



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)

Traitement de l'amyotrophie spinale chez des patients présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2

Validé par la CEESP le 21 novembre 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	7
1.1.4. Conclusion de la commission	8
1.1.5. Données complémentaires	9
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	9
2. Complément A. Contexte de la demande	11
3. Complément B. Tableaux de synthèse	15
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	15
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	30
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	36
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	41
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficience	45
4.1. Présentation de la méthodologie	45
4.1.1. Choix structurants	45
4.1.2. Modélisation	45
4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité (Analyse complémentaire)	57
4.1.4. Mesure et valorisation des coûts	58
4.1.5. Validation	62
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	64
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	64
4.2.2. Exploration de l'incertitude : analyse de référence	68
5. Complément D. Analyse et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	74
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	74
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	74
5.1.2. Méthode et hypothèses	76
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	81
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	81
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	83
Table des annexes	88
Table des illustrations et des tableaux	99

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 – novembre 2023 – ISBN : 978-2-11-172119-7

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Novartis gene therapies, soutient une demande de réévaluation de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) à la demande de la Commission de la Transparence (avis de transparence en date du 8 septembre 2021) (3).

La demande de réévaluation concerne la population des patients présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2, et avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou de type 2. La demande de réévaluation est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue en date du 19/05/2020 puis complétée le 17/05/2022 en procédure centralisée. L'évaluation économique déposée par le laboratoire concerne en revanche uniquement la population des patients présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2, qui n'a pas été évaluée précédemment par la CEESP.

L'industriel estime la population cible à 18 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale en ATU publiée sur le site du CEPS au 1 septembre 2023 était de 1 945 000 € HT.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

Dans le cadre de la première évaluation de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec),

Le service médical rendu (SMR) avait été jugé :

- Important dans le traitement des patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 ou 2 et présymptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2 ;
- Insuffisant dans le traitement des patients symptomatiques avec un diagnostic de SMA de type 3.

L'amélioration du service médical rendu (ASMR) obtenue était de niveau :

- III, dans le traitement des patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type 1 et présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et 1 à 2 copies du gène SMN2 ;
- V, dans le traitement des patients symptomatiques avec un diagnostic clinique de SMA de type 2 et présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et 3 copies du gène SMN2.

Revendication de l'industriel :

- *chez les patients avec 2 copies du gène SMN2*, l'industriel estime que le RDCR en €/AVG n'est pas calculable en raison d'un différentiel minime d'efficacité entre SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et l'analyse en €/QALY conclut à une dominance de ZOLGENSMA par rapport à SPINRAZA. **Néanmoins, l'analyse de référence conduit à un**

RDCR estimé d'environ 257 millions d'euros/années de vie gagnées (AVG) de SPINRAZA (nusinersen) versus ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) - [non retenus par la CEESP en raison d'une incertitude majeure globale] ;

- chez les patients avec 3 copies du gène SMN2, l'industriel estime que le RDCR en €/AVG et en €/QALY ne sont pas calculables en raison d'un différentiel minime d'efficacité entre SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec). **Néanmoins, l'analyse de référence conduit à un RDCR estimé d'environ 150 millions d'euros/AVG de SPINRAZA (nusinersen) versus ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et à un RDCR estimé d'environ 156 millions d'euros/QALY de SPINRAZA (nusinersen) versus ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) - [non retenus par la CEESP en raison d'une incertitude majeure globale] ;**
- chez les patients avec 2 copies du gène SMN2, un impact budgétaire de 36 847 836 € sur trois ans au prix de [REDACTED] €TTC retenu dans la modélisation ;
- Chez les patients avec 3 copies du gène SMN2, un impact budgétaire de 19 768 252 € sur trois ans au prix de [REDACTED] €TTC retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication, et à [REDACTED] €TTC dans l'indication évaluée.

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

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication, qui sont décrites dans le Complément A.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française AFM-Téléthon a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant que la différenciation clinique classique de la SMA en plusieurs types, est trompeuse. Il s'agit d'une même et seule maladie grave. Du fait de son mode d'administration par une injection intraveineuse unique mais aussi de son efficacité mesurée dans les essais cliniques et observée auprès des premiers enfants traités en France, ZOLGENSMA répond à une attente très forte des parents d'enfants atteints de la SMA. Selon l'association française AFM-Téléthon, les familles sont aussi conscientes de l'intérêt de traiter le plus tôt possible. Enfin l'association souligne l'importance d'une généralisation du dépistage néonatal systématique de la SMA.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif de l'évaluation est d'analyser l'efficacité de onasemnogene abeparvovec par rapport aux stratégies thérapeutiques cliniquement pertinentes dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) chez des patients présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

L'évaluation porte sur une partie de l'indication pour laquelle la réévaluation a été déposée.

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 de l'indication soulève 8 réserves importantes et 4 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- le choix d'une analyse coût-efficacité en analyse de référence accompagnée par une analyse coût-utilité qui est non recevable, dans un contexte où la qualité de vie est une conséquence importante pour les patients dans cette pathologie ;
- la structure du modèle qui est insuffisamment justifiée, conjuguée à des hypothèses de modélisation fortes et incertaines, notamment le maintien de l'effet traitement et le recours des approximations des états de santé ;
- le choix d'une durée de traitement de nusinersen appliquée à 100% des patients sur toute la durée de simulation, qui est insuffisamment explorée en analyse de sensibilité ;
- l'absence de possibilité de traitement ultérieur sur une durée de simulation de 10 ans et hypothèse qui est non explorée en analyse de sensibilité ;
- l'estimation des données d'efficacité relative entre nusinersen et onasemnogene abeparvovec reposant sur une comparaison indirecte de type MAIC qui est incertaine. Cette comparaison indirecte est associée à certaines limites, notamment le faible échantillon après appariement (9 et 13 patients) et le peu de variables disponibles pour l'ajustement. Cette dernière ne permet pas de hiérarchiser les traitements entre eux de manière robuste ;
- la robustesse des scores d'utilité qui est non assurée compte-tenu de la transposabilité limitée de la source de données retenue et de l'incertitude liée à l'absence d'intégration des désutilités associées aux événements indésirables (EI) ;
- le manque de validation externe des résultats du modèle au regard des données existantes ;
- la présentation incomplète des résultats et l'exploration de l'incertitude confuse.

Les réserves méthodologiques mineures sont développées dans le tableau de synthèses des réserves.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Selon les hypothèses de l'industriel, au prix retenu dans la modélisation de [REDACTED] € TTC, les RDCR de SPINRAZA (nusinersen) versus ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans les cohortes avec les patients ayant 2 et 3 copies du gène SMN2 ne sont pas retenus par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure associée à ce résultat. Cette incertitude est portée par un faisceau d'éléments développés ci-dessous, à savoir :

- **L'absence de données de qualité de vie robustes en analyse de référence**

Dans la mesure où cette pathologie et ses traitements ont un retentissement important sur la qualité de vie des patients, il serait nécessaire de disposer de données de qualité de vie robustes. L'arsenal thérapeutique dans cette pathologie se développe, et le besoin de collecte de ce type de données est un enjeu important.

- **L'incertitude sur la modélisation de l'histoire naturelle de la pathologie et du maintien de l'effet traitement à long terme**

La modélisation proposée simule partiellement l'histoire naturelle de la pathologie. Son interprétation est à mettre au regard des hypothèses retenues dans la modélisation, notamment le recours à des approximations des états de santé et le maintien de l'effet traitement. La combinaison d'une structure trop simplifiée aux hypothèses de modélisation et aux données disponibles limitées rend l'analyse fragile et incertaine.

- **L'incertitude sur l'efficacité relative entre SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec)**

La comparaison indirecte introduite dans le modèle se fonde sur des données très limitées et comporte des limites méthodologiques, ne permettant pas d'estimer l'efficacité entre SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) de manière robuste : en particulier, l'absence de prise en compte de certaines variables d'ajustement et les faibles effectifs après ajustement (9 et 13 patients respectivement pour la cohorte avec 2 et 3 copies du gène SMN2).

- **L'incertitude sur les scores d'utilités**

Dans l'analyse principale, l'industriel accompagne l'analyse coût-efficacité retenue en analyse de référence par une analyse de type coût-utilité. Compte-tenu de l'absence de collecte de données de qualité de vie dans l'essai clinique, la robustesse des scores d'utilité est non assurée, en particulier au regard de la source de données externe retenue dont la transposabilité à la population française est incertaine et de l'incertitude liée à non-intégration des désutilités associées aux EI.

- **L'incertitude sur la durée de traitement de nusinersen et la possibilité de traitements ultérieurs**

L'application d'une durée de traitement continue de SPINRAZA (nusinersen) sur l'ensemble de l'horizon temporel de 10 ans est incertaine, conjuguée à une absence d'évolution des patients après la durée maximale de l'essai clinique. De plus, l'absence de possibilité de traitements ultérieurs sur la durée de simulation est une hypothèse forte, dépendante également de l'hypothèse de maintien de l'effet traitement sur le long terme.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du onasemnogene abeparvovec soulève 2 réserves importantes et 3 réserves mineures. Les réserves importantes portent sur :

- le choix d'une durée de traitement de nusinersen appliquée à 100% des patients sur toute la durée de simulation entraînant une forte incertitude sur les résultats du modèle ;
- l'estimation des paramètres d'efficacité relative entre SPINRAZA (nusinersen) et ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) reposant sur une comparaison indirecte de type MAIC qui est incertaine. Cette comparaison indirecte est associée à certaines limites, notamment le faible échantillon après appariement (9 et 13 patients) et le peu de variables disponibles pour l'ajustement. Cette dernière, ne permet pas de hiérarchiser les traitements entre eux de manière robuste.

Les réserves méthodologiques mineures sont développées dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

- Selon les choix et hypothèses de l'industriel, l'introduction de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la population évaluée entraîne un impact budgétaire cumulé à 3 ans, estimé à 37 millions d'euros environ pour les patients avec 2 copies du gène SMN2 pour le traitement de ■ patients, et à 20 millions d'euros environ pour le traitement de ■ patients. Dans les deux cohortes, l'impact budgétaire est porté quasiment en totalité par le coût d'acquisition des traitements, qui représente environ ■ % des dépenses totales.
- L'estimation de la population cible est fortement dépendante du taux de dépistage des patients présymptomatiques, qui demeure incertain. Des analyses de sensibilité en scénario sur le taux de dépistage sont proposées. Considérant un taux de patients identifiés par dépistage néonatal

augmenté de 50%, l'impact budgétaire augmente de 77% chez les patients ayant 2 copies du gène SMN2 et de 77% chez les patients ayant 3 copies du gène SMN2. Toutes choses égales par ailleurs et selon une hypothèse extrême d'un taux de dépistage néonatal de 100%, l'impact budgétaire augmente de 386% chez les patients ayant 2 copies du gène SMN2 et de 386% chez les patients ayant 3 copies du gène SMN2.

Il convient de mentionner que cette analyse d'impact budgétaire ne tient pas compte de la possibilité pour un patient de recevoir des combinaisons de thérapies de manière concomitante ou séquentielle.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- l'évaluation déposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficacité de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) pour l'indication des patients présymptomatiques atteints d'une SMA avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2 en raison d'une incertitude globale majeure, qui rend les résultats ininterprétables.
- Malgré la difficulté de leur mise en œuvre, la collecte de données de qualité de vie est nécessaire pour que l'évaluation économique intègre les conséquences de la SMA et de ses traitements sur la qualité de vie des patients.
- De manière générale, la méthode d'estimation des paramètres d'efficacité dans la modélisation traduit la difficulté à hiérarchiser les traitements entre eux, et à générer des extrapolations robustes sur le long terme. Le manque de recul sur les données cliniques et sur l'histoire de la pathologie dans cette indication se traduit par une incertitude forte autour des résultats. La collecte de données de qualité de vie et de données cliniques à plus long terme permettra de documenter l'évolution clinique des patients présymptomatiques dans un contexte où le laboratoire présente un développement normal pour la majorité des patients.
- Selon les choix et hypothèses de l'industriel, l'introduction de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) dans la population évaluée entraîne un impact budgétaire cumulé à 3 ans, estimé à 37 millions d'euros environ pour les patients avec 2 copies du gène SMN2 pour le traitement de ■ patients, et à 20 millions d'euros environ pour le traitement de ■ patients pour les patients avec 3 copies du gène SMN2. Le taux de dépistage des patients impacte directement l'estimation de l'impact budgétaire. L'impact budgétaire est porté quasiment en totalité par le coût d'acquisition des traitements. Cela pose la question de la soutenabilité d'un tel niveau de dépenses liées au seul coût du traitement.

Une évaluation économique portant sur l'ensemble de l'indication déposée dans le cadre de la réévaluation, notamment les patients symptomatiques, aurait été intéressante. Par ailleurs, la CEESP souhaite attirer l'attention du décideur public sur deux éléments susceptibles de modifier l'efficacité des traitements et leur impact budgétaire :

- l'éventuelle mise en place d'une stratégie de dépistage prénatal ou néonatal qui évoluerait en France pour permettre de diagnostiquer et ainsi traiter les patients plus précocement ;
- la possibilité d'administrer aux patients des combinaisons de thérapies, de manière concomitante ou séquentielle (bien qu'il n'existe à ce jour pas de résultats d'essais cliniques sur l'utilisation de deux traitements successifs chez les patients atteints de SMA).

1.1.5. Données complémentaires

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

- les données de qualité de vie des patients ;
- le maintien de l'efficacité du traitement et la tolérance à moyen et à long terme ;
- les éventuels traitements ultérieurs sur le long terme.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Choix d'une analyse coût-efficacité en analyse de référence accompagnée par une analyse coût-utilité non recevable, dans un contexte où la qualité de vie est une conséquence importante pour les patients dans cette pathologie		+	
Modélisation			
Population simulée			
Transposabilité de la population simulée à la population susceptible d'être traitée en France non assurée, en raison d'un manque de données disponibles	-		
Structure du modèle		+	
Structure du modèle insuffisamment justifiée, conjuguée à des hypothèses de modélisation fortes et incertaines, notamment le maintien de l'effet traitement et le recours à des approximations des états de santé			
Evènements intercurrents			
Choix d'une durée de traitement de nusinersen appliquée à 100% des patients sur toute la durée de simulation, insuffisamment explorée en analyse de sensibilité		+	
Absence de possibilité de traitement ultérieur sur une durée de simulation de 10 ans et hypothèse non explorée en analyse de sensibilité		+	
Comparaison indirecte		+	
Estimation des paramètres d'efficacité relative entre nusinersen et onasemnogene abeparvovec reposant sur une comparaison indirecte de type MAIC incertaine. Cette comparaison indirecte est associée à certaines limites notamment le faible échantillon après appariement (9 et 13 patients) et le peu de variables disponibles pour l'ajustement. Cette dernière ne permet pas de hiérarchiser les traitements entre eux de manière robuste			
Validation			

Libellé de la réserve	-	+	++
Manque de validation externe des résultats du modèle au regard aux données existantes		+	
Mesure et valorisation des utilités			
Robustesse des scores d'utilité non assurée compte-tenu de la transposabilité limitée de la source de données retenue et de l'incertitude liée à la non-intégration des désutilités associées aux événements indésirables (EI)		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Identification et mesure des ressources consommées des postes de coûts relatifs au suivi de routine en ville, reposant principalement sur l'avis d'experts issu d'un avis économique en date de 2017 dans la population des patients symptomatiques	-		
Absence d'analyse de sensibilité en scénario sur la prise en compte de coûts liées au handicap dans un contexte de maladie associée à un fort retentissement sur le quotidien des patients	-		
Présentation des résultats et analyse de sensibilité			
Présentation des résultats incomplète et exploration de l'incertitude confuse, notamment sur le choix de ne pas présenter les RDCR et le choix de ne pas conduire l'ensemble des analyse de sensibilité sur l'analyse coût-efficacité		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
Estimation de la population cible incertaine, dépendante du taux de dépistage des patients présymptomatiques	-		
Modélisation			
Evènements intercurrents			
Choix d'une durée de traitement de nusinersen appliquée à 100% des patients sur toute la durée de simulation, induisant une forte incertitude et insuffisamment explorée en analyse de sensibilité (en cohérence avec l'analyse de l'efficience)		+	
Comparaison indirecte			
Estimation des paramètres d'efficacité relative entre nusinersen et onasemnogene abeparvovec reposant sur une comparaison indirecte de type MAIC incertaine. Cette comparaison indirecte est associée à certaines limites notamment le faible échantillon après appariement (9 et 13 patients) et le peu de variables disponibles pour l'ajustement. Cette dernière ne permet pas de hiérarchiser les traitements entre eux de manière robuste (en cohérence avec l'analyse de l'efficience)		+	
Parts de marché			
Estimation de parts de marché reposant sur une hypothèse non documentée et non justifiée	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Mesure et valorisation des coûts			
Identification et mesure des ressources consommées des postes de coûts relatifs au suivi de routine en ville, reposant principalement sur l'avis d'experts issu d'un avis économique en date de 2017 dans la population des patients symptomatiques (en cohérence avec l'analyse de l'efficience)	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), solution pour perfusion, 2×10^{13} copies de génome viral / mL Injection unique
Laboratoire	Novartis gene therapies
Domaine thérapeutique	Maladie génétique
Motif de l'examen	Réévaluation à la Commission de Transparence et 1ère évaluation économique dans cette indication à la CEESP
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 19/05/2020 – Patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou – Patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2.
Indication demandée au remboursement	Traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou – des patients atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à trois copies du gène SMN2. »
SMR revendiqué	IMPORTANT dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1), avec un diagnostic clinique de SMA de type I et II, ou des patients présymptomatiques, et ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2. INSUFFISANT pour justifier d'une prise en charge par la solidarité nationale dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q (mutation bi allélique du gène SMN1) avec un diagnostic clinique de SMA de type III.
ASMR revendiquée	ASMR III au même titre que SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam), dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type I. ASMR V dans la stratégie thérapeutique, excluant SPINRAZA (nusinersen) et EVRYSDI (risdiplam), dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de SMA de type II. ASMR III au même titre que SPINRAZA (nusinersen) dans la stratégie thérapeutique des patients présymptomatiques avec un diagnostic génétique de SMA et jusqu'à 3 copies du gène SMN2 (1, 4, 5)
Statut particulier	Médicament orphelin, 19/06/2015. Médicament de thérapie innovante.
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	ATU nominative depuis le 21/06/2019 jusqu'au 18/05/2021 (34 patients traités). ATU de cohorte depuis le 15/07/2020 jusqu'au 18/05/2021 (18 patients traités). Indication : Traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et ayant un diagnostic clinique de SMA de type 1, ou atteints de SMA 5q avec une mutation bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

Indemnité maximale [ATU]	Coût unitaire : 1 945 000 € TTC.
Prix de spécialité bénéficiant d'une RTU	Coût de traitement annuel équivalent : 1 945 000 € TTC.
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	■ patients (arrondi à l'entier supérieur) par an pour l'indication présymptomatique jusqu'à 3 copies, chaque année, pour les 3 prochaines années (estimations du laboratoire). Soit un chiffre d'affaires de ■ € par an.
Population cible revendiquée	Population cible : 18 patients par an en 2022.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : ■ d'euros HT en 2e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : ■ € par flacon. Espagne : non commercialisé. Italie : non commercialisé. Royaume-Uni : non commercialisé.

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif du ZOLGENSMA est le onasemnogene abeparvovec (OA). Il s'agit d'un produit de thérapie génique, utilisant un vecteur AAV recombinant non répliquatif, utilisant une capsid AAV9, conçu pour introduire une copie fonctionnelle du gène codant pour la protéine de survie des neurones moteurs (SMN1) dans les cellules transduites pour traiter la cause principale monogénique de la maladie. En fournissant une source alternative d'expression de la protéine SMN dans les neurones moteurs, il prévient la mort neuronale.
Pathologie concernée	Amyotrophie spinale chez les patients présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2.
Prise en charge thérapeutique	(Avis de transparence du 8 septembre 2021 ZOLGENSMA) (onasemnogene abeparvovec) (3). Selon les recommandations de prise en charge, celle-ci doit être débutée le plus tôt possible, si possible au stade présymptomatique, afin d'anticiper les complications, notamment respiratoires. La prise en charge actuelle comprend : – Le traitement symptomatique, avec une approche multidisciplinaire, qui a pour objectif d'améliorer la qualité de vie. Il comprend notamment la kinésithérapie, l'ergothérapie et les assistances respiratoires avec, dans certains cas, une ventilation non invasive et une gastrostomie. – Les traitements à visée curative actuellement disponibles : • ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec), un vecteur viral utilisant la capsid d'un virus adéno-associé de sérotype 9 recombinant non répliquatif dont l'ADN a été remplacé par l'ADNc du gène humain de survie du motoneurone (SMN) et permettant l'expression de la protéine SMN déficiente, en une injection intraveineuse unique ; • SPINRAZA (nusinersen), un oligonucléotide antisens administré par voie intrathécale qui augmente la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène SMN2, et ; • Désormais EVRYSDI (risdiplam), un modificateur d'épissage du gène SMN2 par voie orale qui dispose d'une AMM européenne depuis le 26 mars 2021.

Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique

ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) est un traitement de 1^{ère} intention, au même titre que SPINRAZA (nusinersen), chez les patients présymptomatiques ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2. »

Dans le dossier déposé, l'industriel déclare 6 études cliniques en cours, à savoir 2 dans l'indication faisant l'objet de la demande et 4 dans des indications différentes, susceptibles de donner lieu à des demandes d'extension d'indication.

