maribavir vs. GVFC) n'est pas statistiquement significatif (p=0,06). – L'impact de cette hypothèse sur les résultats, n'a été exploré que partiellement à travers une analyse de sensibilité en scénario conduite parmi la population de l'analyse post hoc et considérant que la survenue des récurrences est indépendante du traitement reçu (cf. analyse critique et réserve méthodologique associée à la section méthode d'estimation des probabilités de transition). Ce scénario conduit à une augmentation du RDCR de 12% en comparaison à l'analyse de référence. Les choix de modélisation relatifs à la survie dans les sous-modèles 1 et 2 paraissent acceptables au regard notamment de l'histoire naturelle de la maladie.	
Événements intercurrents (uniquement pendant le sous-modèle 1) Effets indésirables L'ensemble des EI de grade 3-4 liés aux traitements observés dans l'essai SOLSTICE. Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois. <i>Analyse de sensibilité : EI toutes causes (RDCR -4,4 %), non prise en compte des EI (RDCR +34%)</i> Arrêts de traitement Modélisation des arrêts de traitement pour l'ensemble des traitements. Dans l'essai, les arrêts et les interruptions temporaires du traitement étaient autorisés quel que soit le bras (maximum de 7 jours en une ou deux interruptions) tant que la fin de la période d'administration restait fixée à 8 semaines après l'initiation du traitement). Rejet de greffe et retransplantation (GOS) En fonction du statut infectieux, modélisation des rejets de greffe entraînant une retransplantation pour les patients ayant bénéficié d'une GOS. Impact sur l'utilité et les	Effets indésirables L'analyse prenant en compte l'ensemble des EI toutes causes est testée dans les analyses de sensibilité. L'approche en termes de nombre d'événements est conservatrice. Arrêts de traitement Les choix de modélisation relatifs aux arrêts de traitement sont acceptables. Rejet de greffe et retransplantation (GOS) La survenue de cette complication est contenue au modèle 1 (78 semaines). Toutefois, Hakimi <i>et al.</i> (2017) montrent que le risque de rejet peut avoir lieu jusqu'à 3 ans après la greffe. Avec une médiane de 268 jours et la durée du modèle 1, la durée de survenue de ce risque pourrait être sous-estimée d'une année environ sur l'ensemble de la population modélisée. Hospitalisation – La prise en compte des hospitalisations seulement chez les patients non répondeurs n'est pas appuyée par les résultats de l'essai pivot SOLSTICE. En	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
coûts uniquement dans le 1^{er} sous modèle. Les patients du modèle ne sont exposés qu'à un seul événement de perte de greffe dans le modèle. <i>Analyse de sensibilité : non prise en compte du rejet de greffe (RDCR +12%), risque de rejet similaire quel que soit le statut CMV (RDCR +6,3%), non prise en compte des coûts liés au rejet (RDCR +1,0%), non prise en compte des désutilités liés au rejet (RDCR +11%).</i> Hospitalisation – Modélisation d'hospitalisation pour les patients non-répondeurs uniquement, et en fonction du type de greffe. – Impact sur les coûts uniquement. <i>Analyses de sensibilité : non prise en compte des hospitalisations (RDCR +8,9%), fréquence des hospitalisations des patients non répondeurs appliquées à l'ensemble des patients (RDCR +10%).</i> Traitements ultérieurs pour les patients dans l'état iCMV-cs à partir de 8 semaines – Les patients dans l'état iCMV-cs à partir de la semaine 8 sont retraités par un traitement du bras GVCF en considérant un changement de traitement par rapport à leur traitement à l'entrée du modèle. – Pas de retraitement possible par maribavir. – Impact sur l'utilité et les coûts.	effet, le nombre d'hospitalisation chez les répondeurs est de 249 pour 246 patients (vs. 150 pour 103 patients chez les non-répondeurs). La modélisation des hospitalisations chez l'ensemble des patients a un impact de + 10% sur le RDCR. – La notion de rareté des hospitalisations invoquée par l'industriel lors de l'échange technique ne constitue par un argument suffisant pour justifier l'absence de considération d'un impact sur l'utilité. Traitements ultérieurs pour les patients dans l'état iCMV-cs à partir de 8 semaines L'hypothèse d'administration d'un des traitements constitutifs du bras GVFC pour les traitements ultérieurs, paraît cohérente avec la pratique clinique actuelle même si au vu de l'indication revendiquée par l'industriel, il est attendue une modification de la pratique clinique intégrant maribavir.	
Gestion de la dimension temporelle – Durée de simulation totale : 10 ans. • Durée de simulation du sous-modèle 1 : 78 semaines ; - Choix de la durée de simulation reposant sur les données des études OTUS GCSH et GOS au cours desquelles les récurrences ont été suivies jusqu'aux semaines 82 et 155 respectivement, avec des derniers événements observés aux semaines 77,1 et 155,4, et ne nécessitant pas, d'après l'industriel, d'extrapolation des données. <i>Analyses de sensibilité : durée de simulation du sous-modèle 1 : 20 semaines, 52 semaines, 104 semaines (respectivement RDCR +179%, +22%, -7%)</i> – Durée des cycles : • 3 premières années de la simulation : 4 semaines, avec correction de demi-cycle à partir du cycle 3.	Concernant le choix de la durée de la simulation du sous-modèle 1 (78 semaines), à l'issue duquel il est supposé que les patients retrouvent leur immunité naturelle vis-à-vis du CMV : – ce choix repose sur les données de l'étude OTUS, considéré notamment pour l'estimation des probabilités de transition liées à la récurrence ; – dans son argumentaire l'industriel indique par ailleurs, sur la base d'analyses des études OTUS, qu'il peut être fait l'hypothèse « <i>qu'aucune récurrence n'apparaît environ 1 an après l'épisode CMV index</i> » (cf. Figure 3 et Figure 4). L'industriel ajoute également que « <i>d'après les experts, la majorité des patients de l'indication arrêtent leur traitement environ 1 an après le début de l'infection</i> ». Ce dernier argument n'est toutefois pas retrouvé dans les hypothèses qui ont été présentées aux experts consultés. Ces éléments reflètent d'une incertitude quant à la durée à l'issue de laquelle les patients retrouvent leur immunité naturelle, et suggèrent que la durée de 78	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Années suivantes : 1 an, avec correction de demi-cycle. Hypothèses d'extrapolation dans le sous-modèle 2 : – Hypothèse d'un risque de décès comparable à la population générale post-greffe selon le type de greffe (et de l'organe greffé le cas échéant). – Utilité des patients vivants selon le type de greffe, supposées égales à l'utilité des patients répondeurs dans le sous-modèle 1, avec absence d'évolution au cours du temps.	semaines pourrait être longue. Par ailleurs, compte-tenu de l'impact important de cette durée sur les résultats, illustrés par les analyses de sensibilité conduites, le choix d'une durée plus courte aurait dû être proposé en analyse de référence. La durée des cycles de 4 semaines est cohérente avec le rythme d'évaluation des patients dans l'essai pivot SOLSTICE. Concernant le passage à des cycles d'un an au-delà des 3 premières années de simulation, ce choix simplificateur paraît acceptable bien que son impact soit inconnu.	
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Sources de données : – essai SOLSTICE, étude de phase III, multicentrique, comparative, randomisée selon un ratio 2 :1, ouverte, comparant le maribavir aux traitements de référence anti-CMV (au choix de l'investigateur), et ayant notamment comme : • critère de jugement principal : proportion de patients obtenant une clairance confirmée de la virémie à CMV à la fin des 8 semaines suivant la première prise de traitement (indépendamment de la complétude des 8 semaines de traitement), définie par une réplication virale plasmatique du CMV < 137 UI/mL dans 2 échantillons consécutifs à au moins 5 jours d'intervalle ; • critère de jugement secondaires non hiérarchisé : proportion de patients ayant une récurrence de la virémie à CMV définie par une réplication virale du CMV ≥ 137 UI/mL dans 2 échantillons consécutifs à au moins 5 jours d'intervalle, après l'obtention d'une clairance confirmée de la virémie et qui nécessitent un traitement par un anti-CMV. L'analyse a été réalisée au cours des 8 premières semaines, au cours de la phase de suivi et au cours de l'étude dans son ensemble. – Etudes OTUS GOS et GCSH : études rétrospectives, non-interventionnelles, internationales dont l'objectif est d'étudier le fardeau du CMV, et notamment celui des patients réfractaires (avec ou sans résistance) ou intolérant aux traitements actuellement disponibles. – Rapport médical et scientifique 2020 de l'agence de biomédecine. Estimation des probabilités de transition (présentation des matrices de transition en compléments). Clairance – Semaine 8 (cycle 2) : estimation des probabilités de transition à partir du critère de jugement principal de l'essai pivot SOLSTICE (cf. Tableau 18).	Les sources de données mobilisées sont décrites. Clairance L'application de la proportion de patient atteignant une clairance de la virémie au cycle 2 est cohérente avec la définition du critère de jugement principal de l'essai. Deux analyses de sensibilité en scénario ont été conduites :	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Semaines 8 à 78 : • Pour les patients qui occupent l'état iCMV-cs (non-répondeur suite à la mise sous traitement de l'initiation de la modélisation, ou suite à une récurrence), et quel que soit le bras de traitement considéré, il est supposé que l'un des traitements du bras GVFC sera administré ; • Ainsi en l'absence de données, l'efficacité du bras GVFC à la semaine 8 est à nouveau considérée et transformée en probabilité de transition, en tenant compte de la durée des cycles du modèle (cf. Tableau 19). <i>Analyses de sensibilité : prise en compte du statut de réponse des patients sortis avant 8 semaines de l'étude (RDCR +57%), prise en compte de toutes les réponses entre l'inclusion et la semaine 8 (RDCR +97%)</i> Récurrence cliniquement significative <i>1^{re} récurrence (cf. Tableau 20) :</i> – Jusqu'à 12 semaines depuis la 1^{re} clairance : estimation des probabilités de transition, par bras, à partir d'une analyse ad hoc des données de SOLSTICE conduite sur les patients répondants au critère de jugement principal, ayant une récurrence nécessitant la réinstauration d'un traitement et n'ayant pas reçu de traitement anti-CMV alternatif/traitement de sauvetage avant la semaine 8, puis ajustées sur la mortalité observée (27% vs. 37%). – Après 12 semaines depuis la 1^{re} clairance : estimation des probabilités de transition, indépendamment du bras de traitement et dépendamment du temps depuis la clairance, à partir des données d'OTUS. <i>Récurrences ultérieures (cf. Tableau 21) :</i> – Jusqu'à 8 semaines depuis la clairance : estimation des probabilités de transition, dépendamment du bras de traitement, à partir des données d'OTUS. – Après 8 semaines depuis la clairance : estimation des probabilités de transition, indépendamment du bras de traitement, à partir des données d'OTUS. <i>Analyses de sensibilité : documentation des récurrences uniquement à partir de SOLSTICE impliquant des probabilités constantes dans le temps (RDCR +17%).</i> Décès <i>Sous-modèle 1 :</i> – Semaine 8 (cycle 2) : application de la mortalité observée dans l'essai pivot SOLSTICE selon le type de greffe.	– la première correspond à l'analyse de la clairance en comptabilisant les réponses des patients ayant eu une sortie prématurée de l'étude, le RDCR augmentait alors de 57% ; – la deuxième prenait en compte l'ensemble des réponses entre l'inclusion et la semaine 8 (RDCR +97%). Pour autant, la définition du critère de jugement principal, retenu en analyse de référence, semble refléter un choix conservateur, car considérant comme un échec les patients ayant initié un traitement anti-CMV alternatif ou un traitement de sauvetage par maribavir avant la semaine 8, ou en absence de données d'efficacité disponibles. Récurrence cliniquement significative Le recours aux données de SOLSTICE pour l'estimation de la récurrence jusqu'à 12 semaines depuis la 1^{re} clairance est cohérent avec la disponibilité des données. Toutefois, l'estimation des probabilités à partir d'une analyse ad hoc et non pas à partir des données du critère de jugement secondaire exploratoire a notamment conduit à une réserve méthodologique importante (cf. section structure du modèle) et aurait dû <i>a minima</i> être testée en analyse de sensibilité. Compte-tenu de durée de suivi de l'essai SOLSTICE et du choix de la durée de la simulation du sous-modèle 1, et de la volonté de tenir compte de la durée depuis la clairance, il est fait recours aux données des études OTUS pour estimer les probabilités de 1^{re} récurrence au-delà de 12 semaines depuis la 1^{re} clairance et pour les récurrences ultérieures. Le recours aux données d'OTUS, génère une incertitude liée notamment aux caractéristiques des études OTUS (GCSH et GOS) qui ne sont pas complètement comparables à celles de SOLSTICE (cf. section population simulée). Ce point aurait pu être davantage discuté par l'industriel. Décès <i>Sous-modèle 1 :</i> – A défaut de disposer de données robustes relatives à la survie des patients selon le statut de réponse, l'estimation de la survie dans le sous-modèle 1 à partir des données de SOLSTICE paraît acceptable. • L'estimation de la mortalité entre les semaines 8 à 78 selon le statut infectieux, est toutefois incertaine dans la mesure où les données mobilisées ne permettent pas de démontrer des différences statistiquement significatives, et	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																								
Semaine 8 à 78 : estimation des probabilités de transition, selon le statut infectieux, à partir des données de SOLSTICE (cf. Tableau 24) : Analyses de sensibilité : entre les semaines 8 à 78 estimations de la mortalité selon le statut infectieux à partir des données de Camargo et al. 2018 pour les patients post-GCSH et d'Hamiki et al. 2017 pour les patients post-GOS (RDCR +25%) Sous-modèle 2 (au-delà de la semaine 78) : Recours aux données de l'ABM (rapport 2021). Synthèse des choix des périodes des données considérées et des distributions paramétriques retenues pour extrapoler les données en analyses de référence et de sensibilité synthétisés ci-dessous. Justification et discussion des choix présentées en compléments. <table><tr><th></th><th>Cœur</th><th>Rein</th><th>Poumon</th><th>Foie</th><th>GCSH</th></tr><tr><td>Période données</td><td>2004/2020</td><td>2009/2011</td><td>2007/2013</td><td>2011/2013</td><td>2012/2016</td></tr><tr><td>Distribution paramétrique en AR</td><td>Weibull</td><td>Gompertz</td><td>Weibull</td><td>Weibull</td><td>Gamma généralisée</td></tr><tr><td>Distribution paramétrique en AS</td><td>Exponentielle</td><td>Gamma généralisée</td><td>Exponentielle</td><td>Exponentielle</td><td>Exponentielle</td></tr></table> Analyses de sensibilité : choix simultané des 2^e meilleurs choix des distributions paramétriques (RDCR +10%)		Cœur	Rein	Poumon	Foie	GCSH	Période données	2004/2020	2009/2011	2007/2013	2011/2013	2012/2016	Distribution paramétrique en AR	Weibull	Gompertz	Weibull	Weibull	Gamma généralisée	Distribution paramétrique en AS	Exponentielle	Gamma généralisée	Exponentielle	Exponentielle	Exponentielle	que, compte-tenu du nombre d'observations, il n'a pas été possible de distinguer selon le type de greffe. Cette incertitude est notamment illustrée par l'analyse de sensibilité en scénario, mobilisant des données externes, et conduisant à une augmentation du RDCR de 25% en comparaison à l'analyse de référence. Sous-modèle 2 (au-delà de la semaine 78) : Concernant l'estimation de la survie dans le sous-modèle 2, les choix des périodes de données et des distributions paramétriques suivies pour leur extrapolation sont décrits et discutés. Compte-tenu du recul disponible, de l'évolution de la prise en charge et des caractéristiques des populations greffées, des périodes de données différentes ont été retenues. Bien que les raisonnements ayant conduit à ce choix aient été décrits, son impact est inconnu. Concernant l'analyse de sensibilité en scénario, testant des distributions paramétriques alternatives (2^e meilleur choix), son caractère informatif est limité par le changement simultané de l'ensemble des distributions selon l'organe, et non pas des distributions par organe une à une.	
	Cœur	Rein	Poumon	Foie	GCSH																					
Période données	2004/2020	2009/2011	2007/2013	2011/2013	2012/2016																					
Distribution paramétrique en AR	Weibull	Gompertz	Weibull	Weibull	Gamma généralisée																					
Distribution paramétrique en AS	Exponentielle	Gamma généralisée	Exponentielle	Exponentielle	Exponentielle																					
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Effets indésirables L'ensemble des EI de grade 3-4 dans l'essai SOLSTICE sont pris en compte. Les estimations sont extraites de l'essai pivot avec une prise en compte de la récurrence. Le nombre de chaque EI a été rapporté au nombre de patients inclus dans chaque bras. Arrêt de traitement	Effets indésirables La méthode d'estimation des EI utilisée dans le modèle est acceptable. Arrêt de traitement L'incertitude liée à l'estimation des arrêts de traitement a été explorée au travers de deux analyses de sensibilité qui montre une réduction importante du RDCR lorsque la durée de tous les traitements est de 8 semaines et une augmentation du RDCR lorsque seule la durée du maribavir est estimée à 8 semaines. Rejet de greffe et retransplantation (GOS)	Aucune																								

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Les arrêts de traitement modélisés sont estimés à partir de la durée moyenne des traitements observées dans l'essai SOLSTICE. <i>Analyse de sensibilité : 8 semaines pour l'ensemble des traitements (RDCR -30%), 8 semaines de traitement pour maribavir (RDCR +12%),</i> Rejet de greffe et retransplantation (GOS) Estimation du risque de perte de greffe dans le modèle à partir de l'étude d'Hakimi <i>et al.</i> : – La valeur utilisée pour l'état de santé iCMV-ncs est la probabilité d'une infection survenant 6 mois ou plus après la greffe pour les patients de l'étude sans CMV convertie en probabilités sur 4 semaines. – Un risque relatif de perte de greffon pour les patients avec CMV par rapport à ceux sans CMV est ensuite appliqué à la valeur iCMV-ncs pour dériver la probabilité de rejet pour les patients iCMV-cs. Hospitalisation Estimation de probabilités d'hospitalisations par cycle (constantes) selon le type de greffe à partir des patients non répondeurs de l'essai pivot SOLSTICE. Traitements ultérieurs pour les patients dans l'état iCMV-cs à partir de 8 semaines Estimation de l'efficacité des traitements à partir du critère de jugement principal du bras GVFC de l'essai pivot SOLSTICE	Une source de données externes est mobilisée pour estimer le risque de rejet. La cohérence des données issue de l'étude Hakimi <i>et al.</i> (2017) et de l'essai pivot a été discutée. La répartition des types de greffes solides diffère entre les deux sources (cf. population simulée). Néanmoins le suivi des patients de l'essai SOLSTICE limite l'exploration de cette incertitude. Hospitalisation Ces hospitalisations ont été collectées par texte libre ce qui peut engendrer des biais de mesure et ainsi de l'incertitude. Traitements ultérieurs pour les patients dans l'état iCMV-cs à partir de 8 semaines La modélisation de l'efficacité des traitements pour les patients dans l'état iCMV-cs à partir de 8 semaines à partir du critère de jugement principal de l'essai pivot SOLSTICE est source d'incertitude. Cette incertitude est liée au manque de données disponibles pour les retraitements.	