Tableau 5 : Etudes en cours dans l'indication faisant l'objet de la demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude AVXS- 101-LT-001	Etude observationnelle de suivi de la tolérance de l'onasemnogene abeparvovec à long terme (15 ans) pour les patients avec une SMA de type 1 et traités par ZOLGENSMA dans l'étude clinique de phase I START.	31 décembre 2033
Etude AVXS- 101-LT-002	Etude observationnelle de suivi de l'efficacité et de la tolérance de l'onasemnogene abeparvovec à long terme pour les patients avec une SMA de type 1, 2 ou 3 (avec 2 à 4 copies du gène SMN2) et traités par ZOLGENSMA (voie IV ou IT) dans une étude clinique (à l'exception des patients de l'étude START inclus dans l'étude de suivi AVXS-101-LT-001).	A déterminer

Tableau 6. Etudes en cours dans des indications différentes

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Patients atteints de SMA (quel que soit son type) dont le poids est compris entre 8,5 et 21 kg		
Etude COAV101B12306 (étude SMART)	Etude internationale de phase IIIb, en ouvert, à simple bras, multicentrique. Randomisation stratifiée selon le poids : 8,5 – 13 kg, 13 – 17 kg et 17 – 21 kg. Traitement par Onasemnogene Abeparvovec à la dose de l'AMM en une seule injection IV. 12 mois de suivi. Patients naïfs ou déjà traités par nusinersen ou risdiplam.	Novembre 2023

Evaluation de l'Onasemnogene Abeparvovec administré en une seule injection intrathécale chez des patients atteints de SMA (quel que soit son type) âgés de 2 à 18 ans

Etude AVXS 101-CL-102 (étude STRONG)	Etude américaine multicentrique de phase I, en ouvert de comparaison de 3 doses d'Onasemnogene Abeparvovec en une seule injection intrathécale (6.0 x 10 ¹⁴ vg, 1.2 x 10 ¹⁴ vg et 2.4 x 10 ¹⁴ vg). Patients atteints de SMA ayant acquis la station assise mais ne marchant pas, âgés de 6 à 60 mois et présentant 3 copies du gène SMN2. Douze mois de suivi. Recrutements suspendus à la demande des Autorités américaines 2019, les patients inclus ont cependant été suivi dans le cadre du protocole.	Décembre 2022
Etude COAV101B12301 (étude STEER)	Etude internationale multicentrique de phase IIIb, en double aveugle (versus procédure fantôme) et cross-over. Patients présentant une SMA de type 2 entre 2 et 18 ans d'âge. Traitement par Onasemnogene Abeparvovec en une seule injection intrathécale à la dose de 1.2 x 10 ¹⁴ vg. Deux fois 52 semaines de suivi. Patients n'ayant jamais été traités par un traitement spécifique de la SMA.	Octobre 2025
Etude COAV101B12302	Etude internationale multicentrique de phase IIIb, en ouvert, à simple bras. Patients présentant une SMA quelle que soit son type	Octobre 2025

(étude
STRENGTH)

entre 2 et 12 ans d'âge traités par nusinersen et/ou risdiplam. Randomisation stratifiée selon l'âge : 2 – 5 ans et 6 – 12 ans. Traitement par Onasemnogene Abeparvovec en une seule injection intrathécale à la dose de 1.2×10^{14} vg. 52 semaines de suivi.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

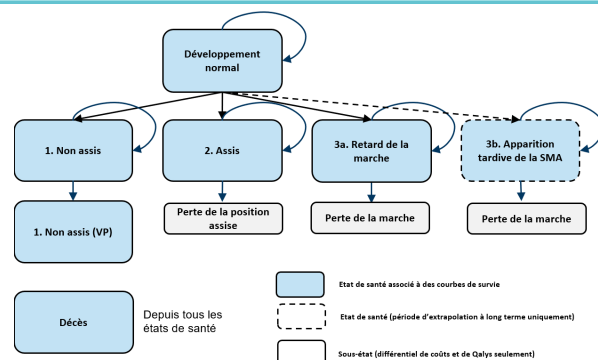
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficacité de ZOLGENSMA par rapport aux stratégies thérapeutiques cliniquement pertinentes dans le traitement de l'amyotrophie spinale (SMA) chez des patients présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2	L'objectif de l'évaluation économique tel que formulé par l'industriel ne porte pas sur la totalité du périmètre de l'AMM. L'indication revendiquée dans le cadre de la réévaluation porte sur le périmètre de l'AMM. L'évaluation économique quant à elle concerne uniquement les patients présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2. Il est à noter que d'un point de vue évaluation économique, cette indication n'a pas été précédemment évaluée par la CEESP.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-efficacité (ACE) <i>accompagnée par une analyse coût-utilité (ACU)</i>	Au regard du fort impact de la maladie et du traitement sur la qualité de vie des patients, l'approche la plus pertinente qui aurait été attendue en analyse de référence est une analyse coût-utilité. En effet, le choix de la méthode dépend, en premier lieu, de la nature des conséquences sur la santé attendues de l'intervention évaluée. Malgré la difficulté de leur mise en œuvre, la collecte de données de qualité de vie est nécessaire pour que l'évaluation économique intègre les conséquences de la SMA sur la qualité de vie des patients. L'analyse de référence aurait dû privilégier une analyse de type coût-utilité accompagnée d'une analyse coût-efficacité. L'absence de prise en compte de la qualité de vie en analyse de référence limite donc l'interprétation des résultats. Le choix du critère de santé des années de vie en analyse principale questionne, et ne semble pas être le plus adapté au regard des conséquences des interventions de santé, et du différentiel attendu entre les deux traitements.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Perspective : collective restreinte au système de santé Les coûts indirects ne sont pas pris en compte dans l'analyse de référence.	Le choix de restreindre l'analyse au périmètre du système de santé ne permet pas de prendre en compte l'ensemble des coûts directs pertinents dans l'analyse, dans une pathologie marquée par un handicap important. Celui-ci est en effet à l'origine de nombreux coûts pour les familles dans le secteur médico-social qui ne sont pas identifiés <i>via</i> le système national des données de santé (SNDS). Aucune analyse de sensibilité en scénario n'est fournie sur l'intégration des coûts liés au handicap, ne permettant pas d'estimer l'impact de la non prise en compte des coûts non médicaux liés au handicap.	[cf. Identification et valorisation des coûts]
Horizon temporel : 10 ans L'argumentaire du choix de l'horizon temporel repose sur : – l'histoire naturelle de la maladie : maladie musculaire chronique générant une dégradation très rapide de la santé du nourrisson en cas de symptômes et un décès en absence de traitement ; – le mécanisme d'action de l'onasemnogene abeparvovec ; – l'incertitude associée aux résultats obtenus et au vu des données disponibles à ce jour. <i>Analyses de sensibilité : 20 ans et 30 ans, population avec 2 copies : les conclusions restent inchangées ; 20 ans et 30 ans, population avec 3 copies : les conclusions restent inchangées.</i>	Le choix d'utiliser un horizon temporel de 10 ans est acceptable. Bien qu'il s'agisse d'une maladie chronique pour laquelle le traitement est supposé avoir un effet jusqu'au décès du patient, l'incertitude générée par les hypothèses de modélisation relatives notamment à la non-utilisation de données de qualité de vie, le manque de données sur le coût du handicap, les arrêts de traitement et à la persistance de l'effet traitement à long-terme, justifie l'utilisation d'un horizon temporel plus court.	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% et 4%, population avec 2 copies : les conclusions restent inchangées ; 0% et 4%, population avec 3 copies : les conclusions restent inchangées.</i>	Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : patients présymptomatiques atteints de SMA avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et présentant jusqu'à 3 copies du gène SMN2. Sous-population d'analyse : en fonction du nombre de copies du gène SMN2 : – une sous-population de patients avec 2 copies du gène SMN2 ; – une sous-population de patients avec 3 copies du gène SMN2.	La population d'analyse correspond à l'indication plus restreinte que celle pour laquelle une réévaluation de l'ASMR est sollicitée. En effet, uniquement les patients présymptomatiques sont inclus dans la présente analyse. Il aurait été intéressant d'étendre l'évaluation économique à l'ensemble de la population pour laquelle la réévaluation a été déposée, en particulier la population ayant déjà été évaluée dans le cadre d'évaluation économique en décembre 2020.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Le choix de présenter deux sous-populations de patients en fonction du nombre de copies du gène SMN2 est acceptable, compte tenu de la variabilité attendue en termes d'efficacité (le nombre de copies du gène SMN2 serait inversement proportionnel à la sévérité de la maladie) et ainsi que du design de l'essai clinique SPR1NT et des données disponibles.	
Options comparées Actuellement en France, la prise en charge des patients atteints de SMA est discutée au cours de réunions de concertation pluridisciplinaires (RCP) nationales sous l'égide du réseau FILNEMUS. • Prise en charge par la collectivité de ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) et SPINRAZA (nusinersen) ayant une AMM dans cette indication ; • Développement concomitant de EVERYSDI (risdiplam) avec ZOLGENSMA chez les patients présymptomatiques. Les résultats de l'essai RAINBOWFISH évaluant risdiplam chez les patients présymptomatiques ne sont pas disponibles à ce jour et risdiplam ne bénéficie pas d'un accès précoce dans l'indication ; • Les meilleurs soins de support (MSS) n'incluent pas de traitement actif de la pathologie et portent sur plusieurs volets de prise en charge : neurologique, orthopédique, respiratoire, digestif, éducationnel, psychologique et social. Traitements retenus dans l'analyse : – Intervention évaluée : ZOLGENSMA (onasemnogene abeparvovec) ; – Comparateurs : SPINRAZA (nusinersen). Traitement exclus de l'analyse : – Meilleurs de soins de support (MSS) ; – EVERYSDI (risdiplam). <i>Analyse de sensibilité : aucune</i>	Les comparateurs retenus dans l'analyse sont recevables, et le choix d'exclure les meilleurs soins de support et risdiplam dans l'analyse est justifié. En effet, le développement concomitant de risdiplam (indisponibilité des données) est un argument recevable pour son exclusion de l'analyse. Les patients peuvent recevoir des meilleurs soins de support aujourd'hui dans le suivi de leur pathologie. Les traitements non médicamenteux (symptomatiques) restent donc toutefois une option dans la prise en charge des patients atteints d'une SMA. Dans le contexte des formes présymptomatiques et de la disponibilité des traitements médicamenteux, la sélection des options comparées est justifiée. Les sources de données permettant de documenter la part des traitements en pratique courante sont limitées. En effet, très peu de données de vie réelle sont disponibles à ce jour dans l'indication : seul le registre SMA France permet d'identifier 4 patients présymptomatiques. Ainsi, la représentativité des comparateurs à la pratique clinique française inclus dans l'analyse de référence ne peut être évaluée.	Aucune
Modélisation		
Population simulée : correspond à la population de l'essai clinique SPR1NT	De manière générale, la transposabilité de la population simulée à la population d'analyse en France ne peut être assurée en raison du peu	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM	Réserve
	Patients avec 2 copies SMN2	Patients avec 3 copies SMN2	de données disponibles, en dehors de l'avis d'experts consultés par le laboratoire. L'industriel propose une comparaison limitée des caractéristiques des patients de l'essai clinique SPR1NT à celles de 2 patients du registre SMA France, pris en charge par ZOLGENSMA. Les caractéristiques démographiques en matière d'âge et de poids sont comparables mais les caractéristiques cliniques telles que le CMAP et le score CHOP-INTEND ne peuvent être discutées, en l'absence de données. La comparaison des patients français de l'ATU (patients symptomatiques) aux patients de la population simulée ne porte pas sur la même indication que celle évaluée dans l'évaluation économique (patients présymptomatiques). Compte-tenu de l'indication à un stade de prise en charge avant le développement de la forme symptomatique de la maladie, il est difficile de connaître les variables susceptibles d'avoir un impact sur l'efficacité des traitements. Il semble que les modalités de diagnostic prénatal, néonatal, généralisé ou non pourront conditionner les caractéristiques de la population de l'indication traités en pratique courante. En effet, l'âge au diagnostic conditionne l'âge du début de mise sous traitement. En l'absence de données disponibles dans l'indication, la représentativité de la population simulée à la population française est incertaine et l'impact sur les résultats de potentielles différences entre les populations n'est pas connu.	
Age moyen (jours)	21	32		
Poids médian (kg)	3,67	4,10		
Amplitude nerf péronier (CMAP) médian	3,85	4,10		
[cf. Complément C pour plus de détails, Tableau 18]				
Analyse de représentativité de la population simulée à la population française repose sur : – les données du registre SMA France, qui ne compte que 2 patients pré-symptomatiques ; – les données de l'ATU d'abord nominative (autorisant seulement le traitement des patients de type 1) puis de cohorte (alignée sur le libellé de l'AMM), qui a été suivie par une prise en charge post-ATU/accès précoce (alignée sur le libellé d'AMM).				
Modèle : Markov à 7 états de santé [cf Figure 9] Figure 1. Structure du modèle			De manière générale, le recours à une structure markovienne pourrait être justifié compte-tenu du caractère chronique de la pathologie. Toutefois, la structure du modèle repose sur de fortes hypothèses de modélisation, notamment : – le recours à des approximations des états de santé par des types de SMA différentes en l'absence de données cliniques en termes d'efficacité à long terme, de qualité de vie et de coûts. Les proxys proposés reposent uniquement sur l'avis d'experts. L'industriel justifie ces différences par le fait que l'impact de chaque type de SMA n'est pas le même qu'il s'agisse de l'efficacité, la qualité de vie ou	Importante

Évaluation déposée par l'industriel



Etats du modèle :

- Développement normal ;
- Non-assis avec ventilation permanente (VP) ;
- Non-assis ;
- Assis ;
- Retard de la marche ;
- Apparition tardive de la SMA (en scénario uniquement) ;
- Décès.

Les patients entrent dans le modèle dans l'état « développement normal » et restent dans cet état tant qu'ils atteignent les étapes de développement moteur (position assise indépendante atteinte à l'âge de 18 mois et marche indépendante acquise à l'âge de 24 mois).

Les patients transitent vers les différents états de santé (non assis avec VP, non assis, assis ou retard de la marche) si les étapes de développement normal ne sont pas atteintes.

L'état de santé « apparition tardive de la SMA » a été conçu pour modéliser en scénario l'apparition tardive de la SMA. Trois sous-états « perte de la position assise », « perte de la marche » et « perte de la marche après apparition tardive de la SMA » sont intégrés au modèle afin d'évaluer en analyse de sensibilité en scénario, l'impact de la perte des fonctions motrices acquises par les patients.

Les patients peuvent également décéder à partir de l'ensemble des états de santé.

Analyse critique SEM

les coûts. D'un point de vue clinique, il aurait été attendu une homogénéité des proxys par état de santé pour l'efficacité, la qualité de vie et les coûts (en particulier les proxys proposés avec la SMA de type 2 et 3). Les proxys avec la population générale demeurent incertains. L'hétérogénéité des proxys cliniques selon le type de données mobilisées souligne l'incertitude entourant ces hypothèses, et la fragilité du modèle. L'impact de ces hypothèses sur les résultats n'est pas connu.

- les patients traités restent dans les états de santé qu'ils ont atteints à la fin du modèle à court terme, soit à 18 mois et 24 mois suivant la cohorte 2 ou 3 copies du gène SMN2, en analyse de référence. Cette hypothèse se manifeste au travers de l'intégration des données d'efficacité dans le modèle à court terme et le modèle à long terme :

- le modèle à court terme repose sur les données de l'essai clinique et intègre directement un effet traitement sur les critères d'atteintes des fonctions motrices ;
- dans le modèle à long terme, seule l'atteinte des étapes motrices observée dans l'essai clinique est représentée, mais l'évolution des patients après atteinte de ces étapes n'est pas considérée et il n'est pas possible de considérer une potentielle évolution des patients sur l'ensemble de l'horizon temporel. En effet, dans les études à long terme chez les patients présymptomatiques (LT-002) et les patients symptomatiques (LT-001), il a été mis en évidence une atteinte d'étapes motrices supplémentaires, relevant d'une évolution des patients.

Finalement, le modèle actuel ne permet pas de tenir complètement de l'évolution des patients, puisqu'il ne prend pas en considération l'amélioration de l'état de santé des patients sur tout l'horizon temporel. Ce point n'est pas discuté par l'industriel et l'impact sur les résultats n'est pas quantifiable.

Compte-tenu de ces éléments, la structure proposée dans cette pathologie qui simule le devenir des patients de manière simplificatrice, semble avoir été développée initialement pour intégrer les meilleurs soins de support. Cette interprétation est à mettre au re-

Réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Le modèle se distingue en 2 parties nécessitant l'utilisation de différents types de données d'efficacité : – la première « à court terme » permet de suivre l'évolution des patients sur la durée maximale de suivi des essais cliniques, et d'établir leur répartition dans les différents états de santé, traduisant ainsi l'efficacité des traitements ; – la deuxième « à long terme » permet, à partir de données de la littérature, de modéliser l'évolution des patients sur la totalité de l'horizon temporel, et de prendre en compte leur mortalité.	gard des hypothèses retenues dans la modélisation. La combinaison d'une structure simplifiée aux hypothèses de modélisation et aux données disponibles limitées rendent l'analyse fragile et incertaine. A titre d'exemple, les patients sous nusinersen ne peuvent plus évoluer une fois l'état de santé atteint à l'issue de l'essai clinique, mais sont traités jusqu'à la fin de l'horizon temporel. Il n'est pas possible de déterminer l'impact de ce choix sur les résultats.	
Événements intercurrents Effets indésirables (EI) : – EI de grade 3 et 4 liés au traitement observés dans l'essai clinique SPR1NT. Aucun EI lié au traitement dans l'essai clinique NURTURE évaluant de nusinersen n'a été détecté. – Impact uniquement sur les coûts modélisés en une fois au premier cycle du modèle. <i>Analyses de sensibilité : [cf. Méthode d'estimation des événements intercurrents]</i> Arrêts de traitement : • onasemnogene abeparvovec : NA, injection unique ; • nusinersen : absence d'arrêt de traitement, justifié par l'industriel compte-tenu de la durée de traitement prévue pour 5 ans dans l'essai clinique NURTURE, qui est supérieure à la durée du modèle à court terme, seule partie du modèle basée sur une différence d'efficacité entre les traitements. <i>Analyses de sensibilité : arrêt de traitement nusinersen :</i> – 2 copies : 15 % à 10 ans (différentiel de coûts de 185 465 € (vs 245 894 € en référence) et 25 % à 10 ans (différentiel de coûts de 152 834 € (vs 245 894 € en référence) ; – 3 copies : non réalisées. Traitements ultérieurs : aucun traitement n'est administré en cas d'échec au onasemnogene abeparvovec ou au nusinersen. <i>Analyses de sensibilité : aucune</i>	Effets indésirables (EI) [cf. Méthode d'estimation des événements intercurrents] Arrêts de traitement : Le choix de ne pas considérer d'arrêts de traitement par nusinersen n'est pas acceptable. Bien que la durée de traitement prévue dans l'essai NURTURE soit de 5 ans, la conjugaison de l'hypothèse selon laquelle les patients reçoivent le traitement nusinersen sur la totalité de la durée de simulation (10 ans) et l'absence d'évolution clinique des patients une fois repartis dans les différents états de santé selon les données observées dans l'essai clinique SR1NT n'est pas recevable. Par conséquent, la borne haute de la durée de traitement par nusinersen est incertaine, et est un paramètre clé de la modélisation, notamment compte-tenu de son impact sur le différentiel de coûts (cf. analyses de sensibilité en scénario). Une description plus détaillée de ces analyses aurait été appréciée. Le choix de l'industriel de ne considérer aucun arrêt de traitement par nusinersen sur 10 ans est entouré d'une forte incertitude. Traitements ultérieurs : Dans la partie à court terme du modèle, seules les données de l'essai clinique sont mobilisées, et aucun patient n'a reçu de traitement ultérieur. Des données cliniques avec un suivi plus long permettront de confirmer cette observation. En revanche, sur le modèle à long terme, aucun patient ne peut recevoir de traitement ultérieur sur les 10 ans de simulation. Le fait de n'appliquer aucun traitement dans l'analyse sur 10	[cf. Méthode d'estimation des événements intercurrents] Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	ans est très incertain, et particulièrement dépendant du maintien de l'effet traitement à long terme. Il ne peut être exclu à ce jour que des patients ait un « switch » ou une association de traitement ou un retraitement, mais le recul sur les données disponibles ne permet pas de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse à ce jour. La structure du modèle retenue n'intègre pas l'évaluation de séquences de traitement, mais a minima l'impact sur les coûts devrait être discuté. Cette hypothèse n'est pas testée dans une analyse de sensibilité en scénario, et l'impact sur les résultats n'est pas exploré.	Importante
Gestion de la dimension temporelle • Durée de simulation : 10 ans ; • Cycles : 1 mois, (correction de demi-cycle non précisé) ; • Hypothèses d'extrapolation : – Efficacité des traitements : Maintien de l'efficacité d'onasemnogene abeparvovec et nusinersen au cours du temps, compte-tenu de l'hypothèses selon laquelle les patients restent dans les états de santé qu'ils ont atteints à la fin du modèle à court terme jusqu'au décès. Ce choix est justifié par l'industriel par : • un choix conservateur de ne pas appliquer d'extrapolation des étapes neuromotrices après la fin de la période de suivi ; • l'absence de perte d'étapes neuromotrices dans les études à long terme LT-002 chez les patients présymptomatiques et LT-001 chez les patients symptomatiques ; • le mécanisme d'action d'onasemnogene abeparvovec. <i>Analyses de sensibilité : Etat de santé « apparition tardive de la SMA » possible pour les patients traités -2 copies (différentiel AV -0,02), -3 copies (différentiel AV -0,01) ; Sous états de perte des fonctions motrices possibles pour les patients traités -2 copies (différentiel AV de 0,02, dominance de ZOLGENSMA), -3 copies (les conclusions restent inchangées).</i> – Mortalité : extrapolation de la survie indépendante des traitements reçus en corrélation avec l'atteinte des étapes de développement des fonctions motrices ; – Scores d'utilité : évolution des scores d'utilité relatifs aux états de santé en fonction de l'âge de la cohorte (cf. estimation de l'utilité).	Hypothèse sur le maintien de l'efficacité des traitements Compte-tenu de son mécanisme d'action et de l'absence de progression des patients dans l'étude à long terme chez les patients présymptomatiques (LT-002), l'hypothèse de maintien de l'efficacité des traitements à moyen terme semble understandable. En revanche, les résultats de l'étude à long terme chez les patients symptomatiques ne permettent pas de présumer du maintien de l'efficacité chez les patients présymptomatiques, compte-tenu de la modification de l'histoire naturelle de la pathologie lors d'une prise en charge à un stade plus précoce. Par conséquent, des données à long terme sont nécessaires pour justifier l'hypothèse d'une efficacité constante sur 10 ans pour onasemnogene abeparvovec, générant une forte incertitude. Cette hypothèse sur l'effet traitement est à interpréter au regard de la structure du modèle retenue. Aucun élément de justification n'est développé pour nusinersen. De plus, il réside une incertitude également sur une éventuelle toxicité tardive du médicament évalué. Les analyses de sensibilité testant l'apparition tardive de la SMA et la perte des fonctions motrices acquises génèrent respectivement un différentiel d'efficacité de -0,01 AV et de 0,02 AV pour l'onasemnogene abeparvovec. Par conséquent, le choix d'un maintien de l'efficacité a un impact majeur de résultats, variant d'une dominance de l'onasemnogene abeparvovec à un RDCR de 24 533 200 €/QALY <i>versus</i> ZOLGENSMA pour les patients ayant 2 copies du gène SMN2 et 19 706 000 €/QALY <i>versus</i> ZOLGENSMA pour les patients ayant 3 copies du gène SMN2. En effet, toute variation minime sur l'efficacité a un	[cf. Structure du modèle]

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	impact important sur les résultats, dans la mesure où l'efficacité des deux produits semblent très proches. Mortalité Le choix de considérer une survie dans chaque état de santé indépendante du traitement reçu est justifié compte-tenu de l'absence de données à long-terme pour les traitements. Toutefois, les courbes de Kaplan-Meier sur la survie ne rapportent pas les nombres de patients à risque. La survie appliquée demeure incertaine.	
Méthodes d'estimation des probabilités de transition et des courbes de survie Sources de données : - <i>Matching-adjusted indirect comparison</i> (MAIC) non ancrée ayant pour objectif la comparaison de l'onasemnogene abeparvovec au nusinersen. • La MAIC a été réalisée à partir : - des données individuelles de l'essai SPR1NT : essai clinique de phase III, non randomisé, non comparatif, conduit en ouvert chez 30 patients inclus dans 16 centres dans 6 pays, évaluant l'efficacité et la tolérance de l'onasemnogene abeparvovec et ayant pour co-critères de jugement principaux la proportion de patients acquérant la station assise indépendante jusqu'à l'âge de 18 mois dans la cohorte de patients ayant 2 copies du gène SMN2 et la proportion de patients acquérant la station debout indépendante jusqu'à l'âge de 24 mois dans la cohorte de patients ayant 3 copies du gène SMN2. - des données individuelles de l'étude LT-002 : étude d'extension de l'essai SPR1NT ; - des données agrégées de l'essai NURTURE : essai clinique de phase II, mono-bras, conduit en ouvert chez 25 patients présymptomatiques, évaluant l'efficacité et la tolérance de nusinersen. • Méthode : ajustement des différences observées entre les essais au niveau de potentiels modificateurs d'effet, en répondant les données individuelles de manière à être comparables aux caractéristiques des patients retrouvées dans les données agrégées. Les variables considérées comme modificateurs de l'effet traitement et facteurs pronostiques pertinents définis sur commentaires d'experts retenus sont :	Les sources de données sont clairement présentées. Estimation des paramètres de l'efficacité dans la MAIC L'évaluation de la faisabilité de la méthode de comparaison indirecte est bien décrite, et les points d'hétérogénéité entre les essais cliniques (design de l'étude, la population de patients, les critères d'inclusion et d'exclusion, la taille de l'échantillon, les caractéristiques des patients à l'inclusion et les critères de jugement) ont été analysés. Toutefois, la définition du critère de survenue d'événements respiratoires diffère entre l'essai SPR1NT et NURTURE. En effet, dans l'essai NURTURE, la survenue d'événement respiratoire est plus précoce (à partir de 7 jours de ventilation qui peut-être non invasive) que dans l'essai SPR1NT (à partir de 14 jours consécutifs de ventilation). Cependant, il n'y a pas d'indication de durée journalière minimale dans SPR1NT <i>versus</i> NURTURE qui indiquait plus de 6h/j en continu. Il n'y a pas d'autres différences sur les 2 autres critères (marche et station assise sans assistance) que ce soit pour la cohorte de patients avec de 2 copies ou 3 copies. Toutefois, ces résultats sont à prendre avec précaution, compte-tenu : - du peu de variables disponibles ayant servi à l'ajustement. Seules 2 et 3 variables ont été retenues pour l'appariement des patients respectivement dans les cohortes de patients avec 3 copies du gène SMN2 et 2 copies du gène SMN2. Or, d'autres variables potentielles comme l'âge au diagnostic seraient susceptibles d'avoir un effet sur l'efficacité des traitements ; - de la taille faible des échantillons. Bien que l'effectif des essais cliniques soit faible, la conduite de MAIC aboutit à des effectifs après	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- dans la cohorte de patients ayant 2 copies du gène SMN2 : la valeur du potentiel d'action du muscle composé péronier (CMAP), le score CHOP-INTEND (<i>Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders</i>) et l'âge au moment du traitement. Les autres variables n'ont pas été retenues à cause de l'indisponibilité des données. - dans la cohorte de patients ayant 3 copies du gènes SMN2 : la valeur du CMAP et l'âge au moment du traitement. Les autres variables n'ont pas été retenues à cause de l'indisponibilité des données. – Données de la littérature ayant pour objectif de documenter la mortalité dans les états de santé : en l'absence de données spécifiques à chacun des états de santé présentés dans le modèle, il est fait l'hypothèse que les différents états peuvent être approximés par des types de SMA différents. Une revue de la littérature a été menée pour identifier des publications présentant des données sur l'histoire naturelle de la maladie pour des patients atteints de SMA de type 1, 2 ou 3. <i>Analyses de sensibilité (analyse complémentaire) : source Wijngaarde et al (12). Etat non assis -2 copies (conclusions restent inchangées) -3 copies (conclusions restent inchangées) ; sources Zerres et al.(14) état assis -2 copies (différentiel de 0,04 QALY), -3 copies (conclusions restent inchangées) utilités de la population générale Poder et al (18) -2 copies (conclusions restent inchangées) -3 copies (conclusions restent inchangées); ;</i> Estimation des probabilités de transition entre les états de santé correspondants à l'atteinte des fonction motrices (modèle à court terme) – Probabilités de transitions vers les états de santé correspondants à l'atteinte de fonctions motrices estimées à partir des proportions de patients observés dans chaque état de santé, estimées grâce aux résultats des critères de jugement principaux de la MAIC pour chaque traitement, et pour les patients ayant 2 ou 3 copies du gène SMN2. Estimation des courbes de survie (modèle à long terme) – Probabilité de décès indépendante du traitement reçu, estimée à partir de courbes de survie issues de la littérature, extrapolées par des distributions paramétriques. • Sélection de la distribution selon l'étude visuelle, les critères d'ajustement statistiques AIC et BIC, et la plausibilité clinique – Application de distribution paramétrique à l'entrée du modèle ;	ajustement de 13 patients ayant 2 copies et 9 patients ayant 3 copies. Compte-tenu de ces éléments, la comparaison indirecte de type MAIC est fragile et ne permet pas de hiérarchiser les traitements entre eux de manière robuste, dans un contexte d'une pathologie touchant un faible nombre de patients. Estimation des paramètres de l'efficacité à partir des données de la littérature En l'absence de données, le recours à des proxys cliniques pour chaque état de santé en vue d'estimer les données d'efficacité à long terme est justifié. Néanmoins, les approximations des états de santé par des types de SMA différent de ceux proposés pour les données de qualité de vie ou de coûts de suivi de la maladie. Estimation des probabilités de transition entre les états de santé correspondants à l'atteinte des fonction motrices (modèle à court terme) Les paramètres d'efficacité intégrés ne correspondent pas à des probabilités de transition. Ce point interroge sur la structure du modèle de Markov retenue pour l'analyse. [cf. Structure du modèle] Estimation des données de survie (modèle à long terme) A la suite du modèle de court terme, les patients sont répartis soit dans l'état « développement normal » soit dans les états de santé traduisant un retard de l'atteinte des fonctions motrices. Pour documenter la mortalité (indépendamment du traitement précédemment reçu), des données issues de la littérature sont mobilisées, ce qui est acceptable. Toutefois, l'estimation des courbes de survie du modèle à long terme présente plusieurs limites : – les données extrapolées reposent sur un faible échantillon, introduisant de l'incertitude à long terme. Le nombre de patients à risque des courbes de Kaplan-Meier n'a pu être documenté ;	[cf. Structure du modèle] [cf. Structure du modèle]

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– En l'absence de donnée spécifique pour chaque état de santé, il est fait l'hypothèse que chaque état de santé peut être approximé par des types de SMA différents (cf. Tableau 21). Le choix des proxys cliniques repose sur l'avis d'experts. <i>Analyses de sensibilité : Extrapolation non assis VP distribution log-normale -2 copies et 3 copies (conclusions restent inchangées) ; Extrapolation non assis log-normal -2 copies et 3 copies : (conclusions restent inchangées) ; Extrapolation assis distribution log-normale -2 copies et -3 copies (conclusions restent inchangées) ;</i>	– certains choix de fonction d'extrapolation ne sont pas toujours adaptés ou justifiés (i.e. : la fonction exponentielle semble visuellement surestimer la survie dans l'état « non assis VP » mais l'impact sur les résultats est nul puisqu'aucun patient ne transite par cet état ou entre l'état « non assis » vers « décès », le choix de la loi est peu étayé). – pour la transition de l'état « assis » vers « décès », l'application d'un HR issu de l'étude Wijngaarde et al. (2020) (12) est incertain. De manière générale, la méthode d'estimation des paramètres d'efficacité dans la modélisation traduit la difficulté à hiérarchiser les traitements entre eux, et à générer des extrapolations robustes sur le long terme. Le manque de recul sur les données cliniques et sur l'histoire de la pathologie dans cette indication se traduit par une incertitude forte autour des résultats. Les données observationnelles sont ainsi limitées pour décrire l'histoire naturelle de la SMA sur le long terme [cf. Structure du modèle]. Les estimations issues de littérature sont à prendre avec précaution, dans la mesure où les publications sont assez anciennes, et pas spécifiques de la population française [cf. validation externe].	[Cf validation externe]
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Effets indésirables : sélection des EI présents chez au moins 1 patient dans l'essai SPR1NT. Le taux de survenue des EI est estimé à partir du nombre d'observations sans prise en compte de la récurrence (cf. Tableau 29). <i>Analyses de sensibilité : Exclusion des EI, populations avec 2 copies et 3 copies (conclusions restent inchangées) ; Inclusion des MAT, populations avec 2 copies et 3 copies (conclusions restent inchangées).</i> Arrêts de traitements : • onasemnogene abeparvovec : NA ; • nusinersen : aucun arrêt n'est modélisé. Traitements ultérieurs : aucun traitement ultérieur n'est modélisé. <i>Analyse de sensibilité : aucune</i>	Effets indésirables : la description de la méthode d'estimation des événements indésirables des EI est globalement acceptable. La fréquence de survenue des EI retenue dans l'évaluation est estimée à partir des patients ayant eu au moins un événement et non la fréquence totale d'événements observée au cours de l'essai. Ce choix n'est pas discuté dans la modélisation. Il est toutefois attendu un impact mineur de ce choix sur les résultats des analyses de sensibilité. De plus, ne pas retenir des EI pour le produit nusinersen n'est pas conforme au guide méthodologique, mais ne favorise pas le produit évalué. La prise en compte du risque de survenue de microangiopathies thrombotiques reste empreinte d'incertitude, faute de données. Arrêts de traitement et traitements ultérieurs [cf. Événements intercurrents]	Aucune

Validation

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Vérification technique : contrôle qualité du modèle réalisé et tests de cohérence et tests de valeurs extrêmes ; – Validation interne : exercice de validation en comparant les données cliniques simulées et celles des essais cliniques ; – Validation externe : exercice de validation en comparant les données cliniques simulées à celles d'études issues de la littérature ; • Pour la cohorte ayant 2 copies du gène SMN2 : études Gregoret et al (10), Kolb et al (11), Finkel et al (13), Wijngaarde et al (12) et Zerres et al (14) ; • Pour la cohorte ayant 3 copies du gène SMN2 : études Gregoret et al (10), Kolb et al (11), Finkel et al (13), Wijngaarde et al (12) et Zerres et al (14) ; – Validation croisée : exercice de validation avec les évaluations médico-économiques de onasemnogene abeparvovec soumises au NICE.	L'exercice de validation interne proposée ne permet pas de comparer les données modélisées. En effet, comme le rapporte l'industriel, la comparaison des données est difficile dans la mesure où les essais cliniques mesurent l'atteinte de fonctions motrices alors que les données du modèle sont basées sur l'âge auquel les patients atteignent ces fonctions. Concernant la validation externe, l'exercice de comparaison de la survie globale n'apporte pas de validation des données. En effet, aucun patient ne décède sur toute la durée de simulation de 10 ans. Exceptée la publication Wijngaarde et al (2020) (12) qui présente des données dans le même ordre de grandeur, les données observationnelles disponibles pour assurer la validité externe du modèle sont très limitées. A ce jour, les données présentées ne permettent pas de confirmer ou d'infirmer les résultats d'efficacité modélisés sur le long terme reposant sur des hypothèses fortes. Un suivi à plus long terme est nécessaire. L'exercice de validation croisée avec les évaluations médico-économiques soumises au NICE n'est que peu informative, compte-tenu notamment de l'absence de prise en considération du comparateur nusinersen.	Importante

Estimation de l'utilité

Sources de données :

- Indisponibilité des données de qualité de vie dans l'essai clinique.
- Revue de la littérature collectant des données d'utilité dans la SMA [détails des études décrites en Complément C].
- Etude McMillan et al. (2021) (15) : ayant pour objectif de définir le fardeau de la SMA au Canada tel que rapporté par les patients et les aidants.

	Proxy	Source
Développement normal	Population générale	Ara et Brazier (2010) (17)
Non-assis	Type 1	McMillan et al. (2021) (15)

De manière générale, au regard des conséquences importantes sur la qualité de vie de la pathologie et des traitements, la qualité de vie des patients est essentielle à prendre en compte dans le cadre de ce dossier. Compte tenu de l'âge des patients concernés par l'indication en présymptomatique, la difficulté d'obtenir des données de qualité de vie robustes chez des nouveau-nés est soulignée. Toutefois, des approches d'estimation fondées sur des proxys de répondants peuvent être testées et a minima dûment discutées dans cette situation afin d'estimer les scores d'utilité. Les recommandations méthodologiques nationales et internationales reconnaissent le manque de méthodes standardisées relatives et l'incertitude relative à l'estimation des utilités pour ces populations mais ne s'opposent pas à toute analyse fondée sur les connaissances méthodologiques et la littérature actuelle.

Importante

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
Non-assis avec VP	Type 1	McMillan et al. (2021) (15)		Il est regrettable que des données de qualité de vie robustes ne soient pas disponibles, dans la mesure où cette pathologie et ses traitements ont un retentissement important sur la qualité de vie des patients Par conséquent, en l'absence de collecte de données de qualité de vie au cours de l'essai clinique SPRINT, le choix de recours à une source de données externe pour estimer les scores d'utilité est acceptable. Toutefois, une hypothèse d'équivalence des systèmes de santé français et canadien fondée sur avis d'experts, est avancée afin de justifier le choix de l'étude McMillan et al. (2021) (15). Il ne peut être exclu que les pondérations des préférences entre les populations soient différentes. Des sources de données alternatives sont testées en analyse de sensibilité en scénario. Ces analyses ont une portée limitée compte-tenu de la transposabilité limitée des patients de ces études à la population simulée. Ces analyses de sensibilité génèrent respectivement un différentiel de -0,01 QALY à -0,09 pour l'onasemnogene abeparvovec pour les patients ayant 3 copies du gène, ce qui engendre une variation du RCDR d'environ 156 millions €/QALY en analyse de référence à un RDCR de 2 142 463 €/QALY de nusinersen <i>versus</i> ZOLGENSMA. Par conséquent, le choix de la source de données a un impact majeur sur les résultats, puisque toute variation minimale sur les scores d'utilité a un impact important sur les résultats, compte-tenu du différentiel de QALY négligeable entre les deux bras. De plus, le choix de certains proxys d'états de santé proposés questionne, en particulier les choix concernant : - le score d'utilité dans l'état de santé « Retard de la marche » correspondant au score d'utilité de la population générale ; - les scores d'utilité identiques dans les états de santé « Non assis avec VP » et « Non assis ». Ces choix insuffisamment discutés, reposent uniquement sur l'avis d'experts et demeurent incertains, au regard notamment de l'hétérogénéité des proxys cliniques retenus selon le type de données. L'impact	
Assis	Type 2	McMillan et al. (2021) (15)			
Retard de la marche	Population générale	Ara et Brazier (2010) (17)			
Scores d'utilité introduits dans le modèle - Absence de données d'utilité spécifiques à chaque état de santé : des proxys ont été retenus pour les différents types de SMA ; - Application des scores d'utilité indépendamment du traitement reçu, par état de santé et en fonction de l'âge ; - Absence de prise en compte des désutilités liées aux EI en analyse de référence.					
	Proxy	Valeur d'utilité			
Développement normal	Population générale	Population générale en fonction de l'âge			
Non-assis	Type 1	0,32 (SD : 0,25)			
Non-assis avec VP	Type 1	0,32 (SD : 0,25)			
Assis	Type 2	0,46 (SD : 0,23)			
Retard de la marche	Population générale	Population générale en fonction de l'âge			
<i>Analyses de sensibilité : autres sources de données</i> 2 copies : Sources Zerres et al. état assis (14) (les conclusions restent inchangées) ; Utilités retard de la marche source Mac Millan (15) (différentiel de QALY : 1,02 versus 0,54 en référence) Utilités retard de la marche source Belter et al. (16) ((différentiel de QALY : 1,05 versus 0,54 en référence) 3 copies : Utilités retard de la marche source Mac Millan (15) 2 142 463 €/QALY (nusinersen vs onasemnogene abeparvovec) ; Utilités retard de la marche source Cherish 7 569 200 €/QALY (nusinersen vs onasemnogene abeparvovec) ; Utilités retard de la marche source Belter et al (16) 2 030 725 €/QALY					

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
(nusinersen vs onasemnogene abeparvovec) ; Désutilité associées aux EI 14 004 044 €/QALY (nusinersen vs onasemnogene abeparvovec)	de ces hypothèses sur les résultats n'est pas connu [cf. structure du modèle]. Enfin, les désutilités associées aux événements indésirables ne sont pas intégrées en analyse de référence. Ce choix est justifié par l'industriel compte-tenu de la complexité d'identifier de telles données dans la littérature et d'un impact supposé minime sur les résultats. Ce dernier argument est discutable au regard de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients. L'analyse de sensibilité incluant les désutilités associées aux EI, conduite uniquement chez les patients ayant 3 copies du gène SMN2, génère également des variations majeures du RDCR, compte-tenu du différentiel de QALY négligeable entre les deux bras.	

Estimation des coûts

Tous les coûts sont actualisés en Euros₂₀₂₂ selon l'indice des prix à la consommation pour les services de santé. Des données spécifiques à chacun des états de santé présentés dans le modèle n'étant pas disponibles, il est fait l'hypothèse que les différents états peuvent être rapportés à des types de SMA différents (cf. Tableau 33). Coûts d'acquisition : – onasemnogene abeparvovec : administration unique selon le RCP et valorisation à partir de l'indemnité fixé dans le cadre de son ATU ; – nusinersen : posologie selon le RCP et valorisation sur la base du prix public toutes taxes comprises (PPTTC) unitaire disponible sur la base des médicaments et informations tarifaires (BdM-IT). Coût d'administration : – onasemnogene abeparvovec : administration par voie intraveineuse valorisée sur la base des coûts de l'ENCC 2019 associés aux GHM 28Z17Z, pondérés par la répartition public / privé. Coûts des suppléments pour des patients en « réanimation pédiatrique » (REP) ou « surveillance continue » (SRC) valorisés à partir de tarifs journaliers et de la durée de séjour. Examens biologiques et coût du prednisolone administrés en pré-traitement avant injection d'onasemnogene abeparvovec, valorisés selon les bases de données de l'Assurance Maladie (ex : tarifs TNB, NABM, CCAM) et le PPTTC	Les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations méthodologiques. En revanche, les coûts directs non-médicaux ne sont pas considérés, par exemple le coût des allocations handicap et celui de la scolarité spécialisée ou avec auxiliaire de l'enfant. La seule prise en compte des coûts du matériel médical et des actes paramédicaux ne suffit pas à se rendre compte du coût du handicap. Toutefois, dans la mesure où très peu de patients sont dans les états de santé « Non assis » ou « Assis » dans le modèle, qui correspondent à des états de pathologies sévères avec handicap moteur important, la non prise en compte de ces coûts devrait avoir un impact limité. Aucune analyse de sensibilité n'est fournie sur l'intégration des coûts liés au handicap, ne permettant pas d'estimer l'impact de non prise en compte des coûts non médicaux liés au handicap. Des proxys cliniques pour chaque état de santé sont proposées par l'industriel pour estimer les coûts de suivi. Les approximations des états de santé par des types de SMA différent de ceux proposés pour les données d'efficacité à long terme ou de qualité de vie. Cette hypothèse forte est notamment liée à la structure du modèle retenu non appropriée.	Mineure [cf. Structure du modèle]
---	---	---

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
disponible sur la base BdM-IT. Prise en compte du poids moyen retrouvé dans l'essai SPRINT ; - nusinersen : administration par voie intrathécale valorisée sur la base des coûts de l'ENCC 2019 associés aux GHM 28Z17Z, pondérés par la répartition public / privé. Suivi médical : - coûts de suivi hospitaliers : coût mensuel moyen pour chaque type d'hospitalisation selon chaque état de santé considéré, issu d'une étude PMSI sur la prise en charge hospitalière des patients atteints de SMA en fonction du type de SMA (type 1 ou type 2 et plus) et valorisés via ENC. Une approximation des états de santé par différents types de SMA est proposée ; - coûts de suivi de routine en ville : consultations médicales, soins auxiliaires, dispositifs médicaux, examens biologiques. Fréquences et natures des examens repris de l'évaluation de nusinersen, estimées sur la base d'avis d'experts. Valorisation via tarif CCAM et TNB. Coûts des événements indésirables : ENCC 2019 associés aux GHM correspondants à chaque événement pondéré par la répartition public / privé. Coût du transport sanitaire : appliqué pour chaque hospitalisation (administration des traitements, EI). Valorisation à partir du rapport de l'inspection générale des finances de 2016 sur la revue des dépenses relatives aux transports sanitaires actualisé en €2022. Coûts des soins de fin de vie : il est fait l'hypothèse que le décès interviendrait au cours d'une hospitalisation, dont les coûts sont déjà pris en compte.	L'identification et la mesure des ressources consommées pour le suivi de routine en ville, reposent sur les données de l'avis économique de nusinersen (2017) dans l'indication des patients symptomatiques et l'interrogation d'experts, ne constituant pas une méthodologie robuste. De plus, la fréquence et la nature des examens sont repris de l'évaluation de nusinersen, qui lors de l'évaluation avaient été relevés questionnables quant à leur transposabilité à la prise en charge globale en France. L'hypothèse selon laquelle les coûts de décès sont intégrés aux coûts d'hospitalisation n'est pas discutée, ni explorée par l'industriel. Toutefois, les deux groupes comparés sont affectés de manière comparable dans le modèle, l'impact attendu sur les résultats est attendu négligeable.	Mineure
Analyse de l'incertitude		
Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres : - Paramètres d'efficacité et de tolérance, scores d'utilité, paramètres des coûts. Pour chaque paramètre issu d'une estimation, les IC ou un intervalle de valeurs probables ont été testés. Analyse de sensibilité déterministe en scénarios : Choix structurants : horizon temporel (20 ans et 30 ans) taux d'actualisation (0 et 4,5%) ; Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation :	De manière générale, la présentation des résultats est incomplète, en particulier le choix de ne pas présenter les RDCR. Par ailleurs, l'ensemble des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes est confuse et n'est pas présenté pour l'analyse coût-efficacité. Bien que l'industriel souligne le manque de données sur la durée de traitement de nusinersen, sa non-intégration dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes est regrettable, dans la mesure où ce paramètre impacte fortement les résultats.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• simulation d'efficacité : état de santé avec apparition tardive de la SMA, sous-états avec perte des fonctions motrices possibles, fonctions d'extrapolation de l'état non-assis VP et non assis et assis, sources de données à long terme, intégration des données d'efficacité par le biais d'une comparaison indirecte naïve, arrêt de traitement de nusinersen de 15% et 25% à 10 ans ; • simulation de la tolérance : absence d'EI, inclusion des MAT ; • variables décrivant les scores d'utilité : autres sources de données : Ponder et al. (2017) (18), Cherish (Malone et al 2019) (7), Belter et al (2020), application de désutilités ; • Variables de coûts : prix du traitement. Analyse probabiliste (liste des variables incluses) : – Paramètres d'efficacité et de tolérance, scores d'utilité, paramètres des coûts. La liste des distributions utilisées sont rapportées dans le [complément C, cf. Tableau 56]		

3.2. Étude d'efficience : 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				Analyse probabiliste associée
Résultats chez les patients présentant 2 copies du gène SMN2				La courbe d'acceptabilité n'est présentée que pour l'analyse de type coût-utilité, ce qui n'est pas recevable.
Résultats de l'analyse coût-efficacité :				
Stratégie	Coûts (€)	AV	RDCR (€/AV)	
Onasemnogene abeparvovec	1 988 352 €	8,91	-	
Nusinersen	2 234 246 €	8,91	-	
 Au vu de la différence d'efficacité minimale en termes d'années de vie gagnées, l'industriel a fait le choix de ne pas présenter les RDCR de l'analyse de référence. Selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'analyse de référence conduit à un RDCR de nusinersen <i>versus</i> ZOLGENSMA estimé à environ 257 millions d'euros/AVG.				
Résultats de l'analyse coût-utilité :				
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)	
Onasemnogene abeparvovec	1 988 352 €	8,55	Dominant [non retenu par la CEESP]	
Nusinersen	2 234 246 €	8,01	-	
Résultats chez les patients présentant 3 copies du gène SMN2				La courbe d'acceptabilité n'est présentée que pour l'analyse de type coût-utilité, ce qui n'est pas recevable.
Résultats de l'analyse coût-efficacité :				
Stratégie	Coûts (€)	AV	RDCR (€/AV)	
Onasemnogene abeparvovec	1 953 977 €	8,91	-	

Nusinersen	2 151 830 €	8,91	-
------------	-------------	------	---

Au vu de la différence d'efficacité minimale en termes d'années de vie gagnées, l'industriel a fait le choix de ne pas présenter les RDCR de l'analyse de référence. Selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'analyse de référence conduit à un RDCR de nusinersen *versus* ZOLGENSMA estimé à environ 150 millions d'euros/AVG.