Validation

Vérification technique	Vérification technique	
Contrôle de qualité interne avec prise de mesures pour vérifier si les calculs du modèle sont corrects et conformes. Contrôle de qualité externe par des économistes de la santé externes. Validation interne – Comparaison des résultats du modèle avec les résultats de l'essai SOLSTICE. – Clairance : à la semaine 8, le taux de clairance est de 55,74% dans le maribavir et 23,93% pour le bras GVCF, résultats identiques pour les estimations du modèle.	Acceptable Validation interne – Concernant la clairance, les estimations du modèle sont cohérentes avec les données issues de l'essai SOLSTICE. – Pour rappel, le choix d'avoir modélisé les récurrences dépendant du traitement n'est pas cohérent avec les données du critère de jugement secondaire exploratoire de l'essai pivot SOLSTICE. Validation externe – Survie du bras GVCF :	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Récidives cliniquement significatives : le taux est de 25,95 % dans bras maribavir et 35,71 % dans le bras TPC dans l'analyse post hoc, résultats similaires aux estimations du modèle (25,31 % dans le bras maribavir et 35,26 % dans le bras GVCF) Validation externe – Comparaison avec les données issues de l'étude OTUS : • Taux de décès : dans les études OTUS, l'estimation de la mortalité est de 24% à 1 an et 29% à 2 ans. Les taux de décès toutes causes sont les suivants : • OTUS GOS : à 1 an, le taux de décès était de 10,3% et de 14,7% à 2 ans ; • OTUS GCSH : à 1 an, le taux de décès était de 44,5% et de 51,4% à 2 ans ; • Complications : dans l'étude OTUS GOS, la proportion de patients avec complications est estimée à 27,3% ; • Récidives : dans les études OTUS, 21% des patients post-GOS et 35,2% des patients post-GCSH ont eu une récurrence. – Les données de survie globale ont été comparées aux données disponibles de l'Agence de biomédecine mais sur des périodes ultérieures et ayant une durée de suivi plus longue. Validation croisée (cf. Tableau 42) Comparaison avec les modèles de quatre évaluations économiques produites et publiées dans le cadre d'une soumission à une agence HTA (NICE, CADTH, INESS et DMC).	• Indépendamment du type de greffe, les décès à 1 an modélisés sont comparables aux données issues de l'étude OTUS (24% modélisés vs. 24% dans OTUS) et à 2 ans (33% modélisés vs. 29% dans OTUS) ; • Alors que lorsque les types de greffes sont différenciés : - Une surestimation de 12 % est observée pour les patients post-GOS à 1 an (22,4% modélisés vs. 10,3% dans OTUS GOS) et de 16 % à 2 ans (30,7% modélisés vs. 14,7% dans OTUS GOS). - Inversement, une sous-estimation de 18 % est observée pour les patients post GCSH à 1 an (26,5% modélisés vs. 44,5% dans OTUS GCSH) et de 15 % à 2 ans (36,4% modélisés vs. 51,4% dans OTUS GCSH). Par ailleurs, la validation externe par les données d'OTUS n'est pas recommandée puisque cette source est mobilisée pour estimer dans le modèle les récurrences à partir de la semaine 12. – La manière dont la comparaison des données de survie globale avec les données ultérieures de l'Agence de biomédecine est menée est variable en fonction des types de greffes solides : pour les données des greffes pulmonaires et hépatiques, les courbes et le choix de l'industriel ne sont pas discutés contrairement aux données sur les greffes cardiaques et rénales. Pour les patients post- GCSH, il n'existe pas de donnée de l'Agence de biomédecine à long terme, l'exercice ne peut pas être conduit. – Enfin, de manière générale, les données modélisées auraient dû être comparées avec les données disponibles : notamment la comparaison des rejets de greffe et retransplantations avec les données d'OTUS GOS et les courbes de survies du modèle 2 avec les données de l'étude utilisant le PMSI conduite par TAKEDA, même si ces données sous-estiment la survie globale puisqu'elle ne prend en compte que les données hospitalières. Validation croisée – L'exercice de validité croisée proposé par l'industriel se limite à énoncer les différences entre trois évaluations déposées (NICE, CADTH, INESS) sur les principaux choix structurels, cf Tableau 42.	Mineure

Estimation de l'utilité

Etats de santé

Sources de données

Le recueil des données relatives au questionnaire EQ-5D-5L est présenté.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve											
– Essai clinique SOLSTICE : recueil de données au cours de l'essai pivot via le questionnaire EQ-5D-5L. – Fréquence du recueil : à l'inclusion puis toutes les 4 semaines, jusqu'à la semaine 20. – Valorisation via la matrice des préférences de la population française (Andrade <i>et al.</i> 2020). Méthode d'estimation – Imputation des données manquantes selon un processus statistique supposant que les données sont manquantes de façon aléatoire (<i>missing at random</i>), à partir d'une méthode d'imputation multiple. Une méthode d'imputation alternative (<i>pattern mixture models</i>) et l'absence d'imputation des données manquantes, ont été testées en analyse de sensibilité en scénario. – Recours à un modèle mixte à mesures répétées (MMMR). 5 spécifications sont envisagées (cf. Tableau 35), et celle incluant les covariables suivantes est retenue (M5) : le statut de réponse, le type de transplantation, et l'interaction des deux variables précitées. L'identification des covariables a reposé sur la pertinence clinique. Présentation détaillée des données et résultats en complément. <i>Analyses de sensibilité : réponse évaluée à la semaine 8 sans imputation des données manquantes (RDCR -0,4%), réponse évaluée entre l'inclusion et la semaine 20, sans imputation des données manquantes (RDCR +3,4%), sans recours à un MMMR ni imputation des données manquantes (RDCR -0,5%),</i> Scores d'utilité associés aux états de santé introduits dans l'analyse de référence <table> <tr> <th rowspan="2">Etat de santé</th><th colspan="2">Utilité</th></tr> <tr> <th>GOS</th><th>GCSH</th></tr> <tr> <td>iCMV-ncs</td><td>0,9330</td><td>0,8690</td></tr> <tr> <td>iCMV-cs</td><td>0,8620</td><td>0,8210</td></tr> </table> Evènements intercurrents Evènements indésirables	Etat de santé	Utilité		GOS	GCSH	iCMV-ncs	0,9330	0,8690	iCMV-cs	0,8620	0,8210	Concernant la gestion des données manquantes par une méthode d'imputation multiple : – la méthode spécifique d'imputation multiple mise en œuvre n'est pas décrite et n'est pas documentée ; – les analyses alternatives conduites (absence d'imputation et imputation par la méthode <i>pattern mixture models</i>) suggèrent : • qu'aucune des méthodes envisagées ne conduit à des différences statistiquement significatives selon le bras de traitement de la variation du score d'utilité en comparaison à l'initiation de l'essai ; • qu'en comparaison à une méthode d'imputation multiple (analyse de référence), l'absence d'imputation des données manquantes conduit à une variation marginale des résultats de l'analyse (-0,4%). Concernant la spécification du modèle : – D'une manière générale, le choix d'un modèle linéaire mixte à mesures répétées permet de tenir compte de l'aspect longitudinal des mesures sur les scores d'utilité ; – Le choix de la covariable <i>statut de réponse</i> permet de refléter les états de santé du sous-modèle 1, et le choix de la covariable <i>type de transplantation</i> est cohérent avec les deux sous-populations GOS et GCSH constituant la population d'analyse. Toutefois, le choix du modèle retenu dans l'analyse de référence présente les limites suivantes : • l'absence de documentation technique de la régression retenue en analyse de référence (ex. les informations sur les composantes de l'interaction entre le statut de réponse et le type de transplantation) rend incertaine la validité méthodologique et la plausibilité de l'intégration de cette interaction ; • la fragilité de l'argumentaire développé par l'industriel pour retenir le choix du modèle avec interaction en analyse de référence préféré au modèle sans la variable d'interaction (en dépit de la non-significativité statistique de cette interaction) ; • les interprétations des coefficients associée aux variables du modèle retenu (M5), manquent de clarté et ne reposent pas sur des fondements statistiques pertinents (ex. l'utilité moyenne pour les répondants post-GOS décrite dans l'échange technique).	Importante
Etat de santé		Utilité											
	GOS	GCSH											
iCMV-ncs	0,9330	0,8690											
iCMV-cs	0,8620	0,8210											

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Source de données (cf. Tableau 38) : en l'absence de mesure au cours de l'essai clinique pivot et en l'absence de données spécifiques à l'indication dans la littérature, identification de sources de données dans d'autres indications rapportant des données pour des EI similaires (en priorité considération des données de Nafees et al. 2017). – Pondération par la durée de l'évènement (cf. Tableau 39) : estimation des durées de résolution issues de l'essai clinique pivot SOLSTICE. <i>Analyses de sensibilité : valorisation des désutilités à partir d'un MMMR conduit sur les données de SOLSTICE (RDCR -1,5%)</i> Complications – Source de données (cf. Tableau 40) : identification de sources de données suivantes Davis <i>et al.</i> (2006), Saeed <i>et al.</i> (2008), Li <i>et al.</i> (2017), Anyanwu <i>et al.</i> (2001), TA348.	• Enfin, l'analyse de sensibilité en scénario mobilisant les valeurs brutes (sans ajustement ni imputation des données manquantes) n'est pas pertinente. L'usage des valeurs brutes est entaché de biais ne prenant pas en compte la corrélation des mesures des scores d'utilité individuelles et ne repose sur aucun des 5 modèles spécifiés. Evènements intercurrents Evènements indésirables – Les sources de données mobilisées pour l'estimation des désutilités liées aux évènements indésirables sont présentées. – Les indications des sources de données (cf. Tableau 38) ne sont pas décrites, et la comparabilité des populations à celle de la population simulée n'a pas été discutée. Enfin, les méthodes de recueil et de valorisation de la qualité de vie ne sont pas décrites. Complications : les sources de données mobilisées pour l'estimation des désutilités liées aux complications sont présentées. Les indications sur lesquelles portent ces dernières et les méthodes de recueil et de valorisation de la qualité de vie sont décrites. Toutefois, la comparabilité des populations considérées à celle de la population simulée n'a pas été discutée.	
Estimation des coûts		
Les postes de coûts considérés sont : – Coûts d'acquisition des médicaments ; – Coût d'administration des traitements ; – Coût de suivi des patients greffés et du CMV médical ; – Coût de prise en charge des EI ; – Coût des transports sanitaires ; – Coût de soins de fin de vie. Actualisation des coûts en Euros₂₀₂₂ selon l'indice des prix à la consommation pour les services de santé. Les tarifs des GHM ont été privilégiés lors que le taux de sondage était inférieur à 20% dans l'étude nationale des coûts (ENC) 2019. L'ensemble des ressources consommées et les coûts par cycle associés sont présentés dans le Tableau 41 de la partie complément.	– Les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisé en conformité avec les recommandations. – La pertinence des analyses de sensibilité en scénarios conduites en prenant en compte chaque traitement inclus dans le bras GVCF individuellement présente un intérêt limité compte-tenu de la faible plausibilité de ces parts de marché et de la modification uniquement des coûts d'acquisition. – En lien notamment avec la recommandation de la CT, et afin de refléter au plus près la pratique courante, la prise en compte du génotypage de résistance dans la modélisation des coûts aurait été appréciée. Toutefois, l'impact attendu sur le RDCR est nul puisque ce test a lieu systématiquement pour les patients des deux bras.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : ganciclovir et foscarnet administrées en MCO/HAD (RDCR -23%), non prise en compte des coûts de suivi (RDCR +0,3%), hospitalisation appliquée avec GHM sévérité 1 (RDCR +5,7%) et 4 (RDCR -7,9%), comparateurs : 100% ganciclovir (RDCR +15%), 100% valganciclovir (RDCR +51%), 100% foscarnet (RDCR -45%), 100% cidofovir (RDCR +49%)</i>		
Analyse de l'incertitude		
Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres : – Bornes minimales et maximales des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles sinon variations de $\pm 20\%$ de la valeur moyenne. – Variables intégrées : Clairance, probabilité de récurrence, âge, poids, proportion d'hommes, délai depuis la greffe, probabilité de mortalité, coûts d'administration, probabilité d'hospitalisation, coût d'hospitalisation liée au CMV, coût de fin de vie, durée des traitements, coûts liés aux EI, pertes de QALY liées aux EI, risque de rejet, coût de rejet, décrétement d'utilité lié au rejet, utilités. Analyses de sensibilité en scénario (déterministes) – Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation, comparateurs. – Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : caractérisation de la population, structure du modèle (passage du modèle 1 à 2), clairance, récurrences, mortalité, coûts, utilité, EI, désutilités liées aux EI, complication, prix du maribavir Analyse probabiliste : – Age, poids : distribution normale. – Genre : distribution Beta. – Délai depuis la greffe : distribution normale. – Durée et arrêt de traitement : distribution normale. – Clairance : distribution Beta. – Probabilité de la 1^e et 2^e récurrences : distribution Beta. – % traitements bras GVCF : distribution dirichlet. – Coûts : distribution Gamma. – Suivi : distribution Gamma. – Probabilité d'hospitalisation : distribution log-normale. – Répartition type d'organe greffé : distribution dirichlet. – Risque de rejet de greffe pour les patients avec iCMV-ncs : distribution bêta.	D'une manière générale, l'ensemble des données mobilisées par les analyses de sensibilité en scénario auraient dû être présentées. Dans l'analyse probabiliste, le choix des distributions n'est pas argumenté dont le choix d'une distribution log-normale pour les hospitalisations plutôt qu'une distribution bêta.	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Risque de rejet de greffe pour les patients CMV par rapport à ceux sans CMV : distribution normale. – Désutilités : distribution Beta. – Utilités : distribution Beta. – Désutilités liées aux EI : distribution Beta.		

3.2. Étude d'efficiency : 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

Pour un horizon temporel de 10 ans, le RDCR de maribavir vs. bras mixte GVCF est de 135 570 €/QALY.

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Maribavir	79 927	4,94	5,46	194 608	135 570
Bras mixte GVFC	53 096	4,74	5,33		

Variation du RDCR en fonction du prix

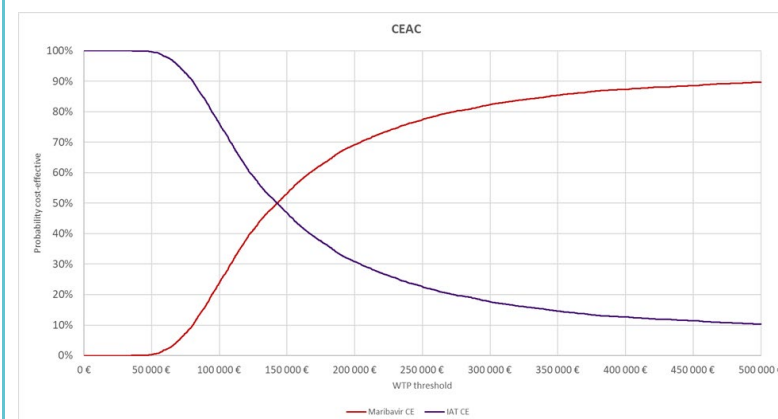
Baisse de prix	Prix du maribavir pour 4 semaines de traitement	RDCR (€/QALY)	Variation vs. AR
Analyse de référence	██████ €	135 570	NA
██ %	██████ €	111 883	-17,47%
██ %	██████ €	88 196	-34,94%
██ %	██████ €	64 509	-52,42%

Analyse de sensibilité

Analyse probabiliste

La probabilité de 80% pour maribavir d'être coût-efficace est atteinte pour une disposition à payer de 273 000€/QALY.

Courbe d'acceptabilité

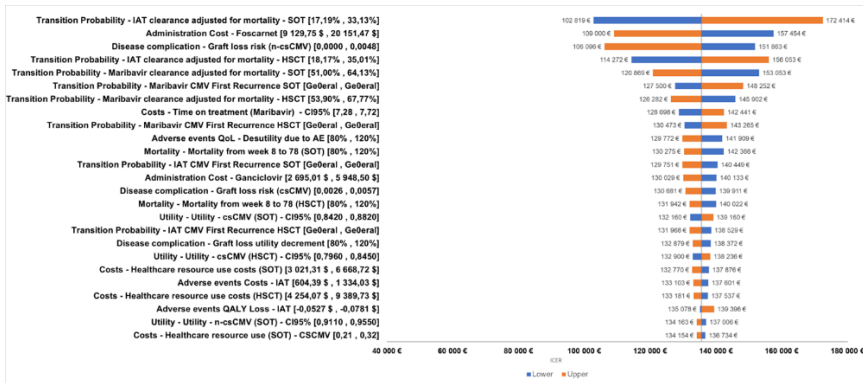


Analyse déterministe

Toutes choses égales par ailleurs, les principales variations des bornes des paramètres qui affectent la variabilité du RDCR sont :

- la probabilité de clairance pour les patients GOS traités par le bras mixte GVCF : le RDCR varie entre -24% et +27% ;
- le coût d'administration de foscarnet : le RDCR varie entre -20% et +16%.
- le risque de retransplantation pour les patients iCMV-ncs : le RDCR varie entre -22% et +12% ;
- la probabilité de clairance pour les patients GCSH traités par le bras mixte GVCF : le RDCR varie entre -15% et +15%.

Diagramme en tornade de l'ASD sur le RDCR (analyse de référence)



Analyse de sensibilité en scénario

Seules les analyses faisant varier le RDCR de plus ou moins 50% en comparaison à l'analyse de référence sont reprises ci-dessous. L'ensemble des analyses sont présentées en compléments.

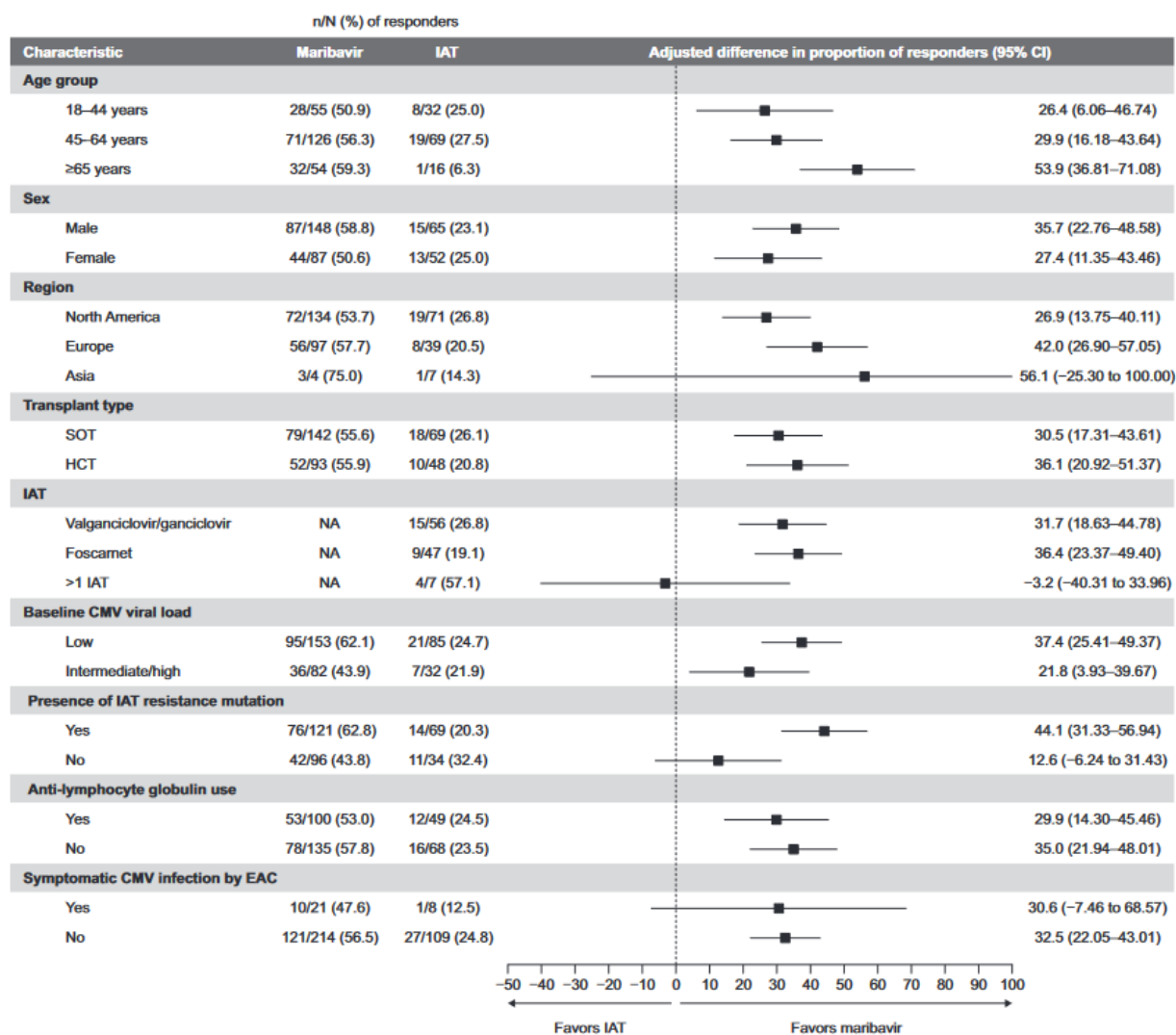
Analyse principale : 135 570 €/QALY	RDCR	
Passage du modèle 1 au modèle 2 à 20 semaines	378 366 €	+179,1 %
Horizon temporel à 78 semaines	375 178 €	+176,7 %
Mortalité non dépendante de la réponse entre la semaine 8 et 78	361 568 €	+166,9 %
Clairance – inclusion de l'ensemble des réponses entre l'inclusion et la semaine 8	267 233 €	+97,1 %
Clairance – inclusion des patients avec une réponse au moment de la sortie de l'étude (si avant 8 semaines)	212 538 €	+56,8 %
Horizon temporel à 5 ans	209 989 €	+54,9 %
100 % de patients post GCSH modélisés	209 081 €	+54,2 %

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

4.1. Choix structurants

4.1.1. Population d'analyse

Figure 1. Forest plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère principal de proportion de patients obtenant une clairance de la virémie à CMV - Etude SOLSTICE (Population randomisée) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023



4.1.2. Interventions comparées

Tableau 5. Répartition des traitements utilisés dans le bras GVFC de l'étude SOLSTICE et en vie réelle (étude de marché conduite en France chez 61 patients) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Traitements	SOLSTICE		Etude de marché		
		Ajustée*	GOS	GCSH	Total
Ganciclovir	24,1%	25,4%	29,9%	11,9%	21,4%

Valganciclovir	24,1%	25,9%	10,7%	7,7%	9,3%
Foscarnet	40,5%	43,5%	52,3%	64,5%	58,1%
Cidofovir	5,2%	5,2%	7,1%	15,9%	11,2%
Foscarnet / valganciclovir	3,4%	NA	NA	NA	NA
Foscarnet / ganciclovir	2,6%	NA	NA	NA	NA

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 6. Caractéristiques de la population simulée et représentativité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Caractéristiques	SOLSTICE (N=352)	SOLSTICE, sous-population des patients FR	Patients inclus dans l'AC (gel de base oct. 2022) N = 47	Total des patients inclus dans l'AC N = 78	Patients inclus dans l'étude de marché (N=391)
Age					
Moyenne (ET)	53,0 (13,22)	51,4 (13,31)	55,6 (15,1)	56,6 (14,1)	53,7 (NR)
Médiane (Q1-Q3)	55,0 (45-63)	53,0 (41-62)	58,6 (46-67)	59,8 (48-68)	NR
Min – max	19-79	19-74	23,9 – 78,8	22,3-78,8	NR
18-44	87 (24,7)	15 (30,6)	NR	NR	33% (< 50 ans)
45-64	195 (55,4)	27 (55,1)	NR	NR	45% (50-65 ans)
≥65	70 (19,9)	7 (14,3)	NR	NR	21% (> 65 ans)
Sexe					
Homme	213 (60,5)	29 (59,2)	34 (72,3)	55 (70,5)	56%
Femme	139 (39,5)	20 (40,8)	13 (27,7)	23 (29,5)	44%
IMC					
Moyenne (ET)	25,6 (5,28)	23,7 (3,97)	NR	NR	NR
Médiane (Q1-Q3)	24,8 (21,9-28,7)	22,9 (20,8 – 26,8)	NR	NR	NR
Min – max	14-45	16-31	NR	NR	NR
Type de greffe					
GOS*	211 (59,9)	25 (51,0)	40 (85,1)	66 (84,6)	60%
Rein	106 (50,2)	17 (68,0)	30 (75,0)	52 (78,8)	54%
Poumon	62 (29,4)	3 (12,0)	4 (10,0)	7 (10,6)	11%
Cœur	23 (10,9)	5 (20,0)	4 (10,0)	5 (7,6)	15%
Foie	7 (3,3)	0	NR	NR	20%

Caractéristiques	SOLSTICE (N=352)	SOLSTICE, sous-population des patients FR	Patients inclus dans l'AC (gel de base oct. 2022) N = 47	Total des patients inclus dans l'AC N = 78	Patients inclus dans l'étude de marché (N=391)
Pancréas	2 (0,9)	0	1 (2,5)	1 (1,5)	0
Intestin	1 (0,5)	0	NR	NR	0
Multiple	10 (4,7)	0	NR	NR	0
GCSH**	141 (40,1)	24 (49,0)	7 (14,9)	12 (15,4)	40%
Autologue	1 (0,7)	0	1 (14,3)	1 (8,3)	38%
Allogreffe	140 (99,3)	24 (100,0)	4 (57,1)	9 (75,0)	62%

Statut de l'infection

Asymptomatique	304 (86,4)	45 (91,8)	NR	NR	NR
Symptomatique (syndrome CMV)	26 (7,4)	1 (2,0)	NR	NR	NR
Symptomatique (maladie invasive des tissus)	22 (6,3)	3 (6,1)	17 (36,2)	30 (38,5)	NR
Utilisation antérieure de prophylaxie, n (%)	145 (41,2)	14 (28,6)	17 (36,2)	33 (42,3)	NR
Premier épisode CMV post-transplantation, n (%)	240 (68,2)	37 (75,5)	NR	NR	NR

Durée entre la transplantation et l'initiation du traitement

Moyenne (ET)	299,2 (536,61)	167,6 (84,12) / 204,1 (153,5)	639,4 (1 065,39)	681,7 (1187,26)	170,45
Médiane (Q1-Q3)	184,0 (90-326)	186,0 / 176,5	277 (180 – 566)	282,5 (198-566)	152 (91 – 243)
Min – max	20 – 8 218	33 - 607	42 – 6 066	37 – 6 066	NR

* Le cas non classé de GOS dans l'accès compassionnel est classifié comme 'Other'

** Les deux cas non classés de GCSH dans l'accès compassionnel sont classifiés comme 'Cord blood' et 'Peripheral blood'

\$ Les délais entre la transplantation et l'initiation du traitement pour les patients français inclus dans SOLSTICE sont fournis pour le bras TPC et le bras maribavir séparément.

Tableau 7. Caractéristiques de la population simulée et représentativité (GOS) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Caractéristiques	SOLSTICE GOS TPC (N=69)	SOLSTICE GOS Maribavir (N=142)	OTUS GOS RR (N=165)	Etude PMSI – GOS-CMV- REP (N=3 190)	Hakimi et al. 2017 (7) L-CMV-6M (N= 666)
------------------	----------------------------------	--------------------------------------	---------------------------	--	---

Age

Moyenne (ET)	52,2 (12,4)	54,3 (12,6)	NR	54,1 (15,5)	50,8 (14,6)
Médiane (Q1-Q3)	NR	NR	57 (45-64)	57 (47-64)	NR
Min – max	NR	NR	NR	0 – 86	NR

Caractéristiques	SOLSTICE GOS TPC (N=69)	SOLSTICE GOS Maribavir (N=142)	OTUS GOS RR (N=165)	Etude PMSI – GOS-CMV- REP (N=3 190)	Hakimi et al. 2017 (7) L-CMV-6M (N= 666)
18-44	NR	NR	NR	NR	NR
45-64	NR	NR	NR	NR	NR
≥65	NR	NR	NR	NR	NR
Sexe					
Homme	45 (65,2)	100 (70,4)	139 (63,8)	1 980 (62,1)	440 (66,1)
Femme	24 (34,8)	42 (29,6)	79 (36,2)	1 210 (37,9)	226 (33,9)
Type de greffe					
GOS*			165 (100,0)	3 190 (100,0)	666 (100,0)
Rein	106 (50,2)		110 (50,5)	1 602 (50,2)	433 (65,0)
Poumon	62 (29,4)		47 (21,6)	373 (11,7)	83 (12,5)
Cœur	23 (10,9)		21 (9,6)	315 (9,9)	36 (5,4)
Foie	7 (3,3)		41 (18,8)	799 (25,0)	85 (12,8)
Pancréas	2 (0,9)		3 (1,4)	0	1 (0,2)
Intestin	1 (0,5)		0	0	1 (0,2)
Multiple	10 (4,7)		0	0	27 (4,1)
Statut de l'infection§					
Asymptomatique	103 (88,0)	201 (85,5)	156 (71,6)	2 265 (71,0)	NR
Symptomatique (syndrome CMV)	10 (8,5)	16 (6,8)	33 (15,1)	NR	
Symptomatique (maladie in- vasive des tissus)	4 (3,4)	18 (7,7)	29 (13,3)	NR	
Utilisation antérieure de pro- phylaxie, n (%) £	45 (38,5)	100 (42,6)	175 (80,6)	NR	
Premier épisode CMV post- transplantation, n (%) \$	78 (66,7)	162 (68,9)	204 (93,6)	3 180 (99,7)	NR
Durée entre la transplantation et l'initiation du traitement					
Moyenne (ET)	347,3 (350,52)	434,6 (746,21)	NR	277,0 (264)	> 6 mois
Médiane (Q1-Q3)	250,0	268,5	152 (61- 251)	213 (122-335)	
Min – max	54 – 2 568	54 – 8 218	NR	0 – 1 796	

§ Le statut de l'infection est rapporté dans SOLSTICE quel que soit le type de greffe

£ L'utilisation antérieure d'une prophylaxie est rapportée dans SOLSTICE quel que soit le type de greffe

\$ Le premier épisode de CMV post-transplantation est rapporté dans SOLSTICE quel que soit le type de greffe

Tableau 8. Caractéristiques de la population simulée et représentativité (GCSG) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Caractéristiques	SOLSTICE GCSH TPC (N=48)	SOLSTICE GCSH Maribavir (N=93)	OTUS RR (N=164)	GCSH	Etude PMSI – GCSH-CMV- REP (N=1 854)	Peffault de Latour et al. 2020 (N=572)
Age						
Moyenne (ET)	50,4 (13,4)	53,0 (14,6)	NR		44,5 (21,0)	50,2 (14,0)
Médiane (Q1-Q3)	NR	NR	56,5 (43,5-64,5)		51 (29 – 62)	NR
Min – max	NR	NR	NR		0 – 76	NR
18-44	NR	NR	NR		NR	NR
45-64	NR	NR	NR		NR	NR
≥65	NR	NR	NR		NR	NR
Sexe						
Homme	20 (41,7)	48 (51,6)	79 (48,2)		993 (53,6)	312 (54,5)
Femme	28 (58,3)	45 (48,4)	85 (51,8)		861 (46,4)	260 (45,5)
Type de greffe						
GCSH*						
Autogreffe	0 (0,0)	1 (1,1)	-		-	
Allogreffe	48 (100,0)	92 (98,9)	164 (100,0)		164 (100,0)	
Statut de l'infection§						
Asymptomatique	103 (88,0)	201 (85,5)	140 (85,4)		NR	556 (97,2)
Symptomatique (syndrome CMV)	10 (8,5)	16 (6,8)	24 (14,6)		NR	16 (2,8)
Utilisation antérieure de prophylaxie, n (%) £	45 (38,5)	100 (42,6)	175 (80,6)		NR	NR
Premier épisode CMV post-transplantation, n (%) \$	78 (66,7)	162 (68,9)	156 (95,1)		1 803 (97,2)	NR
Durée entre la transplantation et l'initiation du traitement						
Moyenne (ET)	113,0 (98,37 / 33,35)	149,1 (271,66 / 23,84)	NR		79,1 (118,7)	NR
Médiane (Q1-Q3)	33,35	23,84	29 (19-42)		30,43 (30,4 – 91,3)	NR
Min – max	20 – 512	21 – 2 091	NR		0 – 1 248	NR