Résultats de l'analyse coût-utilité :

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)
Onasemnogene abeparvovec	1 759 477 €	8,55	-
Nusinersen	2 151 830 €	8,55	-

Au vu de la différence d'efficacité minimale en termes de QALY, l'industriel a fait le choix de ne pas présenter les RDCR. Selon les hypothèses retenues dans la modélisation, l'analyse de référence conduit à un RDCR de nusinersen *versus* ZOLGENSMA estimé à environ 156 millions d'euros/QALY.

Variation du RDCR en fonction du prix

Chez les patients présentant 2 copies du gène SMN2

Au vu de la différence d'efficacité minimale en termes d'années de vie gagnées entre les traitements par ZOLGENSMA et par SPINRAZA pour les patients présentant 2 copies du gène SMN2, les traitements sont considérés comme équivalents en termes d'efficacité et le laboratoire n'a pas présenté les valeurs de RDCR pour une baisse de prix de [REDACTED].

Chez les patients présentant 3 copies du gène SMN2

Au vu de la différence d'efficacité minimale en termes d'années de vie gagnées entre les traitements par ZOLGENSMA et par SPINRAZA pour les patients présentant 3 copies du gène SMN2, les traitements sont considérés comme équivalents en termes d'efficacité et l'industriel n'a pas présenté les valeurs de RDCR pour une baisse de prix de [REDACTED].

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Chez les patients présentant 2 copies du gène SMN2

Scénario	Différence AV	Différence QALY	Différence Coûts	€/AV	€/QALY
Basecase	0,00	0,54	-245 894 €	-	Dominant

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

Chez les patients présentant 3 copies du gène SMN2

Scénario	Différence AV	Différence QALY	Différence Coûts	€/AV	€/QALY
Basecase	0,00	0,00	-197 853 €	-	-

Horizon temporel 20 ans	0,00	0,99	-1 795 531 €	-	Dominant
Horizon temporel 30 ans	0,00	1,35	-3 001 305 €	-	Dominant
Actualisation 0 %	0,00	0,61	-473 756 €	-	Dominant
Actualisation 4,5 %	0,00	0,49	-90 454 €	-	Dominant
Apparition tardive de la SMA	-0,01	0,53	-245 332 €	-	Dominant
Perte d'étapes motrices	0,02	0,55	-246 070 €	Dominant	Dominant
Sources Zerres et al. état assis	0,04	0,55	-237 466 €	Dominant	Dominant
Arrêt de traitement SPINRAZA 15% à 10 ans	0,00	0,58	-185 465 €	-	Dominant
Arrêt de traitement SPINRAZA 25% à 10 ans	0,00	0,62	-152 834 €	-	Dominant
Utilités retard de la marche source Mac Millan	0,00	1,02	-245 894 €	-	Dominant
Utilités retard de la marche source Belter et al.	0,00	1,05	-245 894 €	-	Dominant

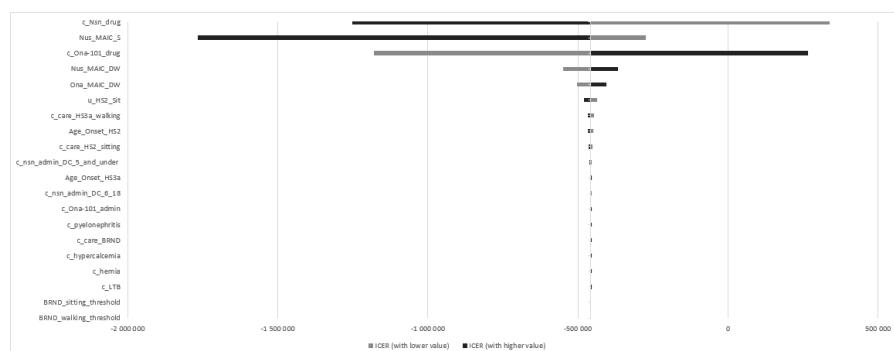
Horizon temporel 20 ans	0,00	0,00	-1 704 080 €	-	-
Horizon temporel 30 ans	0,00	0,00	-2 876 915 €	-	-
Actualisation 0 %	0,00	0,00	-419 221 €	-	-
Actualisation 4,5 %	0,00	0,00	-46 834 €	-	-
Apparition tardive de la SMA	-0,01	-0,01	-197 060 €	-	-
Perte d'étapes motrices	0,00	0,00	-197 853 €	-	-
MAIC	0,00	0,00	-194 612 €	-	-
Utilités retard de la marche source Mac Millan	-0,09	0,00	-197 853 €	-	2 142 463 € (SPINRAZA vs ZOLGENSMA)
Utilités retard de la marche source Cherish	-0,03	0,00	-197 853 €	-	7 569 200 € (SPINRAZA vs ZOLGENSMA)
Utilités retard de la marche source Belter	-0,10	0,00	-197 853 €	-	2 030 725 € (SPINRAZA vs ZOLGENSMA)
Désutilités associées aux Eis	-0,01	0,00	-197 853 €	-	14 004 044 € (SPINRAZA vs ZOLGENSMA)

Analyse de sensibilité déterministes

Chez les patients présentant 2 copies du gène SMN2

Les résultats de l'analyse de sensibilité déterministes ne sont présentés qu'en €/QALY.

Figure 2. Diagramme en tornade analyse de référence 2 copies de l'analyse coût-utilités



Toutes choses égales par ailleurs, les 5 paramètres ayant le plus d'impact sur le résultat de l'analyse principale sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 7. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Analyse principale – RDCR Dominant		
Paramètre	Borne basse	Borne haute
Coût acquisition SPINRAZA	337 809 €/QALY	Dominant
% patients assis – MAIC SPINRAZA	Dominant	Dominant
Coût acquisition ZOLGENSMA	Dominant	266 173 €/QALY

Chez les patients présentant 3 copies du gène SMN2

Le diagramme en tornade n'est présenté que pour les coûts et en €/QALY.

Figure 4. Diagramme en tornade analyse de référence 3 copies sur les coûts uniquement

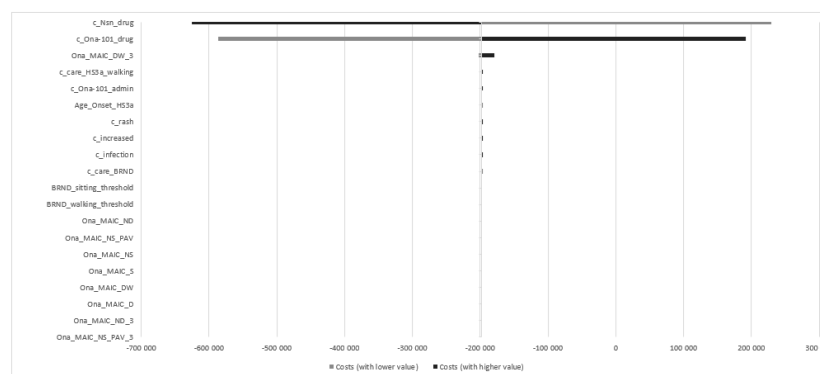
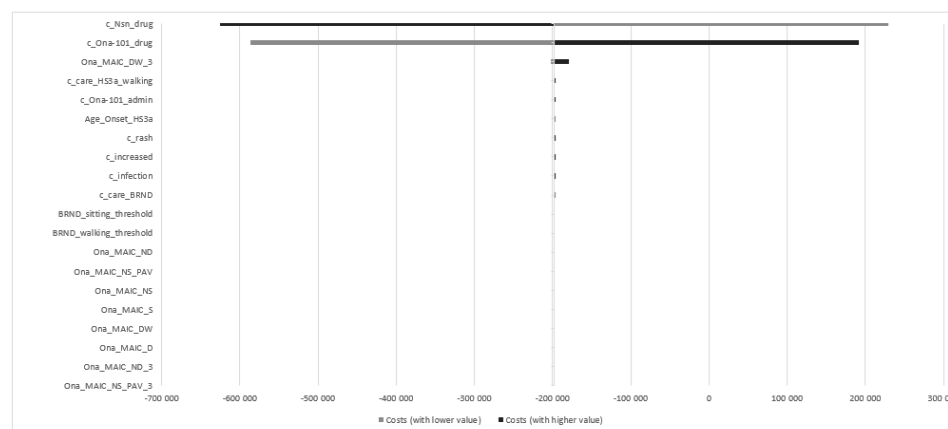


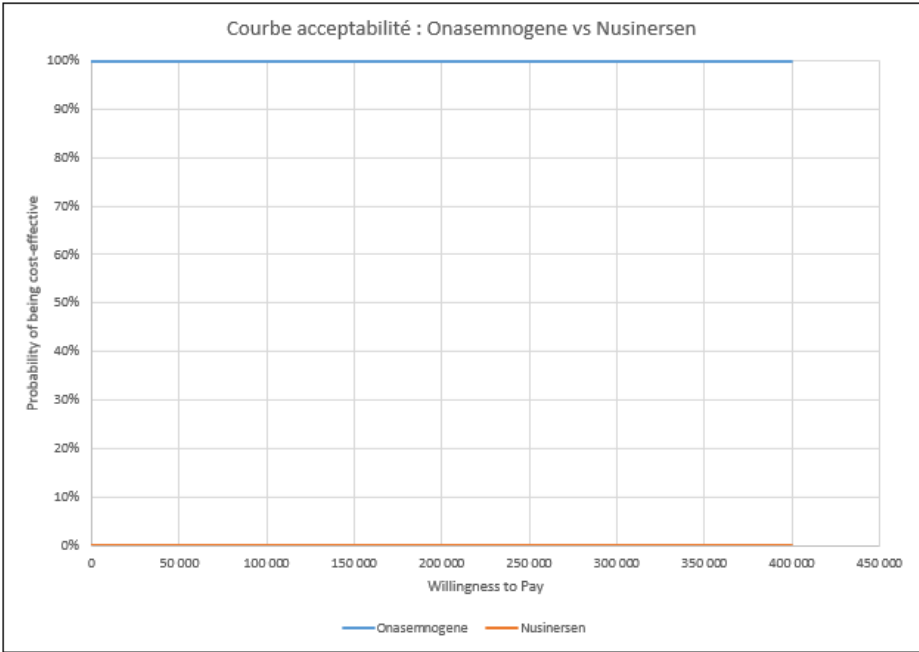
Figure 5. Diagramme en tornade analyse de référence 3 copies de l'analyse coût-utilités



% patients état retard de la marche – MAIC SPINRAZA	Dominant	Dominant
% patients état retard de la marche – MAIC ZOLGENSMA	Dominant	Dominant

Au vu de la dominance de ZOLGENSMA par rapport à SPINRAZA (revendiquée par le laboratoire) [non retenue par la CEESP], la courbe d'acceptabilité montre que ZOLGENSMA a une probabilité de 100% d'être la stratégie la plus efficiente quelle que soit la propension à payer considérée.

Figure 3. Courbe d'acceptabilité chez les patients présentant 2 copies du gène SMN2



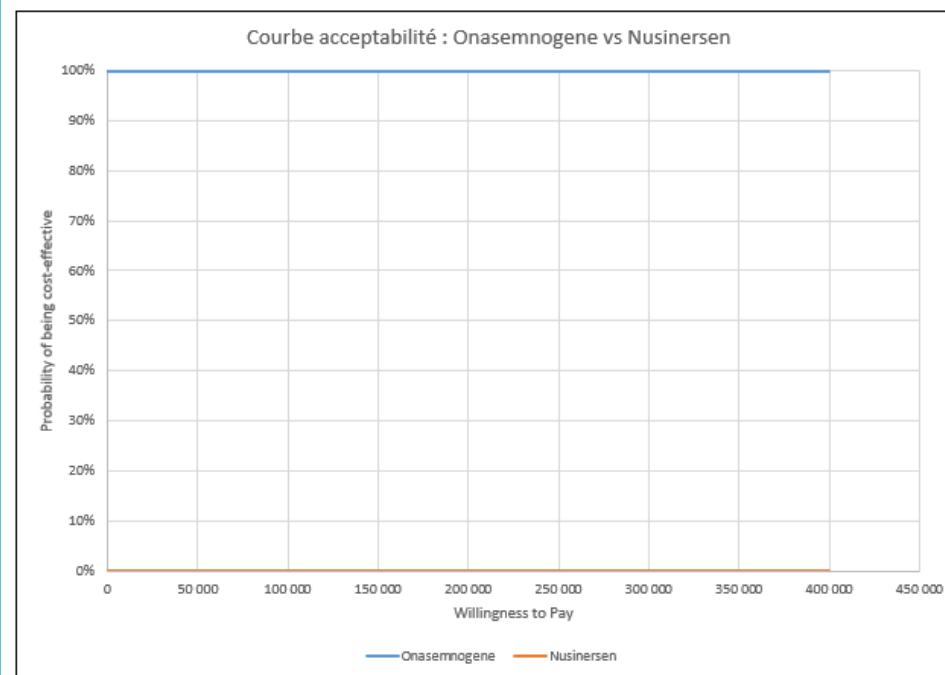
Toutes choses égales par ailleurs, les 5 paramètres ayant le plus d'impact sur le résultat de l'analyse principale sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 8. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Paramètres	Impact sur les LY	Impact sur les QALY	Impact sur les coûts
Répartition des patients dans l'état retard de la marche via la MAIC	< 0,001	< 0,001	Oui
Age d'apparition des symptômes pour les patients en retard de la marche	Non	< 0,001	Oui
Coût acquisition SPINRAZA	Non	Non	Oui
Coût acquisition ZOLGENSMA	Non	Non	Oui
Coût de suivi état retard de la marche	Non	Non	Oui

La courbe d'acceptabilité montre que ZOLGENSMA a une probabilité de 100% d'être la stratégie la plus efficiente quelle que soit la propension à payer considérée **[non retenu par la CEESP]**.

Figure 6. Courbe d'acceptabilité chez les patients présentant 3 copies du gène - SMN2



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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer les conséquences budgétaires annuelles liées à l'introduction de ZOLGENSMA sur le marché français en monothérapie dans le traitement de l'amyotrophie spinale chez des patients présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2.	L'objectif de l'évaluation économique tel que formulé par l'industriel ne porte pas sur la totalité du périmètre de l'AMM. L'indication demandée dans le cadre de la réévaluation porte sur le périmètre de l'AMM. L'évaluation économique quant à elle concerne uniquement les patients présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2. Il est à noter que d'un point de vue évaluation économique, cette indication n'a pas été précédemment évaluée par la CEESP.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	Conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Horizon temporel : 3 ans <i>Analyses de sensibilité</i> : 5 ans – 2 et 3 copies : (IB +40%)	Ce choix est acceptable et conforme au guide méthodologique de l'analyse d'impact budgétaire. L'analyse de sensibilité en scénario à 5 ans est fournie.	Aucune
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficacité, à savoir : les patients présymptomatiques atteints de SMA avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et présentant jusqu'à 3 copies du gène SMN2. Sous-population d'analyse : en fonction du nombre de copies du gène SMN2 : – une sous-population de patients avec 2 copies du gène SMN2 ; – une sous-population de patients avec 3 copies du gène SMN2.	La population d'analyse correspond à l'indication plus restreinte que celle pour laquelle une réévaluation de l'ASMR est sollicitée. En effet, uniquement les patients présymptomatiques sont inclus dans la présente analyse. Le choix de présenter deux sous-populations de patients en fonction du nombre de copies du gène SMN2 est acceptable, compte tenu de la variabilité attendue en termes d'efficacité (le nombre de copies du gène SMN2 serait inversement proportionnel à la sévérité de la maladie) et ainsi que du design de l'essai clinique SPR1NT et des données disponibles.	Aucune
Population cible : L'estimation de la population repose sur : – le nombre de naissances vivantes en France estimé à 738 000 naissances selon l'INSEE en 2020 ; – l'incidence de la SMA chez les nourrissons estimée à 16,67/100 000 nourrissons selon le PNDS 2020 (2), soit 123 patients ;	Les sources de données et la méthode d'estimation de la population cibles sont acceptables. Toutefois, la méthode d'estimation de la population soulève les limites suivantes : – l'incidence annuelle est supposée stable chaque année. Cette hypothèse aurait mérité d'être plus discutée ; – la proportion de patients diagnostiqués dans le cadre du dépistage néonatal repose sur plusieurs hypothèses, notamment le maintien d'un dépistage uniquement dans les deux régions de l'expérimentation actuelle sur les 3	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– les données de la littérature Vill 2021, Kariyawasam 2019, Kay 2020, Chien 2017, Danguloff 2020, Boemer 2021, Hale 2021), qui documentent la proportion du nombre de copies du gène SMN2, avec : • 0% de patients avec 1 copie du gène SMN2 ; • 47 % de patients avec 2 copies du gène SMN2 ; • 25% de patients avec 3 copies du gène SMN2 ; soit 89 patients atteints de SMA ayant 2 ou 3 copies du gènes SMN2. – Parmi ces 89 patients : • il est considéré que 5 patients sont diagnostiqués grâce à un membre de la famille parmi les individus atteints, selon l'avis de la Commission de Transparence de 2020 ; • il est fait l'hypothèse que 14% des patients seront diagnostiqués compte-tenu de l'actuelle expérimentation du dépistage néonatal dans 2 régions de France, le Grand-Est et la Nouvelle-Aquitaine, qui représentent 14% des naissances en France, soit 12 patients. Il est également fait l'hypothèse que le dépistage est quasi exhaustif et qu'il sera maintenu uniquement dans ces deux régions sur les 3 prochaines années. La population cible est estimée à 18 patients présymptomatiques (le chiffre arrondi n'est pas le même que la somme présentée dans la figure ci-dessous de 12 + 5) atteints de SMA, éligibles au traitement et présentant jusqu'à 3 copies du gène SMN2. <i>Analyse de sensibilité : taux de dépistage néonatal de 50% la 3^e année – 2 copies (IB +77%) – 3 copies (IB +77%) ; taux de dépistage néonatal de 100% – 2 copies (IB +386%) – 3 copies (IB +386%) ; exclusion des patients avec anti-AAV9 – 2 copies (IB -4,5%) – 3 copies (IB -4,5%)</i>	prochaines années. Ce choix est exploré en analyse de sensibilité, avec en particulier un scénario extrême qui considère un taux de dépistage néonatal de 100%, permettant d'estimer l'impact de ce choix sur les résultats, conduisant à une augmentation de 386% de l'impact budgétaire pour la cohorte avec 2 copies et de 3 copies. L'estimation de la population cible est ainsi fortement dépendante du taux de dépistage des patients présymptomatiques, qui demeure incertain.	
Scénarios comparés : deux scénarios – Scénario « sans onasemnogene abeparvovec », dans lequel seul le nusinersen est disponible ; – Scénario « avec onasemnogene abeparvovec » dans lequel deux interventions sont disponibles : onasemnogene abeparvovec et nusinersen.	Le choix des comparateurs retenus dans les scénarios est acceptable, et le choix des interventions non retenues est justifié. En effet, le développement concomitant de risdiplam (indisponibilité des données) est un argument recevable pour son exclusion de l'analyse. Les traitements non médicamenteux (symptomatiques) restent toutefois une option dans la prise en charge des patients atteints d'une SMA.	Aucune
Modélisation de l'AIB et hypothèses		
Modèle à cohortes incidentes avec suivi des patients incidents et prévalents.	La structure du modèle prévalent-incident est cohérente avec l'histoire naturelle de la maladie.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Les effectifs des patients dans les scénarios analysés évoluent dans le modèle pour tenir compte de la mortalité et de l'évolution des coûts de traitement et de suivi au fil des années, constituant une population prévalente à laquelle les patients de la cohorte incidente sont ajoutés. Onasemnogene abeparvovec étant un traitement à administration unique, seuls les patients incidents seront traités chaque année. Cependant, pour nusinersen la population prévalente peut également être comptabilisée.		

Parts de marché et population rejointe

Scénario SANS ZOLGENSMA

L'estimation des parts de marché est justifiée compte-tenu que seul le comparateur nusinersen est actuellement disponible sur le marché.

Scénario sans le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3
Part de marché SPINRAZA (%)	100%	100%	100%
Total	100%	100%	100%

Scénario AVEC ZOLGENSMA

L'estimation des parts de marché repose sur l'estimation d'une prescription majoritaire de ZOLGENSMA, sur la base d'avis d'experts. Il est fait l'hypothèse que 4,5% des patients ne seraient pas éligibles à recevoir ZOLGENSMA du fait d'un taux d'anticorps AAV9 trop élevé (>1 :50) et qu'une partie des patients ne seraient pas traités ZOLGENSMA par choix des familles, notamment par peur de la thérapie génique.

Scénario avec le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3
Part de marché ZOLGENSMA (%)	■	■	■

L'estimation des parts de marché est décrite et repose sur les hypothèses de l'industriel. L'hypothèse selon laquelle 15,5% des familles refuserait le traitement par peur de la thérapie génique n'est ni discutée, ni justifiée par l'industriel. Toutefois, des analyses de sensibilité sur les parts de marché de ZOLGENSMA sont conduites pour estimer l'impact de ce choix.