§ Le statut de l'infection est rapporté dans SOLSTICE quel que soit le type de greffe

£ L'utilisation antérieure d'une prophylaxie est rapportée dans SOLSTICE quel que soit le type de greffe

\$ Le premier épisode de CMV post-transplantation est rapporté dans SOLSTICE quel que soit le type de greffe

4.2.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 2. Structure simplifiée du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

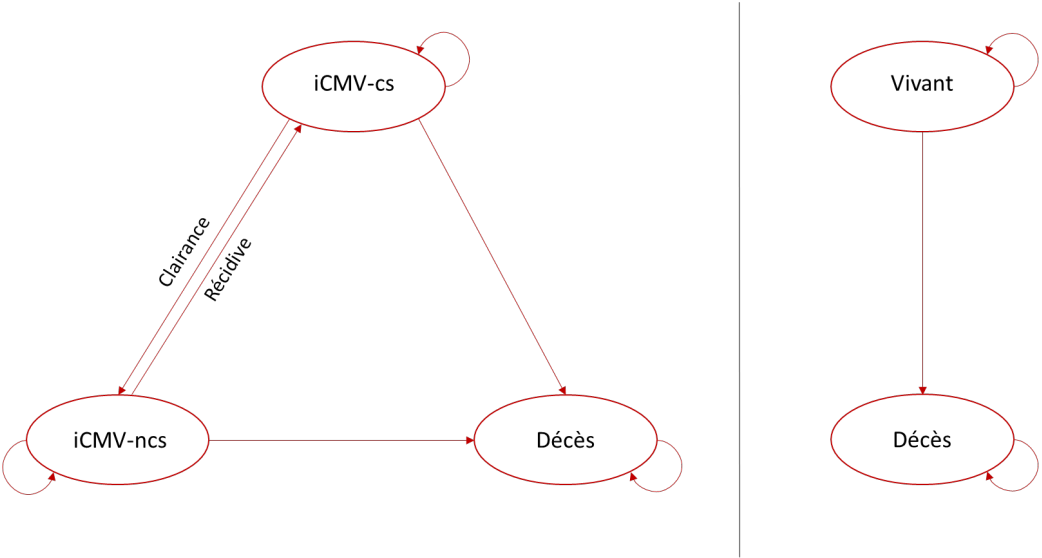


Tableau 9. Délai entre la clairance et la survenue de la 1ère récurrence - étude OTUS (GOS) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	Pourcentage de survenue de la 1ere récurrence*	Pourcentage d'événements supplémentaires entre les points temporels	Total (N)	Evénements (n)	Censuré
Semaine 8	15,50%	15,50%	202	31	3
Semaine 20	20,10%	4,60%	168	40	6
Semaine 52	22,30%	2,20%	153	44	14
Semaine 104	23,80%	1,50%	135	46	47

*Estimation à partir de la courbe de survie estimée par Kaplan-Meier

Tableau 10. Délai entre la clairance et la survenue de la 1ère récurrence - étude OTUS (GCSH) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	Pourcentage de survenue de la 1ere récurrence*	Pourcentage d'événements supplémentaires entre les points temporels	Total (N)	Evénements (n)	Censuré
Semaine 8	32,90%	32,90%	213	66	18
Semaine 20	41,50%	8,60%	129	82	10
Semaine 52	44,40%	2,90%	103	87	14
Semaine 104	45,10%	0,70%	84	88	22

*Estimation à partir de la courbe de survie estimée par Kaplan-Meier

Tableau 11. Délai entre la clairance et la survenue de la 2ième récurrence - Etude OTUS (GOS) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	Pourcentage de survenue de la 1ere récurrence*	Pourcentage d'événements supplémentaires entre les points temporels	Total (N)	Evénements (n)	Censuré
Semaine 8	5,0%	5,0%	42	2	3

	Pourcentage de survenue de la 1ère récurrence*	Pourcentage d'événements supplémentaires entre les points temporels	Total (N)	Evénements (n)	Censuré
Semaine 20	20,50%	15,50%	37	8	1
Semaine 52	26,30%	5,80%	30	10	5
Semaine 104	26,30%	0,00%	23	10	10

*Estimation à partir de la courbe de survie estimée par Kaplan-Meier

Tableau 12. Délai entre la clairance et la survenue de la 2^{ème} récurrence - Etude OTUS (GCSH) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	Pourcentage de survenue de la 1ère récurrence*	Pourcentage d'événements supplémentaires entre les points temporels	Total (N)	Evénements (n)	Censuré
Semaine 8	39,20%	39,20%	77	28	8
Semaine 20	45,50%	6,30%	41	32	7
Semaine 52	49,70%	4,20%	30	34	4
Semaine 104	49,70%	0,00%	24	34	5

*Estimation à partir de la courbe de survie estimée par Kaplan-Meier

Tableau 13. Facteurs déterminants de la survenue d'une récurrence confirmée de l'infection à CMV nécessitant un traitement après obtention d'une clairance à la semaine 8 – Etude SOLSTICE- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Covariable	OR ajusté (95% IC)	P-value
Traitement (maribavir vs TPC)	0,32 (0,10, 1,06)	0,06
Temps depuis la greffe (jours)	1,00 (1,00, 1,00)	0,35
Type de greffe (GCSH vs GOS)	1,90 (0,69, 5,24)	0,22
Temps depuis la clairance (jours)	0,95 (0,94, 0,97)	<0,001

OR : odds ratio issu de l'analyse de la survenue de la récurrence de l'infection après clairance par régression logistique ; IC : intervalle de confiance

Événements intercurrents du modèle

- Événements indésirables

Les données de tolérance qui ont permis de réaliser la sélection des EI pour la modélisation sont issues de l'essai SOLSTICE. L'ensemble des EI liés aux traitements de grade ≥ 3 ont été modélisés

Tableau 14. Occurrence des EI liés au traitement retenus dans l'analyse de référence du modèle A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Type d'événement	Maribavir	TPC
EI de grade ≥ 3		
Anémie	0,43%	3,45%
Augmentation du niveau d'immunosuppresseur	0,43%	0,00%
Délire	0,00%	0,86%

Diminution du nombre de globules blancs	0,00%	0,00%
Encéphalite virale	0,00%	0,86%
État physique général anormal	0,00%	0,86%
Fatigue	0,43%	0,00%
Gastro-entérite	0,43%	0,00%
Insuffisance hépatique	0,43%	0,00%
Insuffisance rénale	0,00%	0,86%
Insuffisance rénale aiguë	0,85%	1,72%
Interaction médicamenteuse	0,43%	0,00%
Leucopénie	0,00%	2,59%
Nausée	0,43%	0,00%
Néphropathie toxique	0,00%	0,86%
Neutropénie	1,71%	11,21%
Neutropénie fébrile	0,00%	2,59%
Protéinurie	0,00%	0,86%
Pyrexie	0,43%	0,00%
Syndrome du CMV	0,43%	0,00%
Thrombocytopénie	0,00%	2,59%
Virémie du CMV	0,43%	0,86%
Vomissement	0,43%	0,00%

– Arrêts de traitement

Les durées moyennes de traitement observées dans l'essai SOLSTICE sont utilisées pour estimer les coûts des traitements. Une période de 8 semaines a été choisie car il s'agit de la durée de la phase de traitement de l'étude SOLSTICE, les patients n'ayant pas terminé la totalité de la phase de 8 semaines étant supposés interrompre le traitement.

En analyse de référence, les durées moyennes observées dans l'essai SOLSTICE sont alors utilisées afin de correspondre aux données d'efficacité intégrées dans la modélisation. Ces durées sont présentées dans le Tableau 15.

Pour le retraitement, la durée du traitement est supposée être la même que la durée initiale du traitement pour tous les médicaments.

Tableau 15. Durée moyenne de traitement par cycle de traitement de 8 semaines de l'étude SOLSTICE A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	Maribavir	Ganciclovir	Valganciclovir	Foscarnet	Cidofovir
Durée de traitement (semaine), moyenne (SE)	7,5 (0,75)	5,60 (0,56)	5,64 (5,6)	4,63 (0,46)	3,76 (0,38)

SE : erreur standard – supposée égale à 10 % de la valeur moyenne

– Rejet de greffe et transplantation

Tableau 16. Risque de rejet de greffe pour les patients avec iCMV-ncs et iCMV-cs - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Etat de santé	Risque de rejet de greffe, moyenne (ES)
iCMV-cs	0,0040 (0,0008)
iCMV-ncs	0,0013 (0,0010)
Risque relatif	3,04

ES : erreur standard

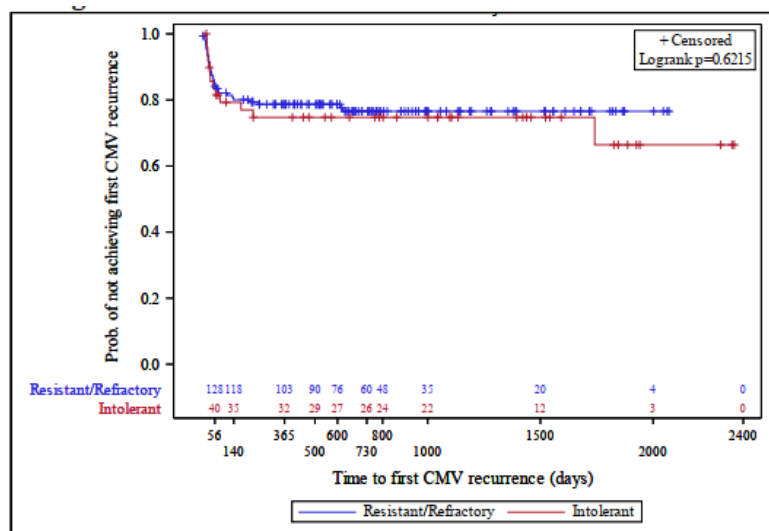
– Hospitalisation

Tableau 17. Probabilité d'hospitalisation par réponse et type de greffe par semaine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	GOS	GCSH
	N=211	N=141
Réponse (semaine 0 – 20)	0,153	0,217
Pas de réponse (semaine 0 – 20)	0,259	0,241

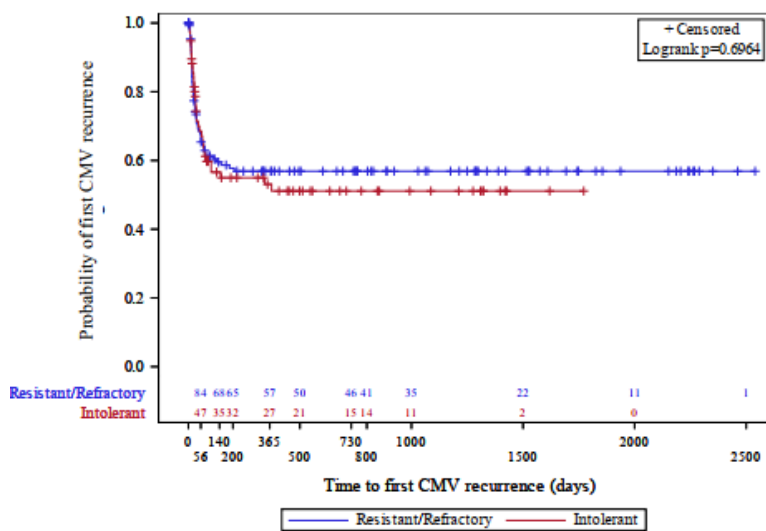
4.2.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Figure 3. Délai entre la fin de l'épisode index de CMV et la 1ère récurrence chez les patients avec GOS- Courbe de Kaplan-Meier - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023



OTUS GOS – Fin de l'épisode index de CMV défini comme la date à laquelle l'investigateur a déterminé que la clairance de la virémie était suffisamment soutenue pour arrêter les traitements anti-CMV OU au moins deux tests PCR CMV négatifs sur une période de 2 semaines ou toute autre considération similaire

Figure 4. Délai entre la fin de l'épisode index de CMV et la 1ère récurrence chez les patients avec GCSH - Courbe de Kaplan-Meier - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023



OTUS GCSH Fin de l'épisode index de CMV défini comme la date à laquelle l'investigateur a déterminé que la clairance de la virémie était suffisamment soutenue pour arrêter les traitements anti-CMV OU au moins deux tests PCR CMV négatifs sur une période de 2 semaines ou toute autre considération similaire

4.2.4. Estimation des probabilités de transitions

Sources de données

Tableau 18. Résultats sur le critère de jugement principal de proportion de patients obtenant une clairance de la virémie à CMV - Etude SOLSTICE (Population randomisée) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	Groupe Maribavir (n=235)	Groupe TPC (n=117)
Proportion de patients obtenant une clairance confirmée de la virémie à CMV à la fin de la semaine 8		
Proportion de patients obtenant une clairance confirmée de la virémie plasmatique à CMV à S8, n (%)	131 (55,7)	28 (23,9)
Différence non ajustée [IC95]	31,8 [21,81 ; 41,82]	
Différence ajustée¹ [IC95]	32,8 [22,80 ; 42,74]	
P ajusté	<0,001	
p (homogénéité entre les strates)	0,598	

¹ Ajustement aux facteurs de stratification selon le type de transplantation (greffe de cellules souches hématopoïétiques vs. greffe d'organe solide) et selon la réplication virale du CMV à l'inclusion (résultat quantitatif de PCR : basse vs. modérée vs. élevée).
CMV : cytomégalovirus, TPC : traitement laissé au choix de l'investigateur, IC : intervalle de confiance, S : semaine

Source : Table 22 du rapport de l'étude clinique

Tableau 19. Probabilités de transition de l'état iCMV-cs à l'état iCMV-ncs - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	Maribavir Moyenne	TPC Moyenne	Source
Semaine 0 à 8	55,74%	23,93%	SOLSTICE CSR – Tableau 22
Semaine 8 à 78	23,9 %	23,9%	
Semaine 78 et plus	NA	NA	

*La valeur moyenne de 23,9 % a été convertie en une probabilité de 4 semaines pour s'aligner sur les longueurs de cycle de 4 semaines dans le modèle en utilisant la formule suivante : $1 - \exp(-(\ln(1-0,239)/8)^4) = 0,13$.
NA : non applicable

Tableau 20. Probabilités sur 4 semaines de la 1^{ière} récurrence après une clairance du CMV (semaine 8) par temps depuis la clairance - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Semaines depuis la 1 ^{ière} clairance	Maribavir	TPC	Source
4	0,10**	0,14*	SOLSTICE CSR – Tableau 14.2.3.17
8	0,10**	0,14*	
12	0,10**	0,14*	
16	0,02	0,02	OTUS – Tableau 19 (GOS) et tableau 30 (GCSH)
20	0,02	0,02	
24 et plus	0,003	0,003	

*Taux de récurrence ajusté en fonction de la mortalité de 35,0 % de l'étude SOLSTICE converti en probabilité sur 4 semaines

**Taux de récurrence ajusté en fonction de la mortalité de 26,0 % de l'étude SOLSTICE converti en probabilité sur 4 semaines

Tableau 21. Probabilités sur 4 semaines des récurrences ultérieures après une 2^{ième} clairance du CMV par temps depuis la clairance - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Semaines depuis la 2 ^{ième} clairance	Maribavir	TPC	Source
4	0,10	0,12	OTUS – Tableau 140 (GOS) et tableau 244 (GCSH)
8	0,10	0,12	
12	0,04	0,04	
16	0,04	0,04	
20	0,04	0,04	
24 et plus	0,01	0,01	

Tableau 22. Taux de mortalité pour les semaines 0 à 8, quel que soit l'état considéré (iCMV-cs, iCMV-ncs) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	GOS Moyenne (ES)	GCSH Moyenne (ES)
Semaines 0 à 8	0,03 (0,01)	0,09 (0,02)

Tableau 23. Mortalité observée dans SOLSTICE entre la semaine 8 et la semaine 20 selon le statut de réponse à la semaine 8 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	Patients répondeurs à la semaine 8 (N=159)	Patients non-répondeurs à la semaine 8 (N=193)
n (%)	6 (3,8)	14 (7,3)

Tableau 24. Taux de mortalité pour 4 semaines pour les semaines 8 à 78 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	iCMV-cs (ES)	iCMV-ncs (ES)
Semaines 8 à 78	0,025 (0,01)	0,013 (0,01)

Données introduites dans le modèle

Tableau 25. Probabilités de transition semaines 0-8 (GOS) - bras Maribavir - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

De/à	iCMV-cs	iCMV-ncs	Décédé
iCMV-cs	0,41	0,6	0,03
iCMV-ncs	-	-	-
Décédé	—	—	1

Tableau 26. Probabilités de transition semaines 0-8 (GCSH) - bras Maribavir - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

De/à	iCMV-cs	iCMV-ncs	Décédé
iCMV-cs	0,35	0,56	0,09
iCMV-ncs	-	-	-
Décédé	—	—	1

Tableau 27. Probabilités de transition semaines 0-8 (GOS) - bras TPC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

De/à	iCMV-cs	iCMV-ncs	Décédé
iCMV-cs	0,73	0,24	0,03
iCMV-ncs	-	-	-
Décédé	—	—	1

Tableau 28. Probabilités de transition semaines 0-8 (GCSH) - bras TPC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

De/à	iCMV-cs	iCMV-ncs	Décédé
iCMV-cs	0,67	0,24	0,09
iCMV-ncs	-	-	-
Décédé	—	—	1

Pour les probabilités de transition de la 1^{ière} récurrence, les probabilités de clairance sont spécifiques au traitement et dépendent du temps. Les probabilités de récurrence sont les mêmes de la semaine 4 à la semaine 12 après la clairance, puis elles sont les mêmes lorsque le temps écoulé depuis la clairance est de 16 à 20 semaines, puis une probabilité de transition unique à partir de la semaine 24,

Tableau 29. Probabilités de transition de la 1^{ière} récurrence (temps depuis la clairance : 4 à 12 semaines) – Traitement le plus récent : Maribavir - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

De/à	iCMV-cs	iCMV-ncs	Décédé
iCMV-cs	0,64	0,33	0,03
iCMV-ncs	0,10	0,89	0,01
Décédé	—	—	1

Tableau 30. Probabilités de transition de la 1^{ière} récurrence (temps depuis la clairance : 16 à 24 semaines) - Traitement le plus récent : Maribavir - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

De/à	iCMV-cs	iCMV-ncs	Décédé
------	---------	----------	--------

iCMV-cs	0,64	0,33	0,03
iCMV-ncs (semaines 16-20)	0,02	0,89	0,01
iCMV-ncs (semaines 24 et plus)	0,003	0,99	0,01
Décédé	—	—	1

Tableau 31. Probabilités de transition de la 1^{ière} récurrence (temps depuis la clairance : 4 à 12 semaines) - Traitement le plus récent : TPC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

De/à	iCMV-cs	iCMV-ncs	Décédé
iCMV-cs	0,84	0,13	0,03
iCMV-ncs	0,14	0,85	0,01
Décédé	—	—	1

Tableau 32. Probabilités de transition de la 1^{ière} récurrence (temps depuis la clairance : 16 à 24 semaines) – Traitement le plus récent : TPC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

De/à	iCMV-cs	iCMV-ncs	Décédé
iCMV-cs	0,64	0,33	0,03
iCMV-ncs (semaines 16-20)	0,02	0,89	0,01
iCMV-ncs (semaines 24 et plus)	0,003	0,99	0,01
Décédé	—	—	1

Concernant les probabilités de transition pour la 2^e récurrence, elles dépendent des antécédents de traitement du patient, en supposant que le retraitement avec TPC a la même efficacité que le traitement initial. Cette hypothèse est testée dans l'analyse de sensibilité. Par conséquent, les probabilités de clairance du bras TPC sont appliquées à la fois aux patients sous maribavir et aux patients sous TPC pour les patients ayant une deuxième récurrence. Les probabilités de récurrence dépendent également du temps depuis la clairance.

Tableau 33. Probabilités de transition de la 2^{ième} récurrence (temps depuis la clairance : 4 à 12 semaines) - Traitement le plus récent : TPC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

De/à	iCMV-cs	iCMV-ncs	Décédé
iCMV-cs	0,84	0,13	0,03
iCMV-ncs	0,10	0,89	0,01
Décédé	—	—	1

Tableau 34. Probabilités de transition de la 2^{ième} récurrence (temps depuis la clairance : 16 à 24 semaines) - Traitement le plus récent : TPC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

De/à	iCMV-cs	iCMV-ncs	Décédé
iCMV-cs	0,84	0,13	0,03
iCMV-ncs (semaines 16-20)	0,04	0,95	0,01
iCMV-ncs (semaines 24 et plus)	0,01	0,98	0,01
Décédé	—	—	1

4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.3.1.1. Sources de données

Tableau 35. Facteurs associés aux utilités, identifiés par des modèles à mesures répétées sur les données EQ-5D-5L de SOLSTICE pondérées par la matrice française - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Modèle	Variables (effets fixes)	Coefficient	p-value	AIC
M0	Constante	0,874	< 0,001	-1 329,367
M1	Constante	0,884	<0,001	-1 330,24
	Traitement	-0,033	0,0903	
M2	Constante	0,908	<0,001	-1 341,931
	Statut de réponse	-0,067	<0,001	
M3	Constante	0,900	<0,001	-1 341,921
	Type de transplantation	-0,069	<0,001	
M4	Constante	0,878	<0,001	-1 348,486
	Occurrence EI	-0,090	<0,001	
M5	Constante	0,937	<0,001	-1 353,799
	Statut de réponse	-0,071	0,001	
	Type de transplantation	-0,074	0,0031	
	Statut de réponse x type de transplantation	0,008	0,8256	

Tableau 36. Valeurs des utilités incluses dans le modèle, déterminées par des modèles à mesures répétées sur les données EQ-5D-5L de SOLSTICE pondérées par la matrice française - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	Analyse de référence Modèle avec IM par mécanisme MAR et réponse évaluée à la semaine 8	Analyse de sensibilité 1 Modèle sans IM et réponse évaluée à la semaine 8	Analyse de sensibilité 2 Modèle sans IM et réponse évaluée entre l'inclusion et la semaine 20
Constante	0,933	0,937	0,913
Statut de réponse	-0,071	-0,071	-0,046
Type de transplantation	-0,064	-0,074	-0,076
Statut de réponse x type de transplantation	0,023	0,008	0,017

Tableau 37. Valeurs d'utilité incluses dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	Analyse de référence Modèle avec IM par mécanisme MAR et réponse évaluée à la semaine 8	Analyse de sensibilité 1 Modèle sans IM et réponse évaluée à la semaine 8	Analyse de sensibilité 2 Modèle sans IM et réponse évaluée entre l'inclusion et la semaine 20	Analyse de sensibilité 3 Utilisation des données d'utilité descriptives
iCMV-ncs (GOS)	0,9330	0,9370	0,9130	0,936

iCMV-cs (GOS)	0,8620	0,8660	0,8670	0,878
iCMV-ncs (GCSH)	0,8690	0,8630	0,8370	0,882
iCMV-cs (GCSH)	0,8210	0,8000	0,8080	0,813

Tableau 38. Désutilités liées aux événements indésirables - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Evènement indésirable	Valeur de désutilité	Référence
Anémie	0,250	Ossa et al. 2007
Augmentation du niveau d'immunosuppresseur	0,000	Hypothèse : EI asymptomatique
Délire	0,086	Hypothèse : moyenne
Diminution du nombre de globules blancs	0,000	Hypothèse : EI asymptomatique
Encéphalite virale	0,086	Hypothèse : moyenne
État physique général anormal	0,044	Hypothèse : fatigue
Fatigue	0,044	Nafees et al. 2017
Gastro-entérite	0,026	Hypothèse : nausée/vomissement
Insuffisance hépatique	0,101	Hypothèse : insuffisance rénale aigue
Insuffisance rénale	0,101	Sullivan et al. 2011
Insuffisance rénale aigue	0,101	Sullivan et al. 2011
Interaction médicamenteuse	0,000	Hypothèse : EI asymptomatique
Leucopénie	0,090	Bullement et al. 2019
Nausée	0,026	Nafees et al. 2017
Néphropathie toxique	0,101	Hypothèse : insuffisance rénale aigue
Neutropénie	0,047	Nafees et al. 2017
Neutropénie fébrile	0,059	Nafees et al. 2017
Protéinurie	0,086	Hypothèse : moyenne
Pyrexie	0,110	Beusterien et al. 2010
Syndrome du CMV	0,086	Hypothèse : moyenne
Thrombocytopénie	0,108	Tolley et al. 2013
Virémie du CMV	0,086	Hypothèse : moyenne
Vomissement	0,026	Nafees et al. 2017

Tableau 39. Durées de résolution des EI modélisés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Evènement indésirable	Durée de résolution (jours)	Référence
Anémie	36,80	SOLSTICE
Augmentation du niveau d'immunosuppresseur	2,00	
Délire	8,00	

Diminution du nombre de globules blancs	45,00
Encéphalite virale	32,60
État physique général anormal	0,00
Fatigue	33,00
Gastro-entérite	12,00
Insuffisance hépatique	47,00
Insuffisance rénale	47,00
Insuffisance rénale aiguë	27,50
Interaction médicamenteuse	12,00
Leucopénie	32,60
Nausée	4,00
Néphropathie toxique	47,00
Neutropénie	13,59
Neutropénie fébrile	8,80
Protéinurie	47,00
Pyrexie	8,00
Syndrome du CMV	15,50
Thrombocytopénie	54,50
Virémie du CMV	27,10
Vomissement	5,00

Tableau 40. Désutilités liées aux complications - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Evènement indésirable	Valeur de désutilité	Référence	Description synthétique
Greffe d'organe solide			
Rejet de greffe du cœur	-0,03	Davis et al. 2006	Etude coût-efficacité de la rosuvastatine, de l'atorvastatine, de la simvastatine, de la pravastatine et de la fluvastatine pour la prévention primaire des coronaropathies au Royaume-Uni.
Transplantation du cœur	-0,03	Saeed et al. 2008	Etude présentant des analyses descriptives de la qualité de vie chez des patients anglais après une transplantation cardiaque (questionnaire EQ-5D)
Rejet de greffe du rein / Transplantation du rein	-0,06	Li et al. 2017	Etude observationnelle prospective évaluant la qualité de vie de patients anglais transplantés et dans l'attente d'une transplantation (EQ-5D)
Rejet de greffe du poumon / Transplantation du poumon	-0,30	Anyanwu et al. 2001	Etude transversale réalisée chez 87 patients en attente d'une transplantation pulmonaire et chez 255 greffés fréquentant des cliniques de suivi dans quatre unités de transplantation (questionnaire EuroQol)

Rejet de greffe du foie / Transplantation du foie	-0,05	TA348	Etude de l'efficience de évérolimus dans la prévention des rejets de greffe du foie
Autres transplantation	-0,11	Moyenne des autres désutilités	

4.4. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 41. Ressources consommées et coûts unitaires - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Ressource	Coût par cycle	Sources
Coût d'acquisition maribavir pour 4 semaines de traitement	██████ €	Volume : RCP Valorisation : hypothèse Takeda, Ameli
Coût d'acquisition des comparateurs		
Valganciclovir	1 104 €	Volume : RCP, avis experts Valorisation : BdM_IT, Ameli
Ganciclovir	926 €	Volume : SFGM-TC Valorisation : BdM_IT, Ameli
Foscarnet	Compris dans le tarif GHS	
Cidofovir		
Coût d'administration des traitements		
Traitements oraux	Aucun	
Ganciclovir	4 164 €	Volume : SFGM-TC Valorisation : Ameli, IRDES (23), LPPR
Foscarnet	14 108 €	Volume : SFGM-TC
Cidofovir	2 045 €	Valorisation : ENCC
Coûts de suivi		
Sous Valganciclovir (GOS poumon)	236, €	Volume : avis d'experts Valorisation : Open-DAMIR, TNB, Ameli
Sous Ganciclovir (GOS poumon)	308 €	
Sous Foscarnet (GOS poumon)	398 €	
Sous Cidofovir (GOS poumon)	315 €	
GOS (sans traitement)	159 €	
Sous Maribavir (GOS cœur)	214 €	
Sous Valganciclovir (GOS cœur)	262 €	
Sous Ganciclovir (GOS cœur)	333 €	
Sous Foscarnet (GOS cœur)	424 €	
Sous Cidofovir (GOS cœur)	341 €	
GSCH (sans traitement)	50 €	
Sous Maribavir (GSCH)	105 €	

Sous Valganciclovir (GSCH)	1523 €	
Sous Ganciclovir (GSCH)	224 €	
Sous Foscarnet (GSCH)	315 €	
Sous Cidofovir (GSCH)	232 €	
Coûts liés aux EI (appliqués seulement au premier cycle)		
Bras maribavir	158 €	Fréquence : SOLSTICE
Bras GVCF	934 €	Valorisation : ENCC
Coûts liés aux états de santé		
iCMV-ncs	Non pris en compte	
iCMV-cs	3 988 €	Fréquence : SOLSTICE Valorisation : ENCC
Coût lié à la fin de vie	4 556 €	ENCC
Coût des transports	122 €	Rapport de la Cour des comptes 2019 (24)

4.5. Validation

Validation croisée

Tableau 42. Validation croisée de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	NICE	CADTH	INESSS
Horizon temporel	Vie entière (47 ans)	Vie entière (47 ans)	Vie entière (47 ans) Réduit à 1 an par l'agence HTA
Structure et choix de modélisation	Les modèles présentés auprès des agences HTA présentaient des structures identiques à celle du modèle français. Un premier sous-modèle prenant en compte les états iCMV-cs, iCMV-ncs et décès était suivi d'un second sous-modèle avec deux états de santé (vivant et décès). Les modèles soumis et évalués au Canada considéraient une coupure entre les deux modèles à la semaine 52. En effet, les données des études OTUS n'étaient alors pas disponibles.		
Résultats RDCR	15 337 £ / QALY	Dominance de maribavir par rapport à TPC	Non publié

4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.6.1.1. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 43. Résultats en termes de complications de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	Maribavir	TPC	Différence
Rejet de greffe (cœur)	4,32%	4,83%	-0,51%

Rejet de greffe (rein)	19,92%	22,27%	-2,35%
Rejet de greffe (poumon)	11,65%	13,03%	-1,38%
Rejet de greffe (foie)	1,32%	1,47%	-0,16%
Rejet de greffe (autres)	2,44%	2,73%	-0,29%
Total pondéré par la distribution du type d'organe	22,30%	24,94%	-2,64%

4.6.2. Exploration de l'incertitude

4.6.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants

Tableau 44. Analyses de sensibilité sur les choix structurants - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Justification
Choix structurants			
Horizon temporel	10 ans	78 semaines	Tester l'impact de la partie 2 du modèle
		5 ans	Tester l'impact d'une censure des effets des traitements
		20 ans	
Taux d'actualisation	2,5% par an	0% par an	Guide méthodologique HAS
		4,5% par an	
Comparateurs	TPC basé sur la distribution de SOLSTICE	TPC basé sur la distribution de l'étude de marché FR	Tester l'impact de la distribution des comparateurs
		100% Ganciclovir	
		100% Valganciclovir	
		100% Foscarnet	
		100% Cidofovir	

Tableau 45. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RDCR	Δ RDCR (par rapport à l'analyse de référence)
Horizon temporel	10 ans	78 semaines	375 178 €	+176,7%
		5 ans	209 989 €	+54,9%
		20 ans	94 378 €	-30,4%
Taux d'actualisation des coûts et des QALY)	2,5% / an	0% / an	122 652 €	-9,5%
		4,5% / an	145 879 €	+7,6%

Comparateurs	TPC basé sur la distribution de SOLSTICE	TPC basé sur la distribution* de l'étude de marché FR	118 396 €	-12,7%
		100% Ganciclovir	155 480 €	+14,7%
		100% Valganciclovir	204 971 €	+51,2%
		100% Foscarnet	74 826 €	-44,8%
		100% Cidofovir	202 008 €	+49,0%