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
Part de marché SPINRAZA (%)	■	■	■		
Total	100%	100%	100%		
Analyses de sensibilité : parts de marché de ZOLGENSMA ■ % 2 copies (IB -6,2%) 3 copies (IB -6,3%), parts de marché de ZOLGENSMA ■ % 2 copies (IB +6,9%) 3 copies (IB +6,9%), parts de marché de ZOLGENSMA ■ % 2 copies (IB +19,4%) 3 copies (IB +19,4%).					

Données cliniques mobilisées

Le modèle d'impact budgétaire utilise les mêmes données cliniques que le modèle d'efficience, avec : – les données d'efficacité à court terme, utilisées pour estimer les distributions dans chaque état de santé au fil du temps, les états étant ceux composant la structure du modèle de l'analyse d'efficience : développement normal, non-assis (ventilation permanente), non-assis, assis, retard de la marche, apparition tardive de la SMA et décès ; – les données d'efficacité à long terme pour estimer le taux de mortalité par cycle ; – la durée de traitement de SPINRAZA, pour lequel aucun arrêt de traitement n'est considéré. Analyse de sensibilité : Aucune	Les données mobilisées dans le modèle sont décrites. L'estimation des données cliniques, reposant sur le modèle de l'analyse d'efficience, font l'objet d'une analyse critique soulevant des réserves méthodologiques identiques à l'analyse de l'efficience : en particulier, le manque de robustesse de la comparaison indirecte et l'incertitude sur la durée de traitement par nusinersen.	Importantes (en cohérence avec l'efficience)
--	--	---

Coûts pris en compte

Les postes de coûts pris en compte dans l'analyse sont : – les coûts d'acquisition des traitements ; – les coûts d'administration des traitements ; – les coûts de prise en charge des événements indésirables ; – les coûts de suivi de la maladie ; – les coûts de transports médicaux ; – les coûts des soins palliatifs. La mesure des coûts est similaire à celle de l'analyse d'efficience.	En cohérence avec l'analyse de l'efficience, l'identification et la mesure des ressources consommées pour le suivi de routine en ville, reposant sur les données de l'avis économique de nusinersen et l'interrogation d'experts, font l'objet d'une réserve méthodologique mineure.	Mineure (en cohérence avec l'efficience)
--	---	---

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Tous les coûts sont exprimés en euros 2022 et valorisés selon les tarifs de l'assurance maladie. <i>Analyses de sensibilité : variation du prix d'onasemnogene abeparvovec</i>		
Analyses de sensibilité		
– Analyses de sensibilité sur la variabilité des bornes des paramètres du modèle • Paramètres (liste complète dans le Complément D) : ex. coût d'acquisition, coût d'administration, nombre de naissances vivantes, % de patients diagnostiqués par dépistage néonatal ou identification familiale • Choix des bornes : IC95% lorsque disponible sinon bornes arbitraires +/- 20%. – Analyses de sensibilité en scénario • Baisse du prix d'acquisition de onasemnogene abeparvovec (prix PPTTC) : [REDACTED] • Autres analyses (liste complète dans le Complément D) : horizon temporel, inclusion des MAT, exclusion des EI, répartition des parts de marché, population cible et taux de dépistage.	Les analyses de sensibilité déterministes et en scénario sont globalement présentées, et montrent l'impact sur les résultats particulièrement important du taux de dépistage, « des naissances vivantes » et des coûts d'acquisition des traitements.	Aucune

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Population rejointe

Chez les patients présentant 2 copies du gène SMN2

Dans le scénario où ZOLGENSMA est sur le marché, le nombre de patients avec 2 copies du gène SMN2 traités en cumulé sur 3 ans est de 35 patients, avec une majorité de patients pris en charge par ZOLGENSMA avec ■ patients.

Tableau 9. Effectif des populations

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible		12	12	12	35
Scénario SANS ZOLGENSMA					
Population rejointe	SPINRAZA	12	12	12	35
Scénario AVEC ZOLGENSMA					
Population rejointe	SPINRAZA	■	■	■	■
	ZOLGENSMA	■	■	■	■

Impact budgétaire

Chez les patients présentant 2 copies du gène SMN2

L'impact budgétaire cumulé à 3 ans, lié à l'introduction de ZOLGENSMA est estimé à 36 847 836 € pour les patients avec 2 copies du gène SMN2. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction de ZOLGENSMA entraîne une hausse des dépenses de 14 359 375 € en année 1, qui diminue progressivement pour atteindre 10 201 435 € en année 3.

Tableau 11. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de ZOLGENSMA

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	■	■	■	■

Chez les patients présentant 3 copies du gène SMN2

Dans le scénario où ZOLGENSMA est sur le marché, le nombre de patients avec 3 copies du gène SMN2 traités en cumulé sur 3 ans est de 19 patients, avec une majorité de patients pris en charge par ZOLGENSMA avec ■ patients.

Tableau 10. Effectif des populations

Populations d'intérêt	Produit	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Population cible		6	6	6	19
Scénario SANS ZOLGENSMA					
Population rejointe	SPINRAZA	6	6	6	19
Scénario AVEC ZOLGENSMA					
Population rejointe	SPINRAZA	■	■	■	■
	ZOLGENSMA	■	■	■	■

Chez les patients présentant 3 copies du gène SMN2

L'impact budgétaire cumulé à 3 ans lié à l'introduction de ZOLGENSMA est estimé à 19 768 252 € pour les patients avec 3 copies du gène SMN2. En termes d'impact budgétaire annuel net, l'introduction de ZOLGENSMA entraîne une hausse des dépenses de 7 680 159 € en année 1, qui diminue progressivement pour atteindre 5 499 118 € en année 3.

Tableau 12. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de ZOLGENSMA

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	■	■	■	■

IB lié aux coûts d'administration				
IB lié aux coûts de suivi	-2 758	-32 547	-75 577	-110 882
IB lié aux coûts des évènements indésirables	5 897	5 897	5 897	17 692
IB total	14 359 375	12 287 026	10 201 435	36 847 836

Analyse de l'incertitude

Chez les patients présentant 2 copies du gène SMN2

Analyse de sensibilité déterministe

Figure 7. Diagramme en Tornado analyse de sensibilité déterministe

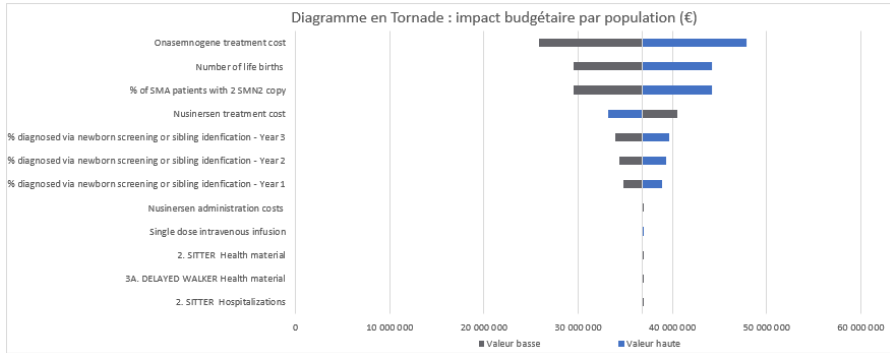


Tableau 13. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Paramètre	IB associé à la		% varia- tion
	Borne basse	Borne haute	

IB lié aux coûts d'administration				
IB lié aux coûts de suivi	0	1 328	3 983	5 311
IB lié aux coûts des évènements indésirables	1 385	1 385	1 385	4 155
IB total	7 680 159	6 588 975	5 499 118	19 768 252

Chez les patients présentant 3 copies du gène SMN2

Analyse de sensibilité déterministe

Figure 8. Diagramme en Tornado analyse de sensibilité déterministe

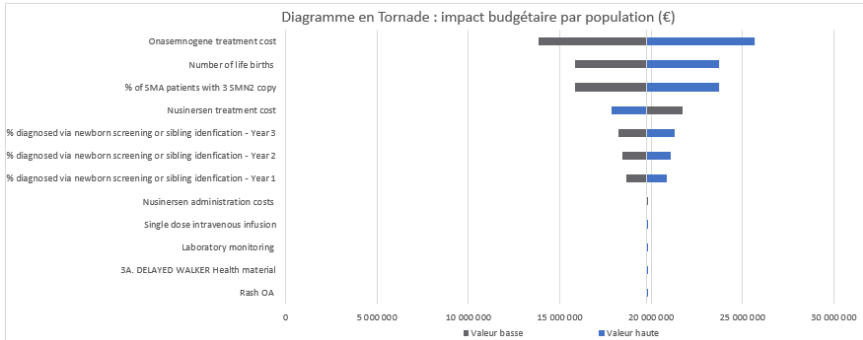


Tableau 15. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle

Paramètre	IB associé à la		% varia- tion
	Borne basse	Borne haute	

Coût traitement ZOLGENSMA	████████	████████	██████%
Nombre de naissances vivantes	29 478 270	44 217 404	20,00%
% de patients avec 2 copies du gène SMN2	29 478 270	44 217 404	20,00%
Coût traitement SPINRAZA	40 500 768	33 194 906	9,91%
% patients diagnostiqués par dépistage néonatal ou identification familiale – Année 3	33 975 960	39 719 712	7,79%

Principales analyses de sensibilité en scénario

Scénario	Cumul	Variation par rapport à l'analyse de référence
Horizon temporel 1 an	14 359 375	-61,0%
Horizon temporel 5 ans	51 494 930	+39,8%
Parts de marché █████% nusinersen ██████% ZOLGENSMA	43 987 105	+19,4%
Taux de patients identifiés par dépistage néonatal augmenté 50%	65 289 605	+77,2%
Taux de dépistage néonatal 100%	179 084 854	+386,0%

– Variation du prix d'acquisition de ZOLGENSMA

Tableau 14. Résultats de l'analyse principale 2 copies

Interventions	Cumul	Variation vs référence
Baisse de prix de █████%	████████	██████%

Coût traitement ZOLGENSMA®	████████	████████	██████%
Nombre de naissances vivantes	15 814 602	23 721 902	20,00%
% de patients avec 3 copies du gène SMN2	15 814 602	23 721 902	20,00%
Coût traitement SPINRAZA®	21 722 108	17 814 396	9,88%
% patients diagnostiqués par dépistage néonatal ou identification familiale – Année 3	18 232 220	21 304 284	7,77%

Principales analyses de sensibilité en scénario

Scénario	Cumul	Variation par rapport à l'analyse de référence
Horizon temporel 1 an	7 680 159	-61,1%
Horizon temporel 5 ans	27 765 203	+40,5%
Parts de marché █████% SPINRAZA ██████% ZOLGENSMA	23 598 351	+19,4%
Taux de patients identifiés par dépistage néonatal augmenté 50%	34 980 426	+77,0%
Taux de dépistage néonatal 100%	96 076 048	+386,0%

– Variation du prix d'acquisition de ZOLGENSMA

Tableau 16. Résultats de l'analyse principale 3 copies

Interventions	Cumul	Variation vs référence
Baisse de prix de █████%	████████	██████%

Baisse de prix de ■ %	■■■■■	■■■ %
Baisse de prix de ■ %	■■■■■	■■■ %

Baisse de prix de ■ %	■■■■■	■■■ %
Baisse de prix de ■ %	■■■■■	■■■ %

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

4.1. Présentation de la méthodologie

4.1.1. Choix structurants

L'identification des comparateurs dans l'indication est développée ci-dessous.

Tableau 17 : Comparateurs identifiés dans l'indication Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Options thérapeutiques	Utilisation en pratique courante en France (avis d'experts)	Données cliniques disponibles	Inclus / exclus	Justification de l'exclusion
SPINRAZA (nusinersen)	Oui	Essai NURTURE	Inclus	
EVRYSDI (risdiplam)	Non	Essai RAINBOWFISH (non disponible)	Exclus	Aucune donnée disponible Pas d'AMM dans l'indication et non utilisé en pratique courante
Meilleurs soins de support (MSS)	Non	Histoire naturelle de la maladie	Exclus	Non recommandé car perte de chance des patients

4.1.2. Modélisation

4.1.2.1. Population simulée

Description de la population simulée et analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 18. Caractéristiques de la population de patients présymptomatiques traités par ZOLGENSMA Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

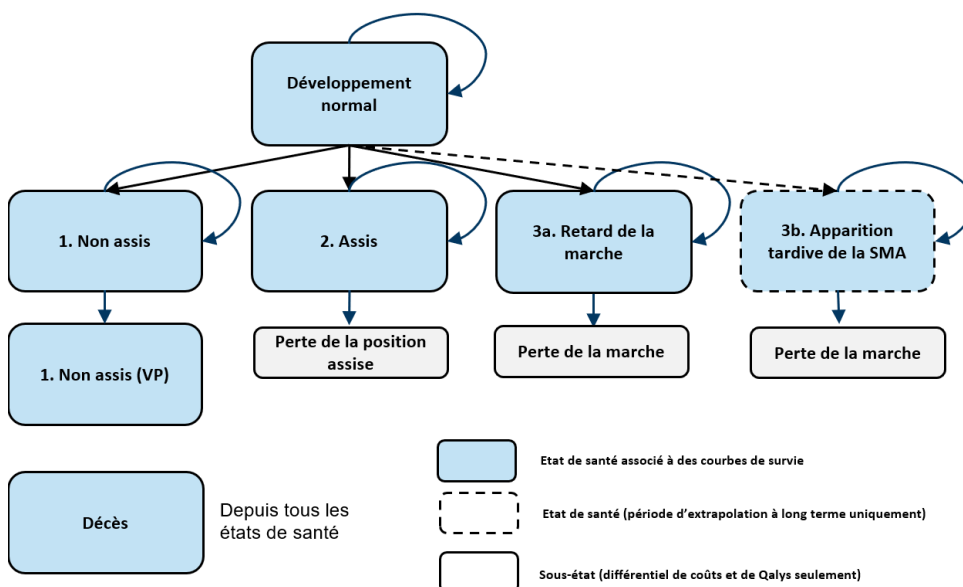
Caractéristiques	Patients avec 2 copies SMN2 (cohorte 1)	Patients avec 3 copies SMN2 (cohorte 2)	Registre
Nombre de participants	14	15	2
Sexe – Masculin (n, %)	4 (28,6%)	6 (40,0%)	1 (50,0%)
Age médian à la date de traitement (n, min-max)	21 jours (8 – 34)	32 jours (9 – 43)	29 jours (18 – 39)
Age médian au diagnostic si anténatal (n, min-max)	8 jours (1 – 14)	8 jours (2 – 26)	-

Age médian gestationnel (n, min-max)	38 semaines (36 – 41)	39 semaines (35 – 41)	NR
Poids médian à l'inclusion (n, min-max)	3,67 kg (3,00 – 4,30)	4,10 kg (3,10 – 5,20)	3,4 kg (3,1 – 3,8)
Amplitude nerf péronier (CMAP) à l'inclusion (médian, min-max)	3,85 (2,1 – 6,1)	4,10 (2,7 – 7,0)	NR
Score CHOP-INTEND à l'inclusion (médian, min-max)	48,5 (28 – 57)	NR	NR
Modalité de diagnostic			
Test prénatal (n, %)	5 (35,7%)	1 (6,7%)	0 (0%)
Dépistage nourrisson (n, %)	9 (64,3%)	13 (86,7%)	2 (100%)
Autre (n, %)	0 (0%)	1 (6,7%)	0 (0%)

4.1.2.2. Structure du modèle

Type de modèle et états modélisés

Figure 9. Structure du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023



4.1.2.3. Estimation des probabilités de transitions

Identification des sources de données d'efficacité dans le modèle « court terme »

Les sources de données d'efficacité des traitements intégrées dans le modèle « court-terme » sont issues de 2 essais dont la méthodologie et les principaux résultats ont été présentés :

- L'essai SPR1NT et l'étude LT-002 pour ZOLGENSMA ;
- L'essai NURTURE pour SPINRAZA.

En l'absence de comparaison directe entre ZOLGENSMA et SPINRAZA, une comparaison indirecte a été mise en place afin d'obtenir des données d'efficacité relative. Une *matching-adjusted indirect* comparaison (MAIC) non ancrée a donc été réalisée.

Tableau 19. Résultats de la MAIC - patients 2 copies - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	ZOLGENSMA			SPINRAZA			
	Absence intervention respiratoire	Assise indépendante	Marche indépendante	Absence intervention respiratoire	Assise indépendante	Marche indépendante	p-value
6 mois	100 %	21 %	0 %	100 %	33 %	0 %	>0,005
12 mois	100 %	93 %	7 %	100 %	93 %	0 %	
18 mois	100 %	100 %	68 %	93 %	100 %	47 %	
24 mois	100 %	100 %	75 %	73 %	100 %	60 %	
30 mois	100 %	100 %	86 %	73 %	100 %	80 %	
36 mois	100 %	-	100 %	73 %	-	80 %	

Tableau 20. Résultats de la MAIC - patients 3 copies - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	ZOLGENSMA		SPINRAZA		
	Assise indépendante	Marche indépendante	Assise indépendante	Marche indépendante	p-value
6 mois	46 %	0 %	60 %	0 %	>0,005
12 mois	100 %	46 %	100 %	60 %	
18 mois	100 %	96 %	100 %	100 %	
24 mois	100 %	100 %	100 %	100 %	
30 mois	100 %	100 %	100 %	100 %	

Identification des sources de données d'efficacité dans le modèle « long terme »

En l'absence de données spécifiques à chacun des états de santé présentés dans le modèle, il est fait l'hypothèse que les différents états peuvent être approximés par des types de SMA différents.

Tableau 21. Proxys utilisés pour modéliser l'efficacité à long terme - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Etat ou scénario	Proxy utilisé pour l'efficacité à long terme
Etat Non assis VP	SMA type 1 avec assistance respiratoire
Etat Non assis	
Scénario Assis – perte de l'assise	
Etat Assis	SMA type 2
Scénario Retard de la marche – perte de la marche	
Scénario Apparition tardive de la SMA – perte de la marche	
Etat Retard de la marche	SMA type 3

Scénario - Apparition tardive de la SMA
Etat Développement normal

Tableau 22. Synthèse des hypothèses et des sources de données pour modéliser les probabilités de transition des comparateurs- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Transition du modèle	ZOLGENSMA	SPINRAZA
De l'état développement normal à l'état non assis VP	A court terme, les probabilités de transition sont issues de l'essai SPR1NT et de l'étude de suivi LT-002.	A court terme, les probabilités de transition sont issues de l'essai NURTURE.
De l'état développement normal à l'état non assis	Dans le modèle à court terme, seules les données des essais cliniques sont mobilisées, afin de répartir les patients dans les différents états de santé en fonction du meilleur milestone moteur qu'ils ont atteint.	Dans le modèle à court terme, seules les données des essais cliniques sont mobilisées, afin de répartir les patients dans les différents états de santé en fonction du meilleur milestone moteur qu'ils ont atteint.
De l'état développement normal à l'état assis		
De l'état développement normal à l'état, retard de la marche		
De l'état développement normal à l'état apparition tardive de la SMA		
De l'état non assis VP à l'état décès	Les données de patients atteints de SMA de type 1 sous ventilation permanente sont utilisées comme proxy. Les probabilités de transitions sont issues de l'étude de Gregoretti et al (10). Les courbes de survie des patients avec ventilation non invasive sont disponibles pour modéliser la transition entre les états. La durée de suivi de l'étude est de 7 ans. Hypothèse : En absence de données pertinentes, la probabilité de transition à partir de l'état non assis VP n'est pas modifiée par le traitement administré.	
De l'état non assis à l'état décès	Les données de patients atteints de SMA de type 1 sont utilisées comme proxy. Les données de survie globale proviennent de l'étude Kolb et al.(11) et une fonction paramétrique est utilisée pour extrapoler les données. Hypothèse : En absence de données pertinentes, la probabilité de transition à partir de l'état non assis n'est pas modifiée par le traitement administré.	
De l'état assis à l'état décès	Les données de patients atteints de SMA de type 2 sont utilisées comme proxy. Les données de survie globale proviennent de l'étude Wijngaarde et al. (12) et un HR calculé à partir de différentes fonctions paramétriques est appliqué aux données de survie de la population générale pour extrapoler les données. Hypothèse : En absence de données pertinentes, la probabilité de transition à partir de l'état non assis n'est pas modifiée par le traitement administré.	
De l'état retard de la marche à l'état décès	Les données de patients atteints de SMA de type 3 sont utilisées comme proxy. Les probabilités de transition sont issues des tables de mortalité de la population générale selon l'âge et le sexe. Hypothèse : En absence de données pertinentes, la probabilité de transition à partir de l'état non assis n'est pas modifiée par le traitement administré.	
De l'état développement normal à l'état décès	Les données de patients atteints de SMA de type 3 sont utilisées comme proxy. Les probabilités de transition sont issues des tables de mortalité de la population générale selon l'âge et le sexe.	

Hypothèse : En absence de données pertinentes, la probabilité de transition à partir de l'état non assis n'est pas modifiée par le traitement administré.

Données introduites dans le modèle

Estimation de l'efficacité dans le modèle « court terme »

Au vu des données disponibles chez les patients présymptomatiques, qui sont issues de deux études mono-bras, aucune comparaison indirecte ancrée n'est réalisable. Une méthode indirecte « *matching-adjusted indirect comparison* » (MAIC) a été réalisée, avec pour objectif de comparer l'efficacité relative des deux traitements chez des patients présymptomatiques atteints de SMA et présentant 2 ou 3 copies du gène SMN2.

Extrapolations dans le modèle « long terme »

Les différentes fonctions d'extrapolation permettant de modéliser la survie des patients à long terme en fonction des différents états de santé du modèle sont résumées dans le tableau suivant.

Tableau 23. Résumé des distributions paramétriques de survie pour le modèle à long-terme - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Courbe de survie	Proxys utilisés	Distribution utilisée au-delà de l'essai clinique
Non assis (VP) à décès	SMA type 1 (VP)	Exponentiel
Non assis à décès	SMA type 1	Weibull pour les 2 copies Exponentiel pour les 3 copies
Assis à décès	SMA type 2	Application d'un HR
Développement normal à décès	SMA type 3	Table de mortalité générale
RetardApparition tardive de la marcheSMA à décès	SMA type 3	Table de mortalité générale
Apparition tardive de la SMA à décès	SMA type 3	Table de mortalité générale

Etat « non assis ventilation permanente »

Dans l'analyse de référence, la survie à long terme des patients de l'état « non assis VP » est issue de l'étude observationnelle de Gregoretti et al. (10) portant sur 31 patients SMA type 1 avec ventilation non invasive.

Les distributions paramétriques sont présentées dans la **Figure 10**. Et les valeurs des critères AIC et BIC pour les courbes de survie dans l'état « non assis VP » sont présentées dans le **Tableau 24**.

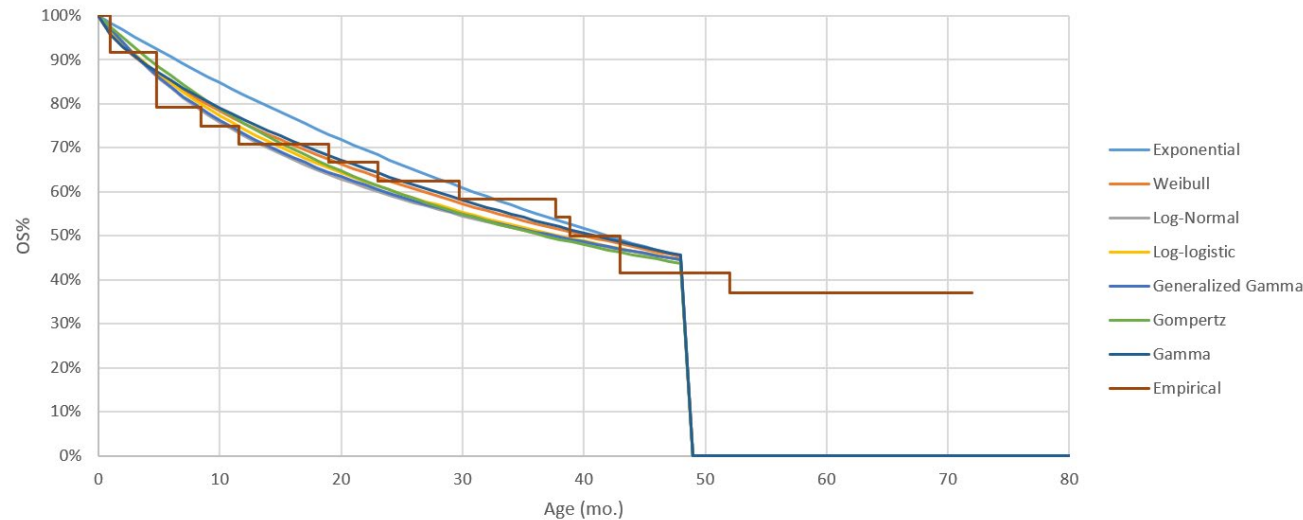
Tableau 24. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état « non assis VP » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Distributions paramétriques	AIC	BIC
Exponentielle	155,09	156,27
Weibull	155,40	157,76
Log-Normale	154,97	157,33
Log-Logistique	155,25	157,61
Gamma généralisée	156,96	160,49

Gompertz	155,44	157,80
Gamma	155,57	157,93

Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, Bayesian information criterion

Figure 10. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état « non assis VP » en mois (tous les bras de traitement) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023



Etat « non assis »

Dans cet état, les patients sont rapportés à des patients atteints de SMA de type 1, et la mortalité de ces patients est issue des données de l'étude Kolb et al (11).

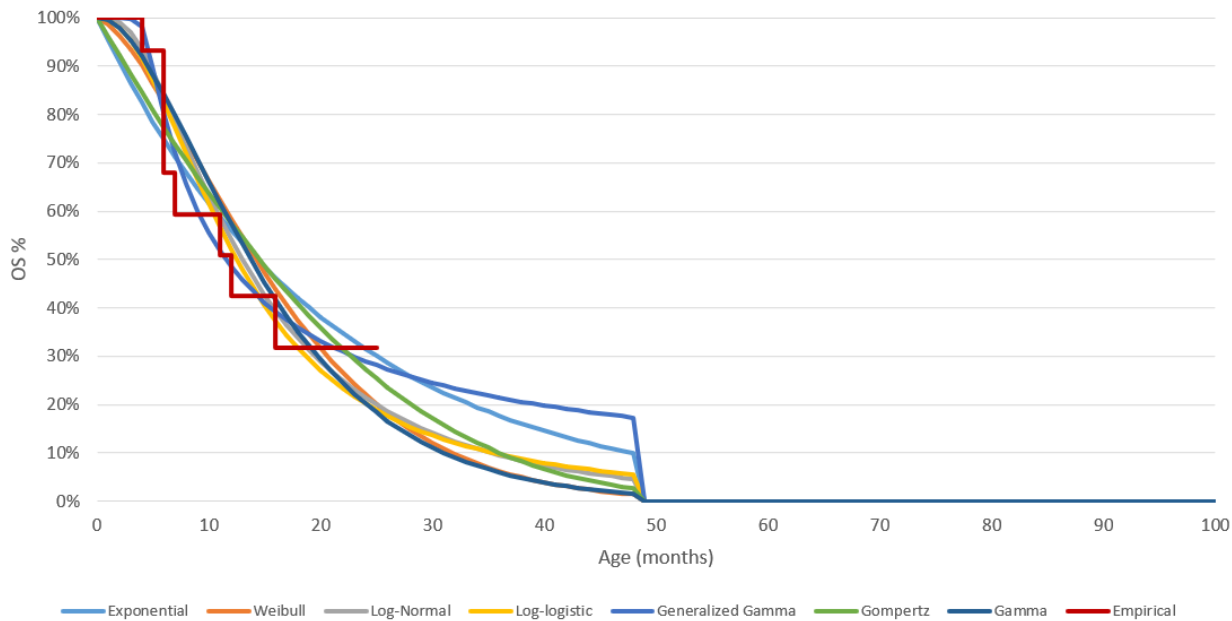
Les distributions paramétriques envisagées sont présentées dans la **Figure 11**. Et les valeurs des critères AIC et BIC pour les courbes de survie dans l'état « non assis » 2 copies sont présentées dans le **Tableau 25**.

Tableau 25. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état « non assis » 2 copies - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Distributions paramétriques	AIC	BIC
Exponentielle	66,52	67,29
Weibull	66,76	68,31
Log-Normale	64,15	65,69
Log-Logistique	64,84	66,39
Gamma généralisée	62,62	64,94
Gompertz	68,32	66,39
Gamma	65,93	67,47

Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, Bayesian information criterion

Figure 11. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état « non assis » 2 copies en mois (tous les bras de traitement) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023



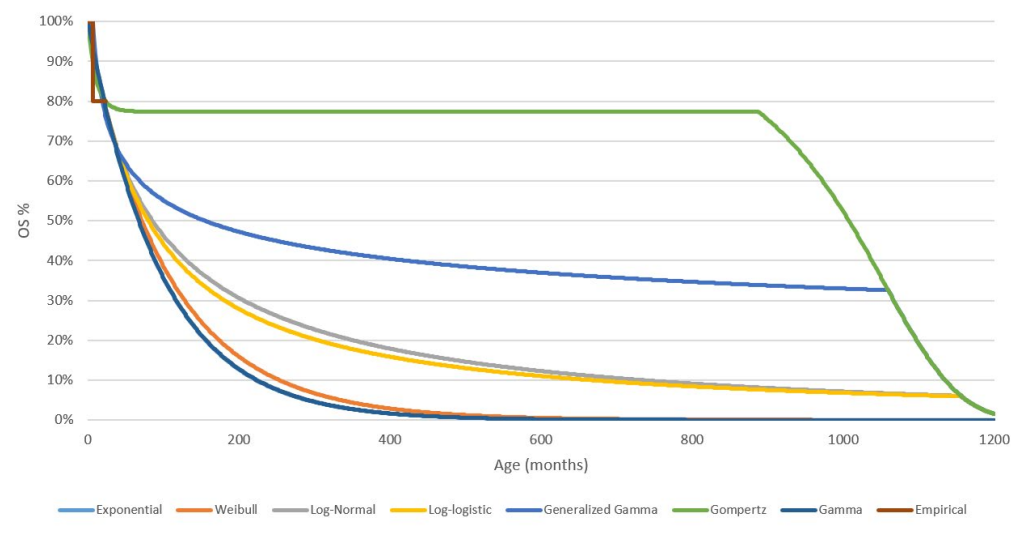
Pour les patients présentant 3 copies du gène SMN2, les distributions paramétriques envisagées sont présentées dans la **Figure 12**. Et les valeurs des critères AIC et BIC pour les courbes de survie dans l'état « non assis » 3 copies sont présentées dans le **Tableau 26**.

Tableau 26. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état « non assis » 3 copies - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Distributions paramétriques	AIC	BIC
Exponentielle	13,14	12,75
Weibull	15,14	14,36
Log-Normale	14,90	14,12
Log-Logistique	15,08	14,29
Gamma généralisée	15,06	13,89
Gompertz	14,84	14,06
Gamma	15,14	14,36

Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, Bayesian information criterion

Figure 12. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état « non assis » 3 copies en mois (tous les bras de traitement) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023



Etat « assis »

Dans cet état, les patients sont rapportés à des patients atteints de SMA de type 2, et la mortalité est modélisée à partir des données de l'étude Wijngaarde et al. (2020) (12).

Les distributions paramétriques envisagées sont présentées dans la **Figure 13**. Et les valeurs des critères AIC et BIC pour les courbes de survie dans l'état « assis » sont présentées dans le **Tableau 27**.

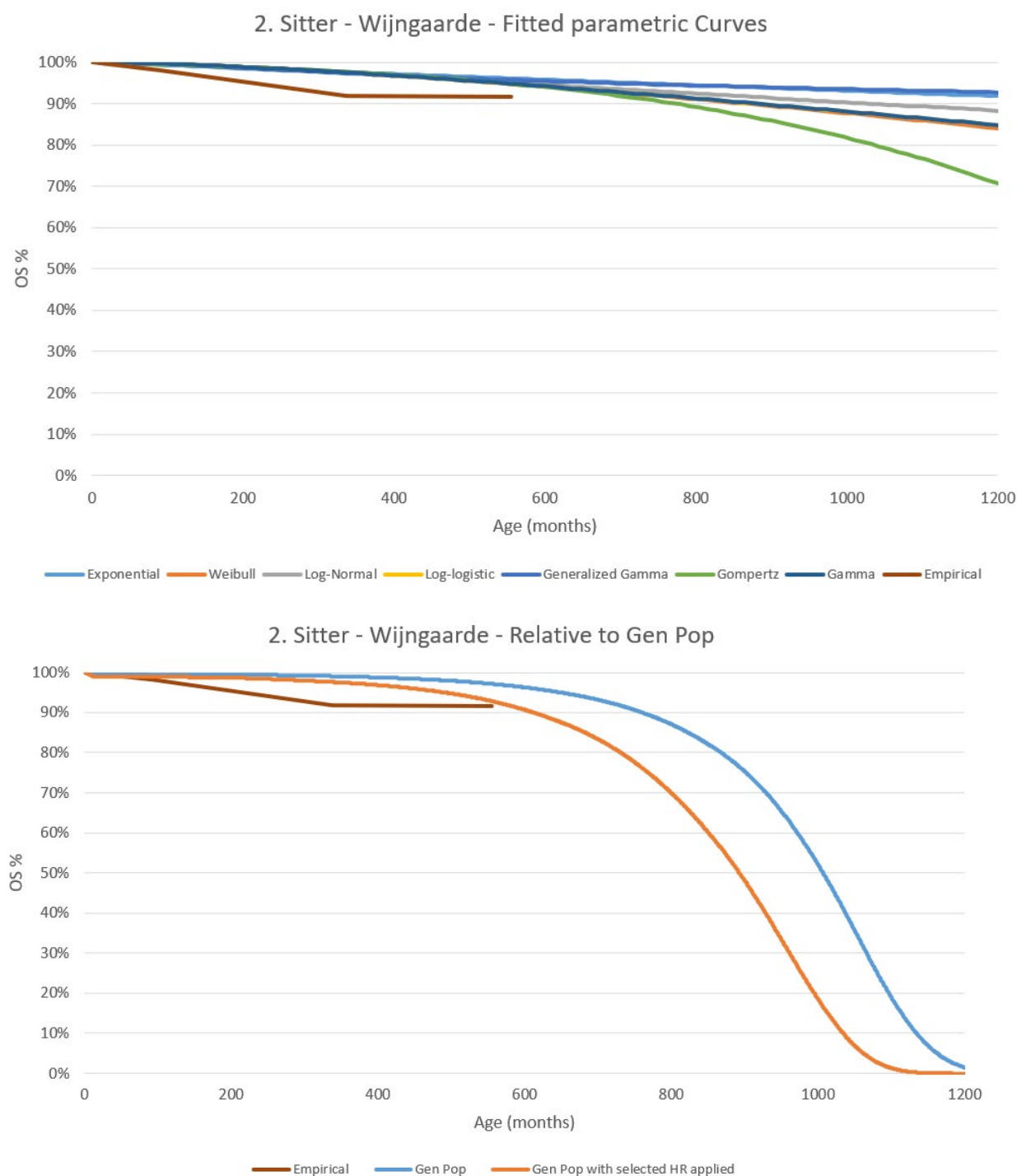
Cependant, au vu d'un faible nombre de décès rapportés dans la publication de Wijngaarde et al. (2020) (12) pour les patients de type 2, les courbes paramétriques ne sont pas utilisées dans le modèle. Le HR correspondant à cette fonction a été sélectionné pour être appliqué aux courbes de survie de la population générale afin d'estimer l'extrapolation de la survie dans l'état assis.

Tableau 27. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état « assis » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2023

Distributions paramétriques	AIC	BIC	HR
Exponentielle	34,27	37,08	2,58
Weibull	35,81	41,41	2,78
Log-Normale	35,70	41,31	2,84
Log-Logistique	35,80	41,41	2,78
Gamma généralisée	37,57	45,98	3,01
Gompertz	36,02	41,63	2,74
Gamma	35,79	41,40	2,78

Abbreviations: AIC : Akaike information criterion ; BIC ; Bayesian information criterion ; HR : Hazard Ratio

Figure 13. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état « assis » en mois (tous les bras de traitement) – Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2023

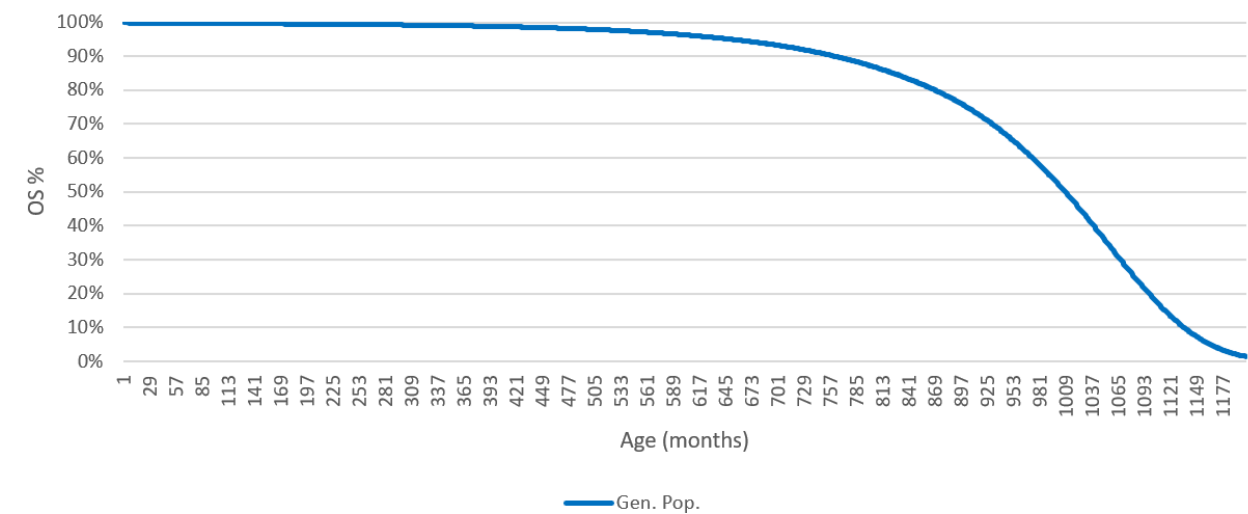


Etats « retard de la marche », « apparition tardive de la SMA » et « développement normal »

Dans ces états, les patients sont rapportés à des patients atteints de SMA de type 3, et les données de mortalité de la population générale en fonction de l'âge sont donc utilisées pour modéliser le décès des patients. Les données utilisées correspondant aux données de la population générale, elles sont appliquées indépendamment du traitement reçu.

Les données étant dépendantes de l'âge des patients, elles ne sont pas extrapolées au cours du temps et la courbe de survie intégrée dans le modèle est présentée dans la figure suivante.

Figure 14. Courbes de survie des états retard de la marche, apparition tardive de la SMA et développement normal – Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2023



Données intégrées dans le modèle

Tableau 28. Synthèse des données intégrées dans le modèle en fonction des états de santé – Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2023

	Proxy utilisé	Source de données d'efficacité	Fonction d'extrapolation
Développement normal à autres états de santé	NA	Essai SPR1NT et étude LT-002 pour ZOLGENSMA et essai NURTURE pour SPINRAZA	NA
Non assis (ventilation permanente) à décès	Type 1 VP	Gregoretti et al. (10)	Exponentielle
Non assis à décès	Type 1	Kolb et al. (11)	Weibull pour les 2 copies Exponentiel pour les 3 copies
Assis à décès	Type 2	Wijngaarde et al. (12)	Application d'un HR
Développement normal → décès Retard de la marche → décès	Type 3	Données de mortalité de la population française selon l'âge et le sexe (2019)	Table de mortalité générale

4.1.2.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

Tableau 29. Événements indésirables pris en compte dans le modèle – Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2023

El liés au traitement grade 3-4	ZOLGENSMA 2 copies n (%)	ZOLGENSMA 3 copies n (%)	SPINRAZA n (%)
Laryngo-trachéo-bronchite	1 (7,1 (7,1%)1%)	-	-
Hypercalcémie	1 (7,1%)	-	-
Hernie inguinale	1 (7,1%)	-	-
Pyélonéphrite	1 (7,1%)	-	-
Augmentation des alanine aminotransférases (ALAT)	-	11 (6,7%)	-
Infection auriculaire	-	1 (6,7%)	-
Prurit	-	1 (6,7%)	-
Microangiopathie thrombotique (scénario)	1%	1%	-

Arrêts de traitement

En analyse de référence, les arrêts de traitement ne sont pas considérés.

Instauration d'un traitement post-progression

En analyse de référence, les traitements ultérieurs ne sont pas considérés.

Tableau 30. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation – Source : rapport technique de l'industriel après échange technique – juillet 2023

Libellé	Hypothèses	Justification/référence	Analyse de sensibilité
Modélisation			
Modélisation des arrêts de traitement	Pas d'arrêt de traitement	Mode d'action du produit, durée de traitement supérieure à la durée de suivi des essais	Non
Modélisation des effets indésirables	Prise en compte EI de grade 3-4	Avis d'experts et essai SPR1NT	Non inclusion des EI Inclusion des MAT
Gestion de la dimension temporelle			
Durée de simulation	Durée maximale de 10 ans	Cohérence avec le dossier de primo-inscription	Durée maximale de 20 ans et 30 ans
Durée des cycles	1 mois	Suivi rapproché de l'évolution des patients	Non

Extrapolation de l'effet traitement	Extrapolation indépendante entre les états de santé	Critères de sélection selon le DSU du NICE, cohérence avec le dossier de primo-inscription	Non
	Hypothèse d'un effet rémanent après l'arrêt du traitement	Les résultats de l'étude LT-001 indiquent qu'une administration IV unique de ZOLGENSMA à la dose thérapeutique proposée produit une efficacité prolongée pour une durée supérieure à 5 ans (jusqu'à 61,9 mois) après l'administration de la thérapie génique. De plus, le mécanisme d'action de ZOLGENSMA permet de délivrer un gène SMN stable et fonctionnel qui demeure dans les cellules non mitotiques indéfiniment, et permet une expression continue et soutenue de la protéine SMN, éliminant le besoin d'administrations répétées de ZOLGENSMA. Des données provenant de modèles animaux soutiennent aussi la durée prolongée de l'effet de ZOLGENSMA. Dans un modèle de SMA chez la souris, la thérapie génique a conduit à une survie supérieure à 250 jours, comparé aux animaux traités par le traitement contrôle qui n'ont pas survécu au-delà de 22 jours : cela suggère une expression continue du gène. De plus, de l'ADN et de l'ARN dérivés du vecteur de thérapie génique ont été détectés dans les tissus de souris examinés 24 semaines après l'injection, indiquant la persistance de l'expression du gène	Application d'un scénario permettant de prendre en compte l'apparition tardive de la SMA chez une proportion de patients traités, et d'un scénario prenant en compte la perte d'étapes motrices atteintes par les patients traités, ces scénarios traduisant une diminution de l'effet traitement au cours du temps.
Extrapolation de l'utilité	Score d'utilité dépendant de l'âge des patients	Evolution au cours du temps	Non

Intégration des données cliniques dans le modèle

Simulation de l'efficacité du produit	Modèle court terme basé sur la comparaison indirecte Modèle long terme basé sur la littérature	Disponibilité des données	Utilisation de sources de données différentes issues de la littérature
	Modèle basé sur des proxy entre les états de santé et les types de SMA : Etat « non assis VP » : SMA de type 1 avec assistance respiratoire Etat « non assis » et scénario « assis – perte de l'assise » : SMA de type 1 Etat « assis » et scénarios « retard de la marche – perte la marche » et « apparition tardive de la SMA – perte de la marche » : SMA de type 2	L'utilisation comme proxy de données de survie à long terme correspond à l'approche adoptée dans les modèles réalisés notamment pour l'ICER et la CEESP pour ZOLGENSMA et SPINRAZA. Cette approche a été jugée appropriée par les participants d'un comité clinique réalisé au UK, et a également été validée lors du comité scientifique réalisé en France.	Non

Etats « retard de la marche » et
« développement normal » :
SMA de type 3

4.1.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité (Analyse complémentaire)

4.1.3.1. Sources de données

Tableau 31. Proxys utilisés pour les données d'utilité - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Etat ou scénario	Proxy utilisé pour les utilités
Etat Non assis VP	SMA type 1 avec assistance respiratoire
Etat Non assis	SMA type 1
Scénario Assis – perte de l'assise	
Etat Assis	SMA type 2
Scénario Retard de la marche – perte de la marche	SMA type 3
Scénario Apparition tardive de la SMA – perte de la marche	
Etat Retard de la marche	Population générale
Scénario – Apparition tardive de la SMA	
Etat Développement normal	

4.1.3.2. Méthode d'estimation

Les valeurs d'utilité, indépendantes du traitement reçu, seront appliquées par état de santé et en fonction de l'âge des patients :

- ➔ développement normal ;
- ➔ non-assis ;
- ➔ non-assis avec VP ;
- ➔ assis ;
- ➔ retard de la marche.

Tableau 32. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité associés aux états du modèle	Données d'utilité issues des publications McMillan et al.(15) et Ara et Brazier (17)	Absence de données spécifiques aux patients pré-symptomatiques, recherche de sources à partir d'une revue de la littérature et du dossier de primo-inscription	Oui, utilisation de sources de données différentes

	Indépendant du traitement reçu	Absence de données, hypothèse conservatrice	Non
	Ajustement des utilités de la population générale en fonction de l'âge	Evolution en fonction de l'âge	Non
	Hypothèse d'équivalence (l'utilité de l'état non assis est identique à celle de l'état non assis VP)	Absence de données	Non
Désutilité associée aux événements indésirables (EI)	Absence de désutilités associées aux EI	Les utilités des états de santé incorporent l'impact sur la qualité de vie de complications.	Non

4.1.4. Mesure et valorisation des coûts

4.1.4.1. Coûts pris en compte

Les coûts considérés dans l'analyse se décomposent comme suit :

- les coûts d'acquisition des traitements ;
- les coûts d'administration des traitements ;
- les coûts de prise en charge des événements indésirables ;
- les coûts de suivi de la maladie ;
- les coûts de transports médicaux ;
- les coûts des soins palliatifs.