4.6.2.2. Exploration de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Tableau 46. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Choix de modélisation			
Caractéristiques de la population	Population ITT – SOLSTICE	Population française – SOLSTICE	Tester l'impact de données françaises
	Délai médian entre la greffe et l'initiation au traitement	Délai moyen entre la greffe et l'initiation au traitement	Suite à l'échange technique, tester l'impact du choix du paramètre statistique de cette variable
	Répartition GOS / GCSH – SOLSTICE	Répartition – population française SOLSTICE	Tester l'impact du type de greffe
		100% GOS	
		100% GCSH	
Efficacité	Clairance de la virémie (critère principal de l'essai SOLSTICE)	Inclusion des patients avec réponse au moment de sortie de l'étude (si avant 8 semaines)	Tester l'impact des critères d'efficacité
Récidives	Taux de récurrence (spécifique selon le traitement) jusqu'à 12 semaines après la clairance issus de SOLSTICE puis taux de récurrence non dépendant du traitement issus d'OTUS	Taux de récurrence (pooled) jusqu'à 12 semaines après la clairance issus de SOLSTICE puis taux de récurrence non dépendant du traitement issus d'OTUS	Tester l'impact de l'hypothèse de dépendance de la récurrence au traitement
	Récurrence selon le traitement et dépendante de la durée depuis la clairance	Récurrence constante au cours du temps (utilisation des données de SOLSTICE, dépendante du traitement jusqu'à 78 semaines)	Tester l'hypothèse d'une probabilité de récurrence décroissante au cours du temps
	Récurrences modélisées au regard de l'histoire naturelle de la maladie	Absence de récurrences	Tester l'impact de la modélisation des récurrences

Mortalité	Mortalité entre la semaine 8 et la semaine 78 dépendante de la réponse au traitement (virémie) et issue de SOLSTICE	Mortalité non dépendante de la réponse	Tester l'impact de la dépendance de la mortalité à la réponse au traitement
		Mortalité dépendante de la réponse et issue de la littérature	Tester l'impact de la source de données de mortalité sur les résultats
	Extrapolations fondées sur critères statistiques et validation externe	2èmes meilleurs choix pour l'ensemble des courbes	Tester l'impact de la mortalité sur les résultats
Coûts	Durées moyennes de traitement issues de SOLSTICE	8 semaines de traitement pour tous les traitements (protocole SOLSTICE)	Tester l'impact des durées de traitement sur les résultats
		8 semaines de traitement pour maribavir	
	Administration fondée sur le parcours le plus pertinent par rapport aux posologies et aux surveillance (avis d'experts)	Ganciclovir et foscarnet IV administrés selon le schéma HAD (3/4) + MCO (1/4) pour surveillance rapprochée	Tester l'impact du mode d'administration sur les résultats
	Coûts de suivi selon avis d'experts	Non prise en compte des coûts de suivi	
	Hospitalisations liées aux CMV : - Fréquences issues de SOLSTICE - Coûts unitaires GHM 18M03	Fréquences d'hospitalisations appliquées à l'ensemble des patients	Tester l'impact de la fréquence des hospitalisations sur les résultats
		Coût unitaire GHM sévérité 1	Tester l'impact des coûts des hospitalisations sur les résultats
		Coût unitaire GHM sévérité 4	
		Non prises en compte	
Utilité	Modèle MMMR avec imputation (réponse à 8 semaines, et type de greffe)	Modèle MMMR sans imputation (réponse à 8 semaines, et type de greffe)	Tester l'impact d'autres modèles d'utilité sur les résultats
		Modèle MMMR sans imputation (réponse entre 0 et 20 semaines, et type de greffe)	
		Utilités moyennes (analyses descriptives)	
EI	Sélection des EI : EI 3-4 liés aux traitements les + fréquents Incidence : prise en compte de la récurrence et données liées aux traitements	Sélection des EI : EI 3-4 liés aux traitements les + fréquents Incidence : prise en compte de la récurrence et données toutes causes	Tester l'impact de la récurrence sur les résultats
		Non prise en compte de la tolérance (coûts et désutilités)	Tester l'impact des EI sur les résultats
Désutilités liées aux EI	Issues de la littérature	Issue d'un MMMR sur les données de SOLSTICE	Tester l'impact des désutilités liées aux EI sur les résultats
	Risque : Hakimi et al.	Non prise en compte	

Complications (rejet – retransplantation)	Coûts : ENCC (répartition par type d'organe SOLSTICE)	Risque similaire quel que soit le statut CMV	Tester l'impact du coût des complications sur les résultats
	Désutilité : proxy de la littérature	Non prise en compte des coûts	
Prix de maribavir	██████ € pour 4 semaines	-10%	Guide méthodologique de la HAS

Tableau 47. Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux choix de modélisation (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	RDCR	Δ RDCR (par rapport à l'AR)
Caractéristiques de la population	Population ITT - SOLSTICE	Population française – SOLSTICE	135 780 €	+0,2%
	Délai médian entre greffe et initiation du traitement (258,0 / 73,0)	Délai moyen entre greffe et initiation du traitement (406,1 / 136,9)	135 518	<0,1%
	Répartition GOS / GCSH – SOLSTICE	Répartition GOS / GCSH – SOLSTICE patients français	143 016 €	+5,5%
		100% GOS	109 988 €	-18,9%
		100% GCSH	209 081 €	+54,2%
Structure du modèle	Passage du modèle 1 au modèle 2 à la semaine 78	20 semaines	378 366 €	+179,1%
		52 semaines	165 424 €	+22,0%
		2 ans	126 054 €	-7,0%
Clairance	Clairance de la virémie (critère principal de l'essai SOLTICE)	Inclusion des patients avec réponse au moment de sortie de l'étude (si avant 8 semaines)	212 538 €	+56,8%
Récidive	Taux de récurrence (spécifique selon le traitement) - SOLSTICE	Taux de récurrence (pooled) – SOLSTICE	152 191 €	+12,3%
	Récurrence selon le traitement et dépendante de la durée depuis la clairance Récurrences modélisées au regard de l'histoire naturelle de la maladie	Récurrence constante au cours du temps (utilisation des données de SOLSTICE, dépendante du traitement jusqu'à 78 semaines)	158 770 €	+17,1%
		Absence de récurrences	127 222 €	-6,2%
Mortalité	Mortalité dépendante de la réponse entre la semaine 8 et 78	Mortalité non dépendante de la réponse entre la semaine 8 et la semaine 78	361 568 €	+166,9%
	Mortalité dépendante de la réponse entre la semaine 8 et 78 issue de SOLSTICE	Mortalité dépendante de la réponse entre la semaine 8 et 78 issue de la littérature	169 854 €	+25,3%

	Extrapolations fondées sur critères statistiques et validation externe	2èmes meilleurs choix pour l'ensemble des courbes	148 942 €	+9,9%
Coûts	Durées moyennes de traitement issues de SOLSTICE	8 semaines de traitement pour tous les traitements (protocole SOLSTICE)	95 150 €	-29,8%
		8 semaines de traitement pour maribavir	151 464 €	+11,7%
	Administration fondée sur le parcours le plus pertinent par rapport aux posologies et aux surveillance (avis d'experts)	Ganciclovir et foscarnet administrée en MCO/HAD	104 689 €	-22,8%
	Coûts de suivi selon avis d'experts	Non prise en compte des coûts de suivi	135 914 €	+0,3%
	Hospitalisations liées aux CMV : - Fréquences issues de SOLSTICE - Coûts unitaires GHM 18M03	Fréquences d'hospitalisations appliquées à l'ensemble des patients	149 411 €	+10,2%
		Coût unitaire GHM sévérité 1	143 223 €	+5,7%
		Coût unitaire GHM sévérité 4	124 909 €	-7,9%
		Non prises en compte	147 681 €	+8,9%
Utilités	Modèle MMMR avec imputation (réponse à 8 semaines, et type de greffe)	Modèle MMMR sans imputation (réponse à 8 semaines, et type de greffe)	135 002 €	-0,4%
		Modèle MMMR sans imputation (réponse entre 0 et 20 semaines, et type de greffe)	140 162 €	+3,4%
		Utilités moyennes (analyses descriptives)	134 876 €	-0,5%
EI	Sélection des EI : EI 3-4 liés aux traitements les + fréquents Incidence : prise en compte de la récurrence et données liées aux traitements	Sélection des EI : EI 3-4 liés aux traitements les + fréquents Incidence : prise en compte de la récurrence et données toutes causes	129 632 €	-4,4%
		Non prise en compte de la tolérance (coûts et désutilités)	180 946 €	+33,5%
Désutilités liées aux EI	Issues de la littérature	Issue d'un MMMR sur les données de SOLSTICE	133 564 €	-1,5%
Complications (rejet – retransplantation)	Risque : Hakimi et al. Coûts : ENCC (répartition par type d'organe SOLSTICE) Désutilité : proxy de la littérature	Non prise en compte	152 343 €	+12,4%
		Risque similaire quel que soit le statut CMV	144 082 €	+6,3%
		Non prise en compte des coûts	136 914 €	+1,0%
		Non prise en compte des désutilités	150 844 €	+11,3%

4.6.2.3. Exploration de l'incertitude liée aux paramètres

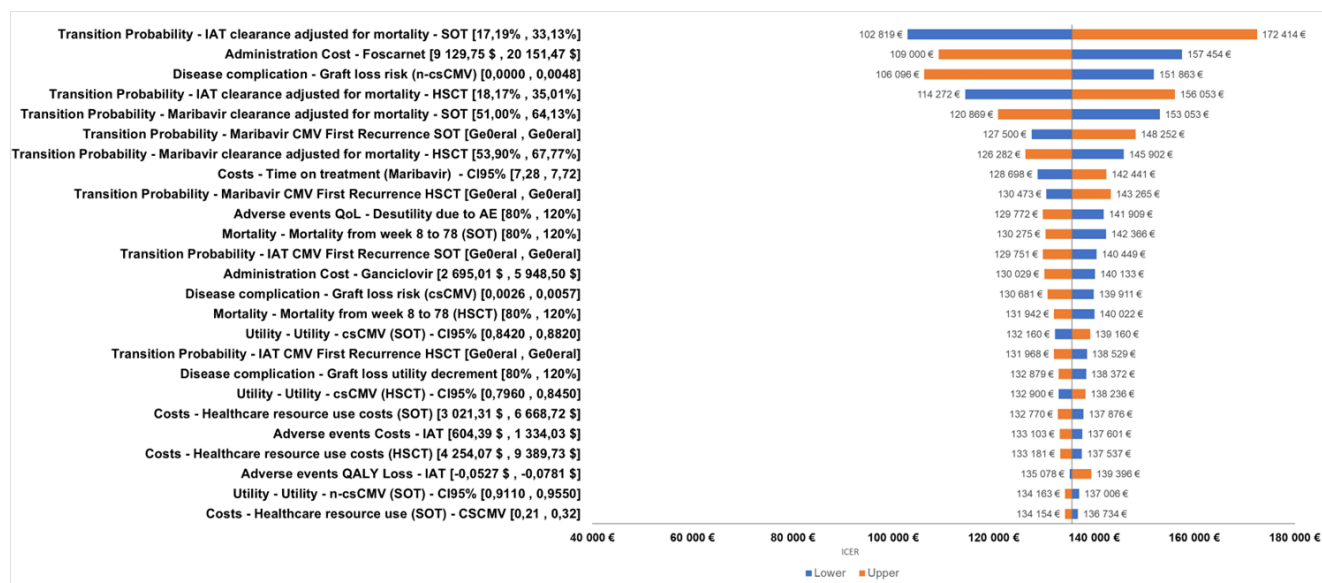
Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres

Tableau 48. Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Variable	Valeur dans l'AR	Borne basse	Borne haute	Source/ justification des valeurs testées en analyse de sensibilité
Clairance ajustée pour la mortalité – Maribavir - GOS	57,6%	51,00%	64,13%	IC95% - SOLSTICE
Clairance ajustée pour la mortalité – Maribavir - GCSH	60,9%	53,90%	67,77%	IC95% - SOLSTICE
Clairance ajustée pour la mortalité - TPC - GOS	24,7%	17,19%	33,13%	IC95% - SOLSTICE
Clairance ajustée pour la mortalité - TPC - GCSH	26,1%	18,17%	35,01%	IC95% - SOLSTICE
Probabilité de récurrence - Maribavir - GOS	Multiple	-	-	IC95% - SOLSTICE
Probabilité de récurrence - Maribavir - GCSH	Multiple	-	-	IC95% - SOLSTICE
Probabilité de récurrence - TPC - GOS	Multiple	-	-	IC95% - SOLSTICE
Probabilité de récurrence - TPC - GCSH	Multiple	-	-	IC95% - SOLSTICE
Age des patients	53	51,62	54,38	IC95% - SOLSTICE
Proportion d'hommes	60,5%	55,35%	65,56%	IC95% - SOLSTICE
Poids	75	72,89	76,71	IC95% - SOLSTICE
Délai depuis la greffe – GOS	258	190	326	IC95% - SOLSTICE
Délai depuis la greffe – GCSH	73	49	97	IC95% - SOLSTICE
Probabilité de mortalité – GOS	Multiple	-	-	+/- 20 %
Probabilité de mortalité – GCSH	Multiple	-	-	+/- 20 %
Coût d'administration – Ganciclovir	4 164,44	2 695,01	5 948,50	+/- 20%
Coût d'administration – Foscarnet	14 107,68	9 129,75	20 151,57	+/- 20%
Coût d'administration – Cidofovir	2 045,20	1 323,55	2 921,37	+/- 20%
Probabilité d'hospitalisation – GOS	0,26	0,21	0,32	IC95% - SOLSTICE
Probabilité d'hospitalisation – GCSH	0,24	0,20	0,29	IC95% - SOLSTICE
Coût d'hospitalisation liée au CMV – GOS	4 668,65	3 021,31	6 668,72	+/- 20%
Coût d'hospitalisation liée au CMV – GCSH	6 573,58	4 254,07	9 389,73	+/- 20%

Coût de fin de vie	4 555,75	2 948,24	6 507,45	+/- 20%
Durée de traitement – Maribavir	7,5	7,28	7,72	IC95% - SOLSTICE
Durée de traitement – Ganciclovir	5,60	4,54	6,66	IC95% - SOLSTICE
Durée de traitement – Valganciclovir	5,64	5,15	6,14	IC95% - SOLSTICE
Durée de traitement – Foscarnet	4,63	3,97	5,28	IC95% - SOLSTICE
Durée de traitement – Cidofovir	3,76	0,75	6,76	IC95% - SOLSTICE
Coûts liés aux EI – Maribavir	158	102,13	225,41	+/- 20%
Coûts liés aux EI – TPC	934	604,39	1 334,03	+/- 20%
Pertes de QALY liées aux EI – Maribavir	-0,0094	-0,0076	-0,0113	+/- 20%
Pertes de QALY liées aux EI – TPC	-0,0590	-0,0479	-0,0710	+/- 20%
Risque de rejet – csCMV	0,0040	0,0026	0,0057	IC95% - Hakimi et al.
Risque de rejet – ncsCMV	0,0013	0,0000	0,0048	IC95% - Hakimi et al.
Coût d'un rejet	Multiple	-	-	+/- 20%
Décrément d'utilité lié au rejet	Multiple	-	-	+/- 20%
Utilité– ncsCMV - GOS	0,9330	0,9110	0,9550	IC95% - SOLSTICE
Utilité – csCMV - GOS	0,8620	0,8420	0,8820	IC95% - SOLSTICE
Utilité – ncsCMV - GCSH	0,8690	0,8430	0,8950	IC95% - SOLSTICE
Utilité – csCMV - GCSH	0,8210	0,7960	0,8450	IC95% - SOLSTICE
Utilité à la 20ème semaine – GOS	0,9330	0,7960	0,8450	IC95% - SOLSTICE
Utilité à la 20ème semaine – GSCH	0,8690	0,7960	0,8450	IC95% - SOLSTICE

Figure 5. Diagramme en tornade des analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023



Analyse probabiliste

Tableau 49. Paramètres de l'analyse de sensibilité probabiliste - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

Paramètre	Distribu- tion	Mean	α	β	SE
Age	Normal	53,0	-	-	0,70
Poids	Normal	74,80	-	-	0,97
Genre (% homme)	Béta	0,61	212,39	138,61	2,61
Délai depuis la greffe – GOS	Normal	258,00	-	-	34,45
Délai depuis la greffe – GCSH	Normal	73,00	-	-	12,21
Durée de traitement - Maribavir	Normal	5,14	-	-	0,24
Durée de traitement - TPC	Normal	5,60	-	-	0,54
Durée de traitement - Ganciclovir	Normal	5,64	-	-	0,25
Durée de traitement - Valganciclovir	Normal	4,63	-	-	0,33
Durée de traitement - Foscarnet	Normal	3,76	-	-	1,53
Durée de traitement -Cidofovir	Normal	5,14	-	-	0,24
Arrêt de traitement - Maribavir	Normal	7,50	-657,50	569,83	0,75
Arrêt de traitement - TPC	Normal	5,14	-419,43	337,87	0,51
Arrêt de traitement - Ganciclovir	Normal	5,60	-465,60	382,46	0,56
Arrêt de traitement - Valganciclovir	Normal	5,64	-469,93	386,65	0,56
Arrêt de traitement - Foscarnet	Normal	4,63	-367,49	288,09	0,46
Arrêt de traitement -Cidofovir	Normal	3,76	-279,47	205,09	0,38
Clairance à 8 semaines sous Maribavir – GOS	Béta	0,56	130,34	103,66	0,03
Clairance à 8 semaines sous Maribavir – GSCH	Béta	0,56	130,34	103,66	0,03