Tableau 33. Proxys utilisés pour les données de coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Etat ou scénario	Proxy utilisé pour les coûts
Etat Non assis VP	SMA type 1 avec assistance respiratoire
Etat Non assis	SMA type 1
Scénario Assis – perte de l'assise	
Etat Assis	
Scénario Retard de la marche – perte de la marche	SMA type 2
Scénario Apparition tardive de la SMA – perte de la marche	
Etat Retard de la marche	
Scénario - Apparition tardive de la SMA	SMA type 3
Etat développement normal	
	Population générale, considération uniquement de coûts de suivi en consultation

Le tableau suivant récapitule les différentes sources utilisées afin d'obtenir les différents coûts inclus dans le modèle.

Tableau 34. Postes de coûts pris en compte et méthodologie générale d'estimation- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Poste de coûts	Sources
Coûts d'acquisition des médicaments	Base des médicaments et informations tarifaires BdM_IT (Assurance Maladie)
Coûts d'administration	GHM « 28Z17Z Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances » ATIH, ENC 2019
Coûts de transport	Rapport de l'inspection générale des finances datant de 2016 sur la revue des dépenses relatives aux transports sanitaires.
Coûts de la prise en charge des EI	ATIH, ENC 2019
Coûts de suivi des patients	Consultations médicales, actes de biologie (Ameli, NGAP, NABM) Analyse PMSI
Coûts de fin de vie	Analyse PMSI

4.1.4.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Acquisition

Le prix de ZOLGENSMA est basé sur l'indemnité fixée dans le cadre de son autorisation temporaire d'utilisation (ATU) [REDACTED]. Ce prix est de [REDACTED] € TTC, pour une administration unique.

Tableau 35. Calcul du coût d'acquisition de ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

ZOLGENSMA	Coût unitaire dose (€)	Nombre d'administrations	Coût total (€)
Année 1	[REDACTED]	1	[REDACTED]

Le coût d'acquisition de SPINRAZA prend en compte l'administration de 4 doses de charge à J0, J14, J28 et J63 puis une dose d'entretien tous les 4 mois. Le coût annuel de traitement considéré est ainsi de 428 820 € la première année puis 214 410 € les années suivantes.

Tableau 36. Calcul des coûts d'acquisition de SPINRAZA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

SPINRAZA	Coût unitaire dose (€)	Nombre d'administrations	Coût total (€)
Année 1	71 470	6	428 820
Années suivantes	71 470	3	214 410

Administration

L'administration de SPINRAZA est effectuée par voie intrathécale et implique une hospitalisation en hôpital de jour.

Comme précisé plus haut, au vu des taux de sondages et ERE des GHM considérés, les tarifs des GHS 2022 sont pris en compte pour le calcul du coût d'administration pondéré.

Les coûts de transport sont estimés à 108,52 € en 2022 pour un aller-retour.

Tableau 37. Coût d'administration des traitements- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Tarifs GHS 2022 GHM 28Z17Z Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances	Public / Privé	
Taux de sondage	16,4%	10,3%
Erreur relative échantillon (ERE)	Correct	Bon
Effectif (%)	746 301	124 725
Tarif GHM 2022	372,09 €	215,53 €
Tarif pondéré public/privé 2022	349,67 €	
Tarif pondéré public/privé 2022 intégrant le coût de transport	462,19 €	

Le coût d'administration est de 462,19 € par administration et s'applique selon la posologie du SPINRAZA, soit 6 fois la 1ère année et 3 fois les années suivantes.

Le coût d'administration sera donc de 2 773,14 € la 1ère année et 1 386,57 € les années suivantes (sans prendre en compte l'actualisation).

Tableau 38. Détail du coût d'administration de SPINRAZA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

SPINRAZA	Tarif GHS administration (€)	Nombre d'administrations	Coût total (€)
Année 1	462,19	6	2 773,14
Années suivantes	462,19	3	1 386,57

Le coût d'administration est de 462,19 € par administration et s'applique selon la posologie de ZOLGENSMA, soit une seule fois pour la globalité du traitement.

Selon un arrêté de 2015 (mis à jour en 2023), des suppléments journaliers peuvent être pris en compte pour des patients en « réanimation pédiatrique » (REP) ou « surveillance continue » (SRC), qui peuvent correspondre à des patients traités par ZOLGENSMA® au vu de leur pathologie et de leur jeune âge. Le tarif prédéfini pour le supplément est ainsi ajouté pour chaque jour d'hospitalisation. De plus, le coût des examens biologiques a été ajouté au coût d'administration, comprenant les coûts unitaires de la numération de formule sanguine (NFS), et du suivi des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatase alcaline (PAL) et gamma GT), ainsi que le supplément de 9,72€ (forfait additionnel comprenant le forfait de prise en charge pré-analytique du patient, le forfait de sécurité pour échantillon sanguin et la cotation de prélèvement a été considéré).

Tableau 39. Détail du coût d'administration de ZOLGENSMA - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

AVXS-101	Tarif GHS administration (€)	Suppléments SRC et REP (€)	Nombre d'administrations	Coût prednisolone (€)	Examens biologiques (€)	Coût total (€)
Année 1	462,19	2 668,16	1	1,92	327,39	3 459,66

Coût de transport

Un coût de transport aller-retour de 112,52 € a été appliqué pour chaque hospitalisation en lien avec la prise en charge des EI.

Tableau 40. Estimation du coût du transport- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	Nombre de transports effectués en 2015	Montants remboursés en 2015	Coût moyen d'un trajet	Coût de transport (aller-simple) € 2015	Coût de transport (aller-simple) € 2022	Coût de transport (aller-re-tour) €, 2022
Ambulances	14 547 132	1 321 738 525 €	90,90 €	53,24 €	56,26 €	112,52 €
VSL	20 860 009	684 841 667€	32,80 €			
Taxis	27 919 779	1 366 326 774 €	48,90 €			

Coûts de suivi de la pathologie

Coûts de suivi hospitalier

Le coût de prise en charge hospitalière des patients atteints de SMA provient d'une étude réalisée à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) dans le cadre du dossier de primo-inscription de ZOLGENSMA. Cette étude couvre la globalité de la population française. Le coût moyen mensuel pondéré est donné par la formule suivante :

$$\text{Coût moyen mensuel pondéré} = \frac{\sum \% \text{ patients mois par patients mois maximal théorique} * \text{coût total}}{\sum \text{nombre de mois avec au moins une hospitalisation}}$$

Tableau 41. Coûts moyens pondérés du suivi hospitalier pour les patients de type 1 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	SMA type 1 / Sans ventilation permanente / Non Traité	SMA type 1 / Sans ventilation permanente / Traité	SMA type 1 / Ventilation permanente / Non Traité	SMA type 1 / Ventilation permanente / Traité	Total
Coût moyen mensuel pondéré - perspective collective	2 579,31 €	1 511,31 €	2 765,17 €	2 081,55 €	2 177,35 €
Coût moyen annuel pondéré - perspective collective	30 951,80 €	18 135,64 €	33 182,09 €	24 978,64 €	26 128,14 €

4.1.5. Validation

Validation interne

La validité du modèle a été explorée en dérivant les traces de Markov et en comparant les probabilités modélisées par rapport aux données d'entrées. Des tests de valeurs extrêmes ont été réalisés sur toutes les données d'entrées du modèle pour évaluer la cohérence des résultats en sortie.

Tableau 42. Comparaison des données cliniques et mobilisées – 2 copies- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	% patients assis (essai clinique)	% patients assis dans la fenêtre de développement normal (essai clinique – seuil OMS)	% patients état assis (modélisation selon la MAIC)	% patients marchant (essai clinique)	% patients marchant dans la fenêtre de développement normal (essai clinique – seuil OMS)	% patients état retard de la marche (modélisation selon la MAIC)
ZOLGENSMA	100 %	100 %	0 % soit 100 % assis dans la fenêtre de développement normal	100 %	71,4 %	32 % soit 68 % marchant dans la fenêtre de développement normal
SPINRAZA	100 %	74 %	13 % soit 87 % assis dans la fenêtre de développement normal	88 %	50 %	53 % soit 47 % marchant dans la fenêtre de développement normal

Tableau 43. Comparaison des données cliniques et mobilisées – 3 copies- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	% patients assis (essai clinique)	% patients assis dans la fenêtre de développement normal (essai clinique – seuil OMS)	% patients état assis (modélisation selon la MAIC)	% patients marchant (essai clinique)	% patients marchant dans la fenêtre de développement normal (essai clinique – seuil OMS)	% patients état retard de la marche (modélisation selon la MAIC)
ZOLGENSMA	93,3 %	66,7 %	0 % soit 100 % assis dans la fenêtre de développement normal	100 %	93,4 %	4 % soit 96 % marchant dans la fenêtre de développement normal
SPINRAZA	100 %	100 %	0 % soit 100 % assis dans la fenêtre de développement normal	100 %	100 %	0 % soit 100 % marchant dans la fenêtre de développement normal

Validation externe

Les sources de données retenues pour l'estimation de l'efficacité des traitements sont les données cliniques disponibles (SPR1NT pour ZOLGENSMA et NURTURE pour SPINRAZA) et celles de l'estimation de la survie des patients en fonction des états de santé sont des études de la littérature (Gregoretti et al (10), Kolb et al (11), Wijngaarde et al. (2020) (12)) et la mortalité de la population générale.

Les données de validation et celles du modèle sont présentées dans le tableau suivant pour la cohorte de patients avec 2 copies du gène SMN2. Cependant, contrairement aux publications utilisées pour modéliser la survie à long terme des patients, ces derniers ont tous reçu un traitement actif par ZOLGENSMA ou SPINRAZA.

Tableau 44. Validation externe des données de SG prédites par le modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	Médiane	1 an	2 ans	4 ans	5 ans	10 ans
Etat non assis VP						
Gregoretti et al. non invasif (NRA) (10)	28,6 mois	NR	67,7%	45%	NR	NR
Exponentiel (analyse de référence)	NR	100%	100%	100%	100%	100%
Etat non assis						
Kolb et al. 2 copies (11)	8 mois	45%	17%	NR	NR	NR
Finkel et al. (groupe contrôle) (13)	22,6 semaines	32%	NR	NR	NR	NR
Wijngaarde et al. 2 copies (1b) (12)	NR	30,6%	6,5%	0,2%	0,03%	NR
Weibull (analyse de référence 2 copies)	NR	100%	100%	100%	100%	100%
Etat assis						
Wijngaarde et al. (2a) (12)	NR	99,6%	99,2%	98,1%	97,6%	94,5%
Zerres et al.(14)	NR	NR	NR	NR	98,5%	97,8%
HR exponentiel (analyse de référence)	NR	100%	100%	100%	100%	100%

Les données de validation et celles du modèle sont présentées dans le tableau suivant pour la cohorte de patients avec 3 copies du gène SMN2.

Tableau 45. Validation externe des données de SG prédites par le modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	Médiane	1 an	2 ans	4 ans	5 ans	10 ans
Etat non assis VP						
Gregoretti et al. non invasif (NRA) (10)	28,6 mois	NR	67,7%	45%	NR	NR
Exponentiel (analyse de référence)	NR	100%	100%	100%	100%	100%
Etat non assis						
Kolb et al. >2 copies (11)	NR	85%	85%	NR	NR	NR
Finkel et al. (groupe contrôle) (13)	22,6 semaines	32%	NR	NR	NR	NR
Wijngaarde et al. 3 copies (1c) (12)	17 ans	97,7%	94,9%	88,5%	85,3%	69,3%
Exponentiel (analyse de référence 3 copies)	NR	100%	100%	100%	100%	100%
Etat assis						
Wijngaarde et al. (2a) (12)	NR	99,6%	99,2%	98,1%	97,6%	94,5%
Zerres et al.(14)	NR	NR	NR	NR	98,5%	97,8%
HR exponentiel (analyse de référence)	NR	100%	100%	100%	100%	100%

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude de coût

Analyse principale cohorte 2 copies

Le tableau suivant présente les différents postes de coûts par stratégie ainsi que la différence de coûts entre les deux traitements.

Tableau 46. Coûts par poste pour chaque intervention comparée- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Poste de coût	ZOLGENSMA	SPINRAZA
Coût d'acquisition	██████ €	██████ €
Coût d'administration	██████ €	██████ €

Poste de coût	ZOLGENSMA	SPINRAZA
Coût de suivi	39 286 €	82 849 €
Coût des événements indésirables	607 €	0 €
COUT TOTAL	1 988 352 €	2 234 246 €
Différentiel de coût	-245 894 €	

Analyse principale cohorte 3 copies

Le tableau suivant présente les différents postes de coûts par stratégie ainsi que la différence de coûts entre les deux traitements.

Tableau 47. Coûts par poste pour chaque intervention comparée- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Poste de coût	ZOLGENSMA	SPINRAZA
Coût d'acquisition	██████ €	██████ €
Coût d'administration	██████ €	██████ €
Coût de suivi	5 247 €	385 €
Coût des événements indésirables	270 €	0 €
COUT TOTAL	1 953 977 €	2 151 830 €
Différentiel de coût	-197 853 €	

4.2.1.2. Résultats de l'étude des résultats de santé

Analyse principale cohorte 2 copies

L'industriel a considéré que lorsque la différence entre ZOLGENSMA et SPINRAZA est inférieure à 0,01, les traitements avaient la même efficacité.

Tableau 48. Résultats principaux de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	ZOLGENSMA	SPINRAZA
AV dans l'état non assis VP	0,00	0,00
AV dans l'état non assis	0,00	0,00
AV dans l'état assis	0,00	1,09
AV dans l'état retard de la marche	2,40	4,00
AV dans l'état apparition tardive de la SMA	0,00	0,00
AV dans l'état développement normal	6,51	3,82
TOTAL Années de vie	8,91	8,91
Différence Années de vie	Absence de différence	

Les tableaux suivants rapportent les traces de Markov, par état de santé, et par stratégie en comparant l'évolution du pourcentage de patients.

Tableau 49. Répartition des patients dans les états de santé du modèle pour ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	ZOLGENSMA					
	Non assis VP (%)	Non assis (%)	Assis (%)	Retard de la marche (%)	Développement normal (%)	Décès (%)
A 6 mois	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %
A 1 an	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %
A 2 ans	0 %	0 %	0 %	32 %	68 %	0 %
A 3 ans	0 %	0 %	0 %	32 %	68 %	0 %
A 5 ans	0 %	0 %	0 %	32 %	68 %	0 %
A 10 ans	0 %	0 %	0 %	32 %	68 %	0 %

Tableau 50. Répartition des patients dans les états de santé du modèle pour SPINRAZA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	SPINRAZA					
	Non assis VP (%)	Non assis (%)	Assis (%)	Retard de la marche (%)	Développement normal (%)	Décès (%)
A 6 mois	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %
A 1 an	0 %	0 %	0 %	13 %	87 %	0 %
A 2 ans	0 %	0 %	13 %	53 %	33 %	0 %
A 3 ans	0 %	0 %	13 %	53 %	33 %	0 %
A 5 ans	0 %	0 %	13 %	53 %	33 %	0 %
A 10 ans	0 %	0 %	13 %	53 %	33 %	0 %

Analyse principale cohorte 3 copies

Lorsque la différence entre ZOLGENSMA et SPINRAZA est inférieure à 0,01, il a été considéré que les traitements avaient la même efficacité.

Tableau 51. Résultats principaux de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	ZOLGENSMA	SPINRAZA
AV dans l'état non assis VP	0,00	0,00
AV dans l'état non assis	0,00	0,00
AV dans l'état assis	0,00	0,00

AV dans l'état retard de la marche	0,30	0,00
AV dans l'état apparition tardive de la SMA	0,00	0,00
AV dans l'état développement normal	8,61	8,91
TOTAL Années de vie	8,91	8,91

Les tableaux suivants rapportent les traces de Markov, par état de santé, et par stratégie en comparant l'évolution du pourcentage de patients.

Tableau 52. Répartition des patients dans les états de santé du modèle pour ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	ZOLGENSMA					
	Non assis VP (%)	Non assis (%)	Assis (%)	Retard de la marche (%)	Développement normal (%)	Décès (%)
A 6 mois	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %
A 1 an	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %
A 2 ans	0 %	0 %	0 %	4 %	96 %	0 %
A 3 ans	0 %	0 %	0 %	4 %	96 %	0 %
A 5 ans	0 %	0 %	0 %	4 %	96 %	0 %
A 10 ans	0 %	0 %	0 %	4 %	96 %	0 %

Tableau 53. Répartition des patients dans les états de santé du modèle pour SPINRAZA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	SPINRAZA					
	Non assis VP (%)	Non assis (%)	Assis (%)	Retard de la marche (%)	Développement normal (%)	Décès (%)
A 6 mois	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %
A 1 an	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %
A 2 ans	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %
A 3 ans	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %
A 5 ans	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %
A 10 ans	0 %	0 %	0 %	0 %	100 %	0 %

4.2.2. Exploration de l'incertitude : analyse de référence

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

Afin d'évaluer le niveau d'incertitude et les impacts des choix structurants et hypothèses du modèle sur les résultats, des analyses en scénario ont été réalisées.

Tableau 54. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Choix structurants		
Actualisation 2,5%	0%, 4,5%	Guide méthodologique HAS
Horizon temporel 10 ans	20 ans et 30 ans	Impacts attendus du produit sur la vie entière des patients
Simulation de l'efficacité		
Etat de santé « apparition tardive de la SMA » uniquement sans traitement	Etat de santé « apparition tardive de la SMA » possible pour les patients traités	Influence des hypothèses de non-aggravation des patients
Sous états de perte des fonctions motrices uniquement sans traitement	Sous états de perte des fonctions motrices possibles pour les patients traités	Influence des hypothèses de non-aggravation des patients
Fonctions d'extrapolation	Non-assis VP : distribution log-normale Non-assis 2 copies : distribution gamma généralisée Non-assis 3 copies : distribution log-normale Assis : distribution log-normale	Influence du choix des extrapolations de survie
Sources de données à long terme	Non-assis : Wijngaarde et al.(12) Assis : Zerres et al.(14)	Influence du choix des sources de données
Intégration des données d'efficacité par le biais d'une MAIC	Intégration des données d'efficacité par le biais d'une comparaison indirecte naïve	Influence de la réalisation d'une MAIC
Simulation de la tolérance		
Effets indésirables	Absence d'effet indésirable Inclusion des microangiopathies thrombotiques	Estimation du poids des effets indésirables dans le résultat
Variables d'utilité		
McMillan et al.(15) Ara et Brazier (17)	McMillan et al.(15) Poder et al.(18)	Test de l'impact du choix d'une autre source
Variables de coût		
Prix du produit évalué	Baisse de [REDACTED]	Estimation de la relation $RDCR = a \cdot \text{prix} + \text{cste}$

Tableau 55. Nouveaux scénarios proposés en réponse à l'échange technique - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Analyse principale	Analyse de sensibilité	Source/justification de l'option alternative testée
Simulation de l'efficacité		
Durée de traitement de SPINRAZA maintenu sur tout l'horizon temporel	Arrêt de traitement de SPINRAZA de 15% à 10 ans	Traitement maintenu chez les patients de l'essai NURTURE à 5 ans, hypothèse d'arrêt de traitement après 5 ans sur la base du nombre de patients ayant des troubles respiratoires dans l'essai (4/15= 26%). Un scénario à 25 % et un scénario à 15 %
Durée de traitement de SPINRAZA maintenu sur tout l'horizon temporel	Arrêt de traitement de SPINRAZA de 25% à 10 ans	
Variables d'utilité		
Retard de la marche : source population générale	Mac Millan et al.(15) Cherish (Malone et al. 2019) (7) Belter et al 2020 (16)	Test des sources retenues pour modéliser l'utilité
Non application de désutilités associées aux EI	Application de désutilités	Exclusion dans le cas de référence pour risque de double compte des désutilités

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe

Des analyses de sensibilité déterministes univariées sont réalisées afin d'apprécier la manière dont l'incertitude sur les paramètres du modèle affecte l'estimation des coûts et des résultats et la robustesse des conclusions de l'analyse médico-économique. Les valeurs extrêmes autour des paramètres étudiés ont été définies par les estimations de la variance lorsqu'elles sont disponibles (exemple : intervalle de confiance à 95%) ou reposent sur une variation de +/- 20% de la valeur de référence.

Analyse probabiliste

Les distributions ont été choisies selon les recommandations données par Briggs, Claxton & Sculpher (33) et la littérature en fonction des paramètres. Le nombre de simulations est fixé à 1000.