Paramètre	Distribu- tion	Mean	α	β	SE
Clairance à 8 semaines sous TPC – GOS	Béta	0,24	27,72	88,28	0,04
Clairance à 8 semaines sous TPC – GOS	Béta	0,24	27,72	88,28	0,04
Probabilité d'une première récurrence 4 à 12 semaines – Maribavir	Béta	0,0995	89,95	813,84	0,02667
Probabilité d'une première récurrence 16 à 20 semaines – Maribavir	Béta	0,0212	95,07	1852,78	0,00212
Probabilité d'une première récurrence 24 semaines et plus – Maribavir	Béta	0,0031	99,81	51731,42	0,00031
Probabilité d'une première récurrence 4 à 12 semaines – TPC	Béta	0,1429	85,57	513,19	0,06735
Probabilité d'une première récurrence 16 à 20 semaines – Maribavir – TPC	Béta	0,0212	95,07	1852,78	0,00212
Probabilité d'une première récurrence 24 semaines et plus – Maribavir – TPC	Béta	0,0031	99,81	51731,42	0,00031
Deuxième récurrence 4 à 8 semaines	Béta	0,1035	89,55	775,73	0,0103
Deuxième récurrence 12 à 20 semaines	Béta	0,0413	95,83	2224,16	0,0041
Deuxième récurrence 24 semaines et plus	Béta	0,0066	99,34	15013,76	0,0007
Pourcentage de TPC – Ganciclovir	Dirichlet	0,25	53,84	64,30	0,03
Pourcentage de TPC – Valganciclovir	Dirichlet	0,26	54,90	51,60	0,03
Pourcentage de TPC – Foscarnet	Dirichlet	0,44	92,04	78,21	0,04
Pourcentage de TPC - Cidofovir	Dirichlet	0,05	11,22	14,11	0,01
Coût d'administration - Ganciclovir	Gamma	4 164	25,00	166,58	833
Coût d'administration - Foscarnet	Gamma	14 108	25,00	564,31	2 822
Coût d'administration - Cidofovir	Gamma	2 045	25,00	81,81	409
Suivi GOS (sans traitement)	Gamma	142	100,00	1,42	14
Suivi sous Maribavir (GOS rein)	Gamma	197	100,00	1,97	20
Suivi sous Valganciclovir (GOS rein)	Gamma	244	100,00	2,44	24
Suivi sous Ganciclovir (GOS rein)	Gamma	316	100,00	3,16	32
Suivi sous Foscarnet (GOS rein)	Gamma	406	100,00	4,06	41
Suivi sous Cidofovir (GOS rein)	Gamma	323	100,00	3,23	32
Suivi GOS (sans traitement)	Gamma	134	100,00	1,34	13
Suivi sous Maribavir (GOS poumon)	Gamma	189	100,00	1,89	19
Suivi sous Valganciclovir (GOS poumon)	Gamma	236	100,00	2,36	24
Suivi sous Ganciclovir (GOS poumon)	Gamma	308	100,00	3,08	31
Suivi sous Foscarnet (GOS poumon)	Gamma	398	100,00	3,98	40
Suivi sous Cidofovir (GOS poumon)	Gamma	315	100,00	3,15	32
Suivi GOS (sans traitement)	Gamma	159	100,00	1,59	16

Paramètre	Distribu- tion	Mean	α	β	SE
Suivi sous Maribavir (GOS cœur)	Gamma	214	100,00	2,14	21
Suivi sous Valganciclovir (GOS cœur)	Gamma	262	100,00	2,62	26
Suivi sous Ganciclovir (GOS cœur)	Gamma	333	100,00	3,33	33
Suivi sous Foscarnet (GOS cœur)	Gamma	424	100,00	4,24	42
Suivi sous Cidofovir (GOS cœur)	Gamma	341	100,00	3,41	34
Suivi GSCH (sans traitement)	Gamma	50	100,00	0,50	5
Suivi sous Maribavir (GSCH)	Gamma	105	100,00	1,05	11
Suivi sous Valganciclovir (GSCH)	Gamma	153	100,00	1,53	15
Suivi sous Ganciclovir (GSCH)	Gamma	224	100,00	2,24	22
Suivi sous Foscarnet (GSCH)	Gamma	315	100,00	3,15	31
Suivi sous Cidofovir (GSCH)	Gamma	232	100,00	2,32	23
Probabilité d'hospitalisation – GOS	Log-nor- mal	0,2592	-	-	0,0260
Probabilité d'hospitalisation – GCSH	Log-nor- mal	0,2419	-	-	0,02
Coût d'hospitalisation liée au CMV – GOS	Gamma	4 668,65	25,00	186,75	1 179
Coût d'hospitalisation liée au CMV – GCSH	Gamma	6 573,58	25,00	262,94	2 035
Coûts de fin de vie	Gamma	4 556	25,00	182,23	911
Répartition du type de greffe- cœur	Dirichlet	0,11	23,20	22,63	0,02
Répartition du type de greffe - rein	Dirichlet	0,50	106,20	94,24	0,03
Répartition du type de greffe - poumon	Dirichlet	0,29	62,20	60,05	0,03
Répartition du type de greffe - foie	Dirichlet	0,03	7,20	3,98	0,01
Répartition du type de greffe - autre	Dirichlet	0,06	13,20	6,88	0,02
Risque de rejet de greffe pour les patients avec iCMV-ncs	Béta	0,0013077	1,00	761,70	0,00131
Risque de rejet de greffe pour les patients CMV par rapport à ceux sans CMV	Normal	3,04	-206,55	138,49	0,30
Coûts des retransplantations - cœur	Gamma	82 722,9	25,00	3308,92	16 545
Coûts des retransplantations - rein	Gamma	125 963	25,00	5038,51	25 193
Coûts des retransplantations - poumon	Gamma	73 971	25,00	2958,83	14 794
Coûts des retransplantations - foie	Gamma	51 780	25,00	2071,18	10 356
Coûts des retransplantations - autres	Gamma	42 484	25,00	1699,37	8 497
Désutilité liée à la retransplantation - cœur	Beta	0,03	24,30	875,63	0,01
Désutilité liée à la retransplantation - rein	Beta	0,06	23,52	389,08	0,01
Désutilité liée à la retransplantation - poumon	Beta	0,30	17,20	40,13	0,06
Désutilité liée à la retransplantation - foie	Beta	0,30	629,70	1469,30	0,01

Paramètre	Distribu- tion	Mean	α	β	SE
Désutilité liée à la retransplantation - autres	Beta	0,11	22,18	182,24	0,02
Utilité - CMV-ncs (GOS)	Beta	0,9330	462,90	33,24	0,0112
Utilité - CMV-cs (GOS)	Beta	0,8620	984,76	157,65	0,0102
Utilité - CMV-ncs (GCSH)	Beta	0,8690	562,16	84,74	0,0133
Utilité - CMV-cs (GCSH)	Beta	0,8210	772,15	168,35	0,0125
Utilité à la 20ème semaine – GOS	Beta	0,9330	461,9688437	33,17	0,01
Utilité à la 20ème semaine – GCSH	Beta	0,8690	561,2915102	84,61	0,01
Coûts liés aux EI – Maribavir	Gamma	158	25,00	6,31	32
Coûts liés aux EI – TPC	Gamma	934	25,00	37,36	187
Perte de QALY liée aux EI – Maribavir	Beta	0,0094	99,05	10478,03	0,0009
Perte de QALY liée aux EI – TPC	Beta	0,0590	94,04	1500,89	0,0059

Tableau 50 ; Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023

	Coûts totaux	QALY to- tal	Δ coûts (€)	Δ QALY	RDCR (€/QALY)
Résultats déterministes					
TPC	53 096,06	4,7400	-	-	-
Maribavir	79 927,18	4,9379	26 831,12	0,1979	135 570
Résultats probabilistes (analyses multivariées)					
TPC	52 769,53	4,7650	-	-	-
Maribavir	79 931,90	4,9573	27 162,37	0,1923	141 217

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	60
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	61

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 09/12/2022) ;
- Rapport technique « LIVTENCITY® (maribavir) Traitement des adultes atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalovirus (CMV) post-greffe, réfractaires (avec ou sans résistance identifiée) à un ou plusieurs traitements antérieurs, dont le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet » (version 09/12/2022) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version 09/12/2022)

- Rapport technique « LIVTENCITY® (maribavir) Traitement des adultes atteints d'une infection et/ou d'une maladie à cytomégalovirus (CMV) post-greffe, réfractaires (avec ou sans résistance identifiée) à un ou plusieurs traitements antérieurs, dont le ganciclovir, le valganciclovir, le cidofovir ou le foscarnet » (version actualisée du 22/06/2023) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 22/06/2023).

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 22/06/2023.

L'échange technique est à l'initiative du Service Évaluation des Médicaments et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'analyse de l'efficience et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les questions développées invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées, et d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse principale sont recommandées dans le modèle d'efficience ou les modèles d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Les rapports techniques, les modèles et les références bibliographiques mis à jour suite à l'échange technique doivent être fournis. Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Tableau 51. Principaux éléments d'attention

Items	Modification recommandée	Question
Horizon temporel de 20 ans	Horizon temporel plus court	Q0
Comparabilité de la population simulée	Discuter l'impact des différences de caractéristiques	Q0
Effet traitement sur la survenue des récurrences	Pas d'effet traitement sur la survenue des récurrences	Q0
Durée de simulation de 78 semaines pour le sous-modèle 1	Justifier la durée simulée et modification à envisager	Q0
Effet traitement pris en compte jusqu'à la semaine 78	Expliciter cette hypothèse et explorer l'incertitude liée	Q0
Choix des covariables du modèle mixte à mesures répétées	Justifier le choix des covariables	Q0
Validation externe	Développer l'exercice	Q0
Validation croisée	Développer l'exercice	Q0

DONNEES CLINIQUES

1. Chez les patients ayant reçu une greffe d'organe solide (GOS), comment expliquez-vous la différence entre le début du traitement et la greffe entre les deux bras de traitement (434,6 jours dans le bras maribavir et 347,3 jours dans le bras TPC) ?
 2. Pouvez-vous davantage décrire l'étude en vie réelle OTUS, les caractéristiques des patients la constituant (a minima la répartition GOS/greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), les types de GOS, la répartition infection/maladie, les traitements antérieurs anti-CMV), la durée de suivi et le nombre d'observation des principaux événements d'intérêts ?
-

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Horizon temporel

3. Compte-tenu notamment de l'incertitude liée aux sources de données et aux hypothèses de modélisation, pouvez-vous envisager, en analyse de référence, une réduction significative de la durée de l'horizon temporel ? Pouvez-vous discuter de la durée de simulation finalement retenue, au regard de la durée de 5 ans évoquée lors de la rencontre pré-dépôt ?

Comparateurs

4. Pouvez-vous justifier et discuter le choix de ne pas retenir les immunoglobulines hyper-immunes anti-CMV comme comparateur alors qu'elles sont disponibles en Autorisation d'Accès Compassionnel, au même titre que le cidofovir, et que, d'après l'étude de marché conduite par le cabinet A plus A, elles font l'objet d'une utilisation plus importante que le cidofovir et le valganciclovir ?
 5. Pouvez-vous discuter et justifier la pertinence des analyses de sensibilités en scénarios conduites en prenant en compte chaque traitement inclus dans le bras TPC individuellement ?
-

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

6. Pouvez-vous compléter la description des comparaisons des caractéristiques de la population simulée à travers la comparaison, d'une part, de la population totale et, d'autre part, des sous-populations GOS et GCSH, avec les caractéristiques :
 - a. des patients français de l'étude SOLSTICE ;
 - b. des patients de l'Accès Compassionnel ;
 - c. des patients de l'étude OTUS ;
 - d. des données de l'étude de marché ;
 - e. des données issues de l'étude rétrospective Epidemiology and in-hospital costs of severe CMV infections in transplant patients in France utilisant le PMSI et réalisée par Takeda ;
 - f. des données de la cohorte française sur des patients allo-GCSG mais non R/R.
7. Pouvez-vous davantage discuter l'impact attendu sur les résultats de l'analyse des différences observées (dans les réponses à la question 6), en particulier s'agissant du statut au CMV (infection, syndrome ou maladie), de l'utilisation antérieure d'une prophylaxie anti-CMV, du type d'organe solide transplanté, de la durée entre la transplantation et l'initiation au traitement et du sexe ?

8. En lien avec la question 1, pouvez-vous clarifier l'intégration de la durée entre la transplantation et l'initiation au traitement dans le modèle ? Pouvez-vous justifier le recours à la médiane à la place de la moyenne pour ce paramètre dans le modèle ?

Explication : la modification de la durée entre la transplantation et l'initiation au traitement ne semble pas avoir d'effet sur les résultats de la modélisation, et l'intégration de ces paramètres n'est pas évoquée dans la section du rapport technique relative à l'intégration des données cliniques et à l'estimation de la survie du sous-modèle 2.

Choix et structure du modèle

9. Concernant la structure du modèle, en plus des justifications mentionnées dans la page 84 du rapport (par exemple : avis d'experts anglais) :

- a. pouvez-vous justifier le choix des états de santé du sous-modèle 1 en se fondant sur des avis d'experts français ?
- b. pouvez-vous préciser comment s'articule le sous-modèle 2 avec le sous-modèle 1 ?
- c. pouvez-vous discuter l'absence de suivi du statut de l'infection CMV dans le sous-modèle 2 au regard de l'histoire de la pathologie ?

D'une manière générale, il est attendu la présentation dans le rapport technique des différents événements intercurrents (notamment les complications, les hospitalisations des patients ayant une infection à CMV cliniquement significative) et transitionnels (notamment récidives, clairance de la virémie) pouvant survenir au cours de la modélisation, la formulation explicite et la justification des choix et hypothèses associés, et la réalisation d'analyses de sensibilité permettant d'explorer l'incertitude générée. En particulier :

10. Concernant la modélisation des récidives jusqu'à la semaine 20, compte-tenu de l'absence de démonstration d'un effet du maribavir sur la survenue d'une récidive, et d'une absence de significativité statistique du coefficient associé au traitement reçu (cf. tableau 35 du rapport technique), pouvez-vous, en analyse de référence, ne pas tenir compte d'un effet du traitement sur la survenue des récidives ?

11. Pouvez-vous spécifier explicitement le nombre maximal de récidives par patient pouvant être modélisé et le discuter ?

12. Entre la semaine 8 et la fin du sous-modèle 1, il est fait le choix de modéliser la survie en fonction du statut de réponse des patients. Pouvez-vous tester ce choix à travers des analyses de sensibilité en scénario ? Il est attendu a minima la conduite d'un scénario dans lequel la survie n'est pas dépendante du statut de réponse.

13. Pouvez-vous clarifier et justifier la durée au cours de laquelle les complications (rejet et re-transplantation) peuvent survenir ? Pouvez-vous indiquer la durée de retentissement de l'évènement et vérifier que cette dernière soit considérée notamment dans l'application de la désutilité associée ?

14. Pouvez-vous discuter de la pertinence clinique des hospitalisations pouvant survenir chez les patients ayant une infection à CMV cliniquement significative ? Quels étaient les motifs des hospitalisations de l'essai SOLSTICE sur lesquels reposent par la suite l'estimation des probabilités de survenue de l'évènement ? Pouvez-vous présenter la méthode d'estimation des probabilités de survenue ? Enfin, pouvez-vous comparer le nombre d'évènements modélisés au regard du nombre de patients atteints d'une maladie à CMV ?

15. Pouvez-vous confirmer que seuls les événements indésirables (EI) de grade 3 et 4 ont été intégrés dans le modèle ?

Gestion de la dimension temporelle

16. La durée de simulation du sous-modèle 1 questionne.

- a. Pouvez-vous expliciter le choix de 78 semaines au regard des données disponibles selon le type de greffe (« 155 semaines pour les patients GOS et jusqu'à la semaine 82 pour les patients GCSH ») ?
- b. Pouvez-vous justifier la durée retenue en tenant compte notamment de l'incertitude liée aux sources de données disponibles ? Des analyses de sensibilité pourront être proposées afin d'explorer l'impact sur les résultats de ce choix de modélisation.

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

17. Pouvez-vous expliciter ce qu'il est entendu par l'hypothèse « Effet traitement pris en compte jusqu'à la semaine 78 » indiquée dans le tableau 72 ? Une telle hypothèse devrait faire l'objet d'une exploration de l'incertitude.

Intégration des données cliniques

18. Dans le rapport technique (page 89), il est indiqué au sujet de la clairance de la semaine 8 à la semaine 78 que « le critère principal de l'essai SOLSTICE pour le bras TPC est alors de nouveau utilisé pour le retraitement (23,93% à 8 semaines). Cette probabilité a été convertie en une probabilité de transition de 4 semaines. Ce choix peut être considéré comme conservateur ». Pouvez-vous préciser ?

19. Lorsque des sources de données différentes et/ou externes sont mobilisées dans l'estimation des probabilités de transition ou d'occurrence d'un événement donné (par exemple : les récurrences, les complications), et sur la base des éléments de réponse développés à la question 0 portant sur la comparabilité des populations, il est attendu une discussion relative à la cohérence des données mobilisées et de l'éventuelle incertitude générée par leur utilisation.

20. Pouvez-vous présenter les courbes de mortalité intégrées ?

21. Concernant l'estimation de la survie dans le sous-modèle 2, pouvez-vous développer un tableau récapitulatif pour chacune des sous-populations considérées (selon le type de greffe, et, le cas échéant, l'organe greffé) les principaux choix de données et de modélisation, en présentant, a minima, l'intervalle des dates de greffe des patients, le choix de la distribution paramétrique sur laquelle repose l'extrapolation et l'éventuelle conduite d'analyses de sensibilité ?

22. Pouvez-vous confirmer que les événements indésirables liés aux traitements intégrés dans le modèle sont les événements observés lors de la période d'observation du traitement (Treatment-emergent adverse events) défini comme la période débutant à l'instauration du traitement et poursuivi jusqu'à 7 jours après la dernière dose du traitement (21 jours pour le cidofovir) ou jusqu'à l'instauration du traitement de secours au maribavir ou jusqu'à l'instauration du traitement CMV ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

23. Une description de toutes les étapes de l'approche de gestion des données manquantes est attendue (description, potentielles méthodes d'imputation et analyses de sensibilité). Pouvez-vous fournir une annexe détaillant toutes ces étapes ?

24. Pouvez-vous justifier et expliciter le choix du modèle et de ses covariables en analyse de référence ? Une justification approfondie est notamment attendue s'agissant de la variable « statut de réponse x type de transplantation ».

Explication : le choix du modèle approprié en analyse de référence doit notamment reposer sur les éléments suivants : la pertinence clinique, la significativité des variables et sur la plausibilité clinique de ces dernières et les indicateurs relatifs à la qualité d'ajustement des régressions.

25. La méthode des vignettes n'est pas recommandée par la HAS, que ce soit en analyse principale ou en analyse de sensibilité, en raison des nombreuses limites qui sont associées à l'absence de méthodologie standardisée. L'analyse de sensibilité en scénario relative aux données de désutilité des complications se fondant sur cette méthode ne sera donc pas retenue. Des analyses de sensibilité en scénario alternatives, reposant sur des méthodologies recommandées par la HAS, pourront toutefois être proposées afin d'explorer l'incertitude relative aux valeurs retenues en analyse de référence.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

26. Au vu de la recommandation de la Commission de la Transparence de réaliser un génotypage de résistance avant d'initier un traitement par maribavir, pouvez-vous l'intégrer à la modélisation afin de refléter au plus près la pratique courante attendue ?

27. Concernant l'estimation des coûts relatifs aux prises en charge hospitalières, pouvez-vous discuter la validité des coûts de séjours estimés à partir de l'étude nationale des coûts au regard du taux de sondage et de l'erreur relative de l'échantillonnage (cf. guide méthodologique) ?

VALIDATION

28. Pouvez-vous étendre l'exercice de validation externe à d'autres données d'intérêt (par exemple : les récidives, les complications). Le cas échéant, pouvez-vous justifier l'impossibilité de conduire un tel exercice ?

29. Pouvez-vous réaliser un exercice de validation croisée à l'aide des résultats des évaluations économiques soumises auprès d'autres agences évaluant des technologies de santé (le cas échéant, les autres types de publications) ? Pouvez-vous commenter les différences observées en matière de choix structurants (notamment l'horizon temporel), des principaux choix de modélisation et les résultats ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

30. Concernant les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres :

- a. lorsque l'intervalle de confiance à 95 % est disponible, il n'est pas attendu de considérer en sus une variation arbitraire.
- b. sauf argumentation contraire convaincante, pouvez-vous harmoniser la variation arbitraire des bornes des pertes de QALY liées aux EI à celle considérées pour les autres variables ?

31. Pouvez-vous commenter les résultats des analyses de sensibilité en scénario ?

PRESENTATION DES RESULTATS

32. Pouvez-vous présenter le nombre moyen d'événements d'intérêt modélisé par patient (récidives, hospitalisations, complications) ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Forest plot pour les analyses en sous-groupes sur le critère principal de proportion de patients obtenant une clairance de la virémie à CMV - Etude SOLSTICE (Population randomisée) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	30
Figure 2. Structure simplifiée du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	35
Figure 3. Délai entre la fin de l'épisode index de CMV et la 1ère récurrence chez les patients avec GOS- Courbe de Kaplan-Meier - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	38
Figure 4. Délai entre la fin de l'épisode index de CMV et la 1ère récurrence chez les patients avec GCSH - Courbe de Kaplan-Meier - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	39
Figure 5. Diagramme en tornade des analyses de sensibilité déterministes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	55

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Contexte administratif*	9
Tableau 3. Contexte clinique	10
Tableau 4. Essais cliniques en cours	11
Tableau 5. Répartition des traitements utilisés dans le bras GVFC de l'étude SOLSTICE et en vie réelle (étude de marché conduite en France chez 61 patients) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	30
Tableau 6. Caractéristiques de la population simulée et représentativité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	31
Tableau 7. Caractéristiques de la population simulée et représentativité (GOS) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	32
Tableau 8. Caractéristiques de la population simulée et représentativité (GCSG) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	34
Tableau 9. Délai entre la clairance et la survenue de la 1ère récurrence - étude OTUS (GOS) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	35
Tableau 10. Délai entre la clairance et la survenue de la 1ère récurrence - étude OTUS (GCSH) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	35
Tableau 11. Délai entre la clairance et la survenue de la 2ième récurrence - Etude OTUS (GOS) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	35
Tableau 12. Délai entre la clairance et la survenue de la 2ième récurrence - Etude OTUS (GCSH) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	36

Tableau 13. Facteurs déterminants de la survenue d'une récurrence confirmée de l'infection à CMV nécessitant un traitement après obtention d'une clairance à la semaine 8 – Etude SOLSTICE- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	36
Tableau 14. Occurrence des EI liés au traitement retenus dans l'analyse de référence du modèle A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	36
Tableau 15. Durée moyenne de traitement par cycle de traitement de 8 semaines de l'étude SOLSTICE A - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	37
Tableau 16. Risque de rejet de greffe pour les patients avec iCMV-ncs et iCMV-cs - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	38
Tableau 17. Probabilité d'hospitalisation par réponse et type de greffe par semaine - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	38
Tableau 18. Résultats sur le critère de jugement principal de proportion de patients obtenant une clairance de la virémie à CMV - Etude SOLSTICE (Population randomisée) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	39
Tableau 19. Probabilités de transition de l'état iCMV-cs à l'état iCMV-ncs - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	39
Tableau 20. Probabilités sur 4 semaines de la 1 ^{ière} récurrence après une clairance du CMV (semaine 8) par temps depuis la clairance - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	40
Tableau 21. Probabilités sur 4 semaines des récurrences ultérieures après une 2 ^{ième} clairance du CMV par temps depuis la clairance - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	40
Tableau 22. Taux de mortalité pour les semaines 0 à 8, quel que soit l'état considéré (iCMV-cs, iCMV-ncs) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	40
Tableau 23. Mortalité observée dans SOLSTICE entre la semaine 8 et la semaine 20 selon le statut de réponse à la semaine 8 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	40
Tableau 24. Taux de mortalité pour 4 semaines pour les semaines 8 à 78 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	40
Tableau 25. Probabilités de transition semaines 0-8 (GOS) - bras Maribavir - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	41
Tableau 26. Probabilités de transition semaines 0-8 (GCSH) - bras Maribavir - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	41
Tableau 27. Probabilités de transition semaines 0-8 (GOS) - bras TPC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	41
Tableau 28. Probabilités de transition semaines 0-8 (GCSH) - bras TPC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	41
Tableau 29. Probabilités de transition de la 1 ^{ière} récurrence (temps depuis la clairance : 4 à 12 semaines) – Traitement le plus récent : Maribavir - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	41

Tableau 30. Probabilités de transition de la 1 ^{ière} récurrence (temps depuis la clairance : 16 à 24 semaines) - Traitement le plus récent : Maribavir - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	41
Tableau 31. Probabilités de transition de la 1 ^{ière} récurrence (temps depuis la clairance : 4 à 12 semaines) - Traitement le plus récent : TPC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	42
Tableau 32. Probabilités de transition de la 1 ^{ière} récurrence (temps depuis la clairance : 16 à 24 semaines) – Traitement le plus récent : TPC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	42
Tableau 33. Probabilités de transition de la 2 ^{ième} récurrence (temps depuis la clairance : 4 à 12 semaines) - Traitement le plus récent : TPC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	42
Tableau 34. Probabilités de transition de la 2 ^{ième} récurrence (temps depuis la clairance : 16 à 24 semaines) - Traitement le plus récent : TPC - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	42
Tableau 35. Facteurs associés aux utilités, identifiés par des modèles à mesures répétées sur les données EQ-5D-5L de SOLSTICE pondérées par la matrice française - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	43
Tableau 36. Valeurs des utilités incluses dans le modèle, déterminées par des modèles à mesures répétées sur les données EQ-5D-5L de SOLSTICE pondérées par la matrice française - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	43
Tableau 37. Valeurs d'utilité incluses dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	43
Tableau 38. Désutilités liées aux événements indésirables - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	44
Tableau 39. Durées de résolution des EI modélisés - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	44
Tableau 40. Désutilités liées aux complications - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	45
Tableau 41. Ressources consommées et coûts unitaires - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	46
Tableau 42. Validation croisée de l'analyse - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	47
Tableau 43. Résultats en termes de complications de l'analyse de référence - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	47
Tableau 44. Analyses de sensibilité sur les choix structurants - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	48
Tableau 45. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	48
Tableau 46. Analyses de sensibilité sur les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	49

Tableau 47. Résultats des analyses de sensibilité – Incertitude associée aux choix de modélisation (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	51
Tableau 48. Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	53
Tableau 49. Paramètres de l'analyse de sensibilité probabiliste - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	55
Tableau 50 ; Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste (analyse de référence) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – Juin 2023	58
Tableau 51. Principaux éléments d'attention	61

Références bibliographiques

1. Prichard MN. Function of human cytomegalovirus UL97 kinase in viral infection and its inhibition by maribavir. *Rev Med Virol.* juill 2009;19(4):215-29.
2. Krosky PM, Baek MC, Coen DM. The human cytomegalovirus UL97 protein kinase, an antiviral drug target, is required at the stage of nuclear egress. *J Virol.* janv 2003;77(2):905-14.
3. Papanicolaou GA, Silveira FP, Langston AA, Pereira MR, Avery RK, Uknis M, et al. Maribavir for Refractory or Resistant Cytomegalovirus Infections in Hematopoietic-cell or Solid-organ Transplant Recipients: A Randomized, Dose-ranging, Double-blind, Phase 2 Study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 8 avr 2019;68(8):1255-64.
4. Chou S. Approach to drug-resistant cytomegalovirus in transplant recipients. *Curr Opin Infect Dis.* août 2015;28(4):293-9.
5. Chou S, Marousek GI. Accelerated evolution of maribavir resistance in a cytomegalovirus exonuclease domain II mutant. *J Virol.* janv 2008;82(1):246-53.
6. Hantz S, Moret L, Alain S. Prise en charge de l'infection à cytomégalo­virus en transplantation. *Rev Francoph Lab.* 2019;
7. Hakimi Z, Aballéa S, Ferchichi S, Scharn M, Odeyemi IA, Toumi M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in solid organ transplant recipients: a national matched cohort study in an inpatient setting. *Transpl Infect Dis Off J Transplant Soc.* oct 2017;19(5).
8. Hakimi Z, Ferchichi S, Aballea S, Odeyemi I, Toumi M, English M, et al. Burden of cytomegalovirus disease in allogeneic hematopoietic cell transplant recipients: a national, matched cohort study in an inpatient setting. *Curr Res Transl Med.* nov 2018;66(4):95-101.
9. Haute Autorité de Santé (HAS) Argumentaire. Evaluation de la mesure de la charge virale du cytomégalo­virus par amplification génique chez les receveurs d'allogreffes. Juillet 2015. 2015;74.
10. Avis de la Commission de la Transparence - CYMEVAN. 2019 sept.
11. Selvey LA, Lim WH, Boan P, Swaminathan R, Slimings C, Harrison AE, et al. Cytomegalovirus viraemia and mortality in renal transplant recipients in the era of antiviral prophylaxis. Lessons from the western Australian experience. *BMC Infect Dis.* 17 juill 2017;17(1):501.
12. Minces LR, Nguyen MH, Mitsani D, Shields RK, Kwak EJ, Silveira FP, et al. Ganciclovir-resistant cytomegalovirus infections among lung transplant recipients are associated with poor outcomes despite treatment with foscarnet-containing regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(1):128-35.
13. Brissot E, Alsuliman T, Gruson B, Hermet E, Tirefort Y, Yakoub-Agha I, et al. Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lymphoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : recommandations de la SFGM-TC (mises à jour). *Bull Cancer (Paris).* déc 2017;104(12):S181-7.
14. Ljungman P, de la Camara R, Robin C, Crocchiolo R, Einsele H, Hill JA, et al. Guidelines for the management of cytomegalovirus infection in patients with haematological malignancies and after stem cell transplantation from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis.* août 2019;19(8):e260-72.
15. Hakki M, Aitken SL, Danziger-Isakov L, Michaels MG, Carpenter PA, Chemaly RF, et al. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #3—Prevention of Cytomegalovirus

Infection and Disease After Hematopoietic Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 1 sept 2021;27(9):707-19.

16. Yong MK, Shigle TL, Kim YJ, Carpenter PA, Chemaly RF, Papanicolaou GA. American Society for Transplantation and Cellular Therapy Series: #4 - Cytomegalovirus treatment and management of resistant or refractory infections after hematopoietic cell transplantation. *Transplant Cell Ther.* 21 sept 2021;S2666-6367(21)01252-5.
17. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplant recipients-Guidelines of the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* sept 2019;33(9):e13512.
18. Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, Huprikar S, Chou S, Danziger-Isakov L, et al. The Third International Consensus Guidelines on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. *Transplantation.* juin 2018;102(6):900-31.
19. Fisher CE, Knudsen JL, Lease ED, Jerome KR, Rakita RM, Boeckh M, et al. Risk Factors and Outcomes of Ganciclovir-Resistant Cytomegalovirus Infection in Solid Organ Transplant Recipients. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 1 juill 2017;65(1):57-63.
20. American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT). Drug application for maribavir. "Antimicrobial Drugs Advisory Committee; Notice of Meeting; Establishment of a Public Docket; Request for Comments. September 17, 2021.
21. Résumé des caractéristiques du produit (RCP) – FOSCARNET. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0304720.htm>
22. Peffault De Latour R, Chevallier P, Blaise D, Alami S, Lévy-Bachelot L, Allavoine T, et al. Clinical and economic impact of treated CMV infection in adult CMV-seropositive patients after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *J Med Virol.* 2020;92(12):3665-73.
23. V L gabrielli, M C, L C ruelle. Les distances d'accès aux soins en France métropolitaine au 1er janvier 2007. 2 volumes avec annexes méthodologiques. *Rapp Irdes.* 1 juin 2011;(1838, R 1839). Disponible sur: <https://www.irdes.fr/EspaceRecherche/BiblioResumeEtSommaire/2011/Rapport1838.htm>
24. Les transports programmés dans les secteurs sanitaire et médico-social : des enjeux à mieux reconnaître, une régulation à reconstruire. *Cour des comptes;* 2019. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-10/RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf>

Abréviations et acronymes

AAC	Autorisation Accès Compassionnel
ACE	Analyse coût efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIC	<i>Akaike Information Criteria</i>
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASMR	Amélioration du Service médical Rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AV	Année de vie
AVG	Année de vie gagnée
BdM_IT	Base des Médicaments et Informations Tarifaires
CDK	Kinases dépendantes des cyclines
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CMV	Cytomégalo­virus
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé
EI	Evènement indésirables
ENCC	Étude nationale de coûts à méthodologie commune
GCSH	Greffe de cellules souches hématopoïétiques
GHM	Groupe Homogène de malades
GHS	Groupe Homogène de séjour
GOS	Greffe d'organe solide
GVCF	Bras mixte composé du ganciclovir, valganciclovir, cidofovir et foscarnet
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HT	Hors taxes
iCMV-cs	Infection à CMV cliniquement significative
iCMV-ncs	Infection à CMV non cliniquement significative
IC	Intervalle de confiance
IRDES	Institut de recherche et de documentation en économie de la santé
IV	Intraveineuse
Leem	Les entreprises du médicament

LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
MCO	Médecine Chirurgie Obstétrique
MMMR	Modèle mixte à mesures répétées
OR	Odds ratio
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i> (i.e. année de vie pondérée par la qualité)
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments
SFGM-TC	Société Francophone de Greffe de Moelle et de Thérapie Cellulaire
SMR	Service Médical Rendu
TNB	Table Nationale de Biologie
TTC	Toutes taxes comprises

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