Tableau 56. Paramètres testés en analyses de sensibilité déterministes et probabilistes- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes			Analyses probabilistes
		Variation	Borne basse	Borne haute	Distribution, paramètres
Paramètres efficacité et tolérance					
BRND_sitting_threshold	286,0	±20%	228,80	343,2	-
BRND_walking_threshold	547,0	±20%	437,6	656,4	-
Ona_MAIC_ND	68%	IC95%	48,12%	98,02%	Dirichlet
Ona_MAIC_NS_PAV	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Ona_MAIC_NS	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet

Ona_MAIC_S	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Ona_MAIC_DW	32%	IC95%	11,72%	54,65%	Dirichlet
Ona_MAIC_D	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Ona_MAIC_ND_3	96%	IC95%	90,03%	100%	Dirichlet
Ona_MAIC_NS_PAV_3	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Ona_MAIC_NS_3	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Ona_MAIC_S_3	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Ona_MAIC_DW_3	4%	IC95%	0,01%	19,54%	Dirichlet
Ona_MAIC_D_3	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Nus_MAIC_ND	33%	IC95%	14,95%	57,98%	Dirichlet
Nus_MAIC_NS_PAV	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Nus_MAIC_NS	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Nus_MAIC_S	13%	IC95%	23,38%	3,29%	Dirichlet
Nus_MAIC_DW	53%	IC95%	93,51%	13,16%	Dirichlet
Nus_MAIC_D	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Nus_MAIC_ND_3	100%	IC95%	100%	100%	Dirichlet
Nus_MAIC_NS_PAV_3	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Nus_MAIC_NS_3	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Nus_MAIC_S_3	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Nus_MAIC_DW_3	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Nus_MAIC_D_3	0%	IC95%	0%	0%	Dirichlet
Age_Onset_HS1	6	±20%	4,8	7,2	-
Age_Onset_HS2	10	±20%	8	12	-
Age_Onset_HS3a	18	±20%	14,4	21,6	-
Age_Onset_HS3b_min	3	±20%	2,4	3,6	-
Age_Onset_HS3b_max	24	±20%	19,2	28,8	-
SurvLimit_HS1_PAV_trach	16	±20%	12,8	19,2	Gamma (k, θ)
SurvLimit_HS1_PAV_NIV	16	±20%	12,8	19,2	Gamma (k, θ)
SurvLimit_HS1_No_PAV	100	±20%	80	120	Gamma (k, θ)
SurvLimit_HS1_3copy_No_PAV	100	±20%	80	120	Gamma (k, θ)
Ona_HS1_Prob_PAV_2copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Ona_HS1_max_mo_PAV_2copy	24	±20%	19,2	28,8	-
Ona_HS2_lose_sitting_rate_2copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Ona_HS2_lose_sitting_min_age_2copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Ona_HS2_lose_sitting_max_age_2copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)

Ona_HS3a_ambulatory_decline_2copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Ona_HS3a_lose_walking_min_age_2copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Ona_HS3a_lose_walking_max_age_2copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Ona_HS3b_ambulatory_decline_2copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Ona_HS3b_lose_walking_min_age_2copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Ona_HS3b_lose_walking_max_age_2copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Ona_HS3b_onset_prop_2copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Ona_HS1_Prob_PAV_3copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Ona_HS1_max_mo_PAV_3copy	24	±20%	19,2	28,8	-
Ona_HS2_lose_sitting_rate_3copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Ona_HS2_lose_sitting_min_age_3copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Ona_HS2_lose_sitting_max_age_3copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Ona_HS3a_ambulatory_decline_3copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Ona_HS3a_lose_walking_min_age_3copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Ona_HS3a_lose_walking_max_age_3copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Ona_HS3b_ambulatory_decline_3copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Ona_HS3b_lose_walking_min_age_3copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Ona_HS3b_lose_walking_max_age_3copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Ona_HS3b_onset_prop_3copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Nsn_HS1_Prob_PAV_2copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Nsn_HS1_max_mo_PAV_2copy	24	±20%	19,2	28,8	-
Nsn_HS2_lose_sitting_rate_2copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Nsn_HS2_lose_sitting_min_age_2copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Nsn_HS2_lose_sitting_max_age_2copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Nsn_HS3a_ambulatory_decline_2copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Nsn_HS3a_lose_walking_min_age_2copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Nsn_HS3a_lose_walking_max_age_2copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Nsn_HS3b_onset_prop_2copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Nsn_HS1_Prob_PAV_3copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Nsn_HS1_max_mo_PAV_3copy	24	±20%	19,2	28,8	-
Nsn_HS2_lose_sitting_rate_3copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Nsn_HS2_lose_sitting_min_age_3copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Nsn_HS2_lose_sitting_max_age_3copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Nsn_HS3a_ambulatory_decline_3copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)

Nsn_HS3a_lose_walking_min_age_3copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Nsn_HS3a_lose_walking_max_age_3copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Nsn_HS3b_ambulatory_decline_3copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)
Nsn_HS3b_lose_walking_min_age_3copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Nsn_HS3b_lose_walking_max_age_3copy	0	±20%	0	0	Gamma (k, θ)
Nsn_HS3b_onset_prop_3copy	0	±20%	0	0	Béta (a, b)

Scores d'utilité

u_HS1_PAV	0,32	±20%	0,26	0,38	Béta (a, b)
u_HS1_noPAV	0,32	±20%	0,26	0,38	Béta (a, b)
u_HS2_Sit	0,46	±20%	0,37	0,55	Béta (a, b)
u_HS2_Lose_sit	0,32	±20%	0,26	0,38	Béta (a, b)
u_HS3_lost_walk	0,65	±20%	0,52	0,78	Béta (a, b)
u_sit_inc_Ona	0,000000	-	-	-	Béta (a, b)
u_sit_inc_Nus	0,000000	-	-	-	Béta (a, b)
u_sit_inc_Ris	0,000000	-	-	-	Béta (a, b)

Paramètres de coûts

c_care_BRND	2	±20%	2	3	Gamma (k, θ)
c_care_HS1_PAV	2 541	±20%	2033	3049	Gamma (k, θ)
c_care_HS1_noPAV	1 971	±20%	1577	2365	Gamma (k, θ)
c_care_HS2_lost_sitting	1 971	±20%	1577	2365	Gamma (k, θ)
c_care_HS2_sitting	1 353	±20%	1083	1624	Gamma (k, θ)
c_care_HS3a_walking	1 353	±20%	1083	1624	Gamma (k, θ)
c_care_HS3a_lost_walking	1 353	±20%	1083	1624	Gamma (k, θ)
c_care_HS3b_walking	1 353	±20%	1083	1624	Gamma (k, θ)
c_care_HS3b_lost_walking	1 353	±20%	1083	1624	Gamma (k, θ)
c_Nsn_drug	71 470	±20%	57 176	85 764	-
c_nsn_admin_DC_5_and_under	462	±20%	370	555	Gamma (k, θ)
c_nsn_admin_DC_6_18	462	±20%	370	555	Gamma (k, θ)
c_nsn_admin_DC_19_plus	462	±20%	370	555	Gamma (k, θ)
c_Ona-101_drug	██████	±20%	██████	██████	-
c_Ona-101_admin	464	±20%	371	557	Gamma (k, θ)
c_LTB	1 000	±20%	800	1200	Gamma (k, θ)
c_hypercalcemia	1 442	±20%	1153	1730	Gamma (k, θ)
c_hernia	1 441	±20%	1152	1729	Gamma (k, θ)

c_pyelonephritis	4 661	±20%	3729	5593	Gamma (k, θ)
c_increased	1 244	±20%	995	1493	Gamma (k, θ)
c_infection	1 076	±20%	861	1292	Gamma (k, θ)
c_rash	1 709	±20%	1368	2051	Gamma (k, θ)
c_MAT	4 878	±20%	3902	5853	Gamma (k, θ)

4.2.2.3. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Des analyses de sensibilité en scénario ont été menées sur des paramètres et hypothèse de la modélisation. Trois analyses en scénario, complétées d'une exploration complète de l'incertitude (analyses de sensibilité probabilistes) ont été réalisées, portant sur le prix de l'intervention évaluée (ZOLGENSMA) testant trois prix inférieurs au prix retenu en analyse principale [REDACTED]

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

5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

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

5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

Population d'analyse et population cible

En première année considérée dans l'analyse d'impact budgétaire, la population cible de ZOLGENSMA est donc constituée de 18 patients présymptomatiques (le chiffre arrondi n'est pas le même que la somme présentée dans la figure ci-dessous de 12 + 5) atteints de SMA, éligibles au traitement et présentant jusqu'à 3 copies du gène SMN2.

Figure 15. Calcul de la population cible- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

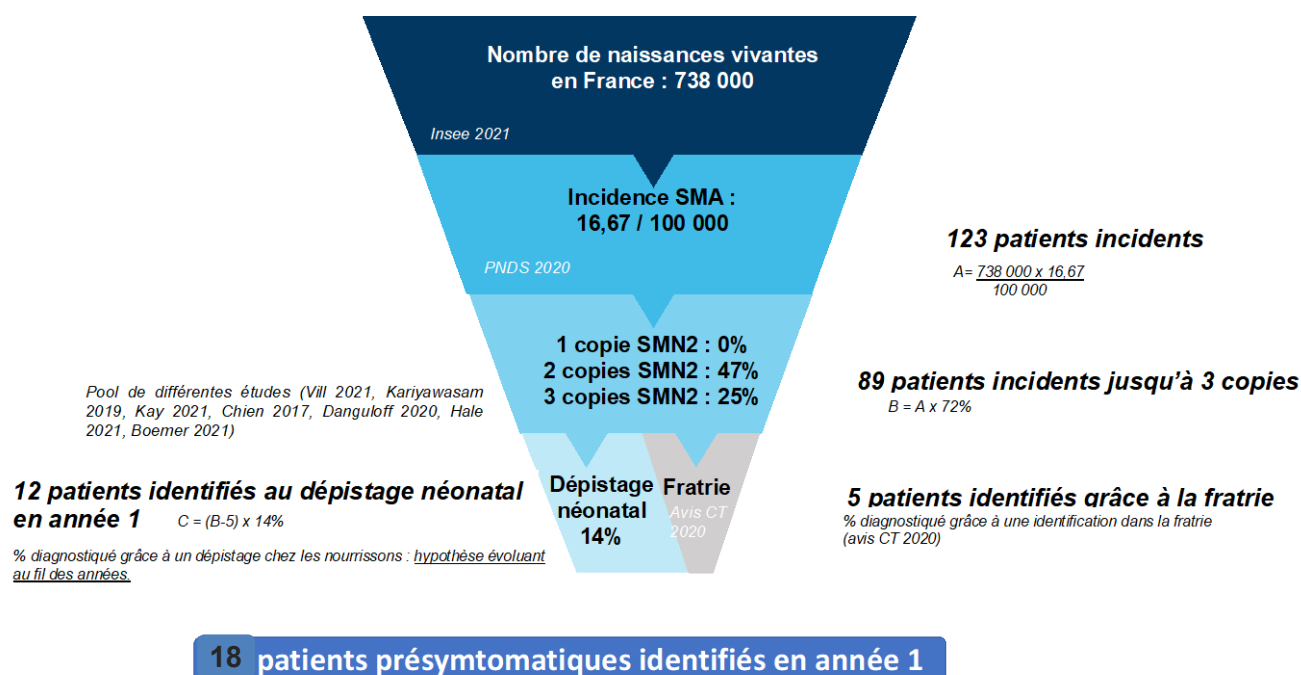


Tableau 57. Etapes de calcul et les sources de données pour estimer la population cible de ZOLGENSMA avant son arrivée effective sur marché (année 1) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Population cible avant l'arrivée du nouveau produit	Année 1	Source
Nombre de naissances vivantes en France	738 000	INSEE 2020
Incidence la pathologie dans la population en France	16,67 / 100 000	PNDS 2020 (2)
Patients ayant jusqu'à 3 copies du gène SMN2	1 copie 0% 2 copies 46,74% 3 copies 25%	Pool des données différentes études sur la SMA : Vill 2021, Kariyawasam 2019, Kay 2020, Chien 2017, Danguloff 2020, Boemer 2021, Hale 2021
Proportion diagnostiquée grâce à un dépistage chez les nourrissons	14%	Prévisions dans le cadre du développement du dépistage néonatal en France
Nombre de patients diagnostiqués grâce à un membre de la famille parmi les personnes atteintes	5 patients	Avis de la Commission de Transparence
Proportion diagnostiquée grâce à un dépistage chez les nourrissons ou un membre de la famille parmi les personnes atteintes chaque année	20,6%	Calcul
Effectif de la population cible en année T0	18 patients	Calcul

Les projections de l'évolution de la population cible sur l'ensemble des années considérées dans l'horizon temporel de l'analyse d'impact budgétaire sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 58. Projections de la population - Cohortes ouvertes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Projection de la population	Année 1	Année 2	Année 3	Source /hypothèse /méthode de calcul
Taux de croissance de la population française (%)	0%			INSEE / hypothèse
Nombre de naissances vivantes en France	738 000			INSEE 2020
Incidence la pathologie dans la population en France	16,67 / 100 000	16,67 / 100 000	16,67 / 100 000	PNDS 2020 (2)
Proportion diagnostiquée grâce à un dépistage chez les nourrissons	14%	14%	14%	Prévisions dans le cadre du développement du dépistage néonatal en France
Nombre de patients diagnostiqués grâce à un membre de la famille parmi les personnes atteintes	5 patients	5 patients	5 patients	Avis de la Commission de Transparence
Proportion diagnostiquée grâce à un dépistage chez les nourrissons ou un membre de	20,6%	20,6%	20,6%	Calcul

la famille parmi les personnes atteintes chaque année				
Population cible (n)	18	18	18	Calcul

Scénarios comparés

Plusieurs stratégies thérapeutiques ont été identifiées comme des comparateurs potentiels dans cette indication et sont présentées dans le tableau suivant.

Tableau 59. Comparateurs identifiés dans l'indication - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Options thérapeutiques	Utilisation en pratique courante en France (avis d'experts)	Données cliniques disponibles	Inclus / exclus	Justification de l'exclusion
SPINRAZA (nusinersen)	Oui	Essai NURTURE	Inclus	
EVRYSDI (risdiplam)	Non	Essai RAINBOWFISH (non disponible)	Exclus	Aucune donnée disponible Pas d'AMM dans l'indication et non utilisé en pratique courante
Meilleurs soins de support (MSS)	Non	Histoire naturelle de la maladie	Exclus	Non recommandé car perte de chance des patients

5.1.2. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Le modèle compare la différence du coût total entre les deux scénarios proposés afin d'estimer l'impact de l'introduction de ZOLGENSMA sur les dépenses de l'assurance maladie :

- Un scénario sans ZOLGENSMA dans la population des patients présymptomatiques atteints de SMA : ce scénario n'intègre que SPINRAZA dans la stratégie thérapeutique.
- Un scénario avec ZOLGENSMA dans la population des patients présymptomatiques atteints de SMA : ce scénario illustre les changements attendus dans la prise en charge après l'intégration de ZOLGENSMA dans la stratégie thérapeutique.

Figure 16. Structure du modèle de l’AIB - Source : rapport technique de l’industriel après échange technique - juillet 2023

	Scénario « sans » ZOLGENSMA®	Scénario « avec » ZOLGENSMA®
Options thérapeutiques incluses	• Prise en charge actuelle ◦ SPINRAZA®	• Prise en charge actuelle : ◦ SPINRAZA® • Nouvelle stratégie : ◦ ZOLGENSMA®
Parts de marché considérées	SPINRAZA® 100%	SPINRAZA® ■% - ZOLGENSMA® ■%
Postes de coûts inclus	• Coûts d’acquisition • Coûts d’administration • Coûts de suivi de la maladie, • Coûts de gestion des EI, • Coûts de transport • Coûts de fin de vie.	• Coûts d’acquisition • Coûts d’administration • Coûts de suivi de la maladie, • Coûts de gestion des EI, • Coûts de transport • Coûts de fin de vie.
Différentiel de coût : Impact budgétaire lié à la prise en charge du ZOLGENSMA®, dans le traitement des patients présymptomatiques atteints de SMA avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 présentant jusqu’à 3 copies du gène SMN2.		

Parts de marché

Les parts de marché de l’ensemble des produits considérés dans le modèle sont réparties en fonction des différents scénarios et ces répartitions sont présentées dans le Tableau 60 et le Tableau 61. Dans le scénario sans ZOLGENSMA, SPINRAZA possède l’ensemble des parts de marché de l’année 1 à l’année 3. Les parts de marché par année sont présentées dans le Tableau 60.

Tableau 60. Distribution des parts de marché SANS l’introduction de ZOLGENSMA - Source : rapport technique de l’industriel après échange technique - juillet 2023

Scénario sans le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3	Justification de la distribution des parts de marché
Part de marché SPINRAZA (%)	100%	100%	100%	Seuls comparateurs actuellement pertinents
Total	100%	100%	100%	

Dans le scénario avec ZOLGENSMA, les parts de marché de ZOLGENSMA sont de ■% dès la première année. Les parts de marché de SPINRAZA sont ainsi réduites à ■% sur les 3 années, en faisant l’hypothèse que 4,5% des patients ne seraient pas éligibles à recevoir ZOLGENSMA du fait d’un taux d’anticorps AAV9 trop élevé (>1 :50) et qu’une partie des patients ne seraient pas traités ZOLGENSMA par choix des familles, notamment par peur de la thérapie génique. Les parts de marché par année sont présentées dans le Tableau 61.

Tableau 61. Distribution des parts de marché AVEC l’introduction de ZOLGENSMA - Source : rapport technique de l’industriel après échange technique - juillet 2023

Scénario avec le produit évalué	Année 1	Année 2	Année 3	Justification de la distribution des parts de marché
Part de marché ZOLGENSMA (%)	■	■	■	

Part de marché SPINRAZA (%)	■	■	■	Estimation d'une prescription majoritaire de ZOLGENSMA, en accord avec les habitudes de prise en charge des experts contactés.
Total	100%	100%	100%	

Le modèle CE se distingue en 2 parties nécessitant l'utilisation de différents types de données d'efficacité :

- La première « modèle à court terme » permet de suivre l'évolution des patients sur la durée maximale de suivi des essais cliniques, et d'établir leur répartition dans les différents états de santé, traduisant ainsi l'efficacité des traitements ;
- La deuxième « modèle à long terme » permet, à partir de données de la littérature, de modéliser l'évolution des patients sur la totalité de l'horizon temporel, et de prendre en compte leur mortalité.

Mesure et valorisation des coûts

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

Pour rappel, seuls les coûts directs seront pris en considération dans l'analyse de référence, et l'unité monétaire utilisée pour la valorisation des coûts est l'euro 2022 (€ 2022). Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience, mais sont adaptés à la perspective assurance maladie dans le cadre d'une AIB.

Les coûts considérés dans l'analyse se décomposent comme suit :

- Coûts d'acquisition des traitements ;
- Coûts d'administration des traitements ;
- Coûts de prise en charge des événements indésirables ;
- Coûts de suivi de la maladie ;
- Coût de transports médicaux ;
- Coûts des soins palliatifs

Tous les postes de coûts relatifs à la prise en charge de l'amyotrophie spinale sont pris en charge à 100% dans le cadre hospitalier et par l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO) dans le cadre de l'ALD numéro 9 « Formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie), épilepsie grave ».

Tableau 62. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Postes de coûts	ZOLGENSMA	SPINRAZA
Acquisition du produit	■ €	71 470 €
Administration du produit	■ € 1 injection + suppléments REP et SRC + examens biologiques + prednisolone	463,39 € 6 injections 1ère année puis 3 injections / an
Visites médicales de suivi	Type 1 : 289 € / an Type 2+ : 21,45 € / an Développement normal : 34 € / an	

Examens de suivi	Type 1 : 0,62 € / an Type 2+ : 2,74 € / an	
Suivi hospitalier	Type 1 : 23 242,11 € / an Type 2+ : 8 059,17€ / an	
Dispositifs médicaux	Type 1 : 804,67 € / an Type 2+ : 5 407,03 € / an	
Évènements indésirables	2 copies : 623,08 € 3 copies : 273,60 €	0€

Tableau 63. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB du produit évalué- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	Choix méthodologiques	Argumentaire/hypothèses	Références : guide HAS ou autres
Perspective	Assurance maladie obligatoire	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire.	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Horizon temporel	3 ans	Incertitude sur l'évolution du taux de dépistage néonatal caractérisant la population cible.	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Actualisation	Résultats de l'AIB non actualisés.	Présentation des résultats sous forme de flux annuels.	Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB
Populations d'intérêt	La population d'intérêt correspond aux patients concernés par l'indication dans laquelle le produit est réévalué. L'impact budgétaire a été étudié sur la population totale.	Estimation maximale de l'impact budgétaire en considérant un taux de dépistage néonatal important.	INSEE 2020 PNDS 2020 (2) Pool des données différentes études sur la SMA : Vill 2021, Kariyawasam 2019, Kay 2020, Chien 2017, Danguloff 2020, Boemer 2021, Hale 2021 Hypothèses Essai SPR1NT
Scénarios à comparer	La structure générale du modèle repose sur une approche comparative qui intègre 2 scénarios : L'un où la prise en charge repose sur SPINRAZA. L'autre où la prise en charge repose sur SPINRAZA et ZOLGENSMA.	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire.	Guide méthodologique de la HAS.
Coûts	Les différents postes de coûts, la fréquence et la tarification ont déterminés à partir des recommandations de prise en		Guide méthodologique de la HAS.

	charge de la HAS, de la tarification de l'Assurance maladie, et de données de l'ATIH. Les principaux postes de coûts sont : - les coûts de traitement ; - les coûts de suivi en ville ; - les coûts de suivi hospitalier ; - les coûts des effets indésirables ; - les coûts de fin de vie.		
Présentation des résultats	Impact budgétaire total annuel et total cumulé, par scénario, par stratégie puis par poste de coûts, depuis l'introduction sur le marché de ZOLGENSMA	Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire	Guide méthodologique de la HAS.
Analyses de sensibilité	L'analyse de sensibilité prend en considération : - Les hypothèses et choix méthodologiques de modélisation ; - Les données entrées dans le modèle. - Les données d'efficacité.		Guide méthodologique de la HAS.

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts totaux et désagrégés par poste pour la cohorte de patients avec 2 copies du gène SMN2

Dans le scénario où ZOLGENSMA n'est pas commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de 23 219 138 €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition des traitements, qui représente [REDACTED] € ([REDACTED] % des dépenses totales).

Dans le scénario où ZOLGENSMA est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de 60 066 974 €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition des traitements, qui représente [REDACTED] € ([REDACTED] % des dépenses totales).

Le détail de la répartition des coûts par poste et par année pour chaque scénario est présenté dans le tableau suivant.

Tableau 64. Scénarios sans et avec ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario SANS ZOLGENSMA					
Coût des traitements	SPINRAZA				
	Acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Suivi	3 854	66 319	170 157	240 330
	Événements indésirables	0	0	0	0
	TOTAL	5 110 256	7 725 922	10 382 960	23 219 138
Scénario AVEC ZOLGENSMA					
Coût des traitements	SPINRAZA				
	Acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Suivi	771	13 264	34 031	48 066
	Événements indésirables	0	0	0	0
	ZOLGENSMA				
	Acquisition	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Administration	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	Suivi	325	20 509	60 548	81 382
	Événements indésirables	5 897	5 897	5 897	17 692
	TOTAL	19 469 631	20 012 948	20 584 395	60 066 974

Impact budgétaire pour la cohorte de patients avec 2 copies du gène SMN2

Le détail de l'impact budgétaire par année est présenté dans le tableau suivant.

Tableau 65. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de ZOLGENSMA® - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	████████	████████	████████	████████
IB lié aux coûts d'administration	████	████	████	████
IB lié aux coûts de suivi	-2 758	-32 547	-75 577	-110 882
IB lié aux coûts des événements indésirables	5 897	5 897	5 897	17 692
IB total	14 359 375	12 287 026	10 201 435	36 847 836

Coûts totaux et désagrégés par poste pour la cohorte de patients avec 3 copies du gène SMN2

Dans le scénario où ZOLGENSMA® n'est pas commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de 12 292 065 €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition des traitements, qui représente ██████████ € (████ % des dépenses totales).

Dans le scénario où ZOLGENSMA® est commercialisé, le total cumulé de la dépense à 3 ans est de 32 060 317 €. Le principal poste de dépense est le coût d'acquisition des traitements, qui représente ██████████ € (████ % des dépenses totales).

Le détail de la répartition des coûts par poste et par année pour chaque scénario est présenté dans le tableau suivant.

Tableau 66. Scénarios sans et avec ZOLGENSMA® - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

	Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
Scénario SANS ZOLGENSMA®					
Coût des traitements	SPINRAZA®				
	Acquisition	████████	████████	████████	████████
	Administration	████	████	████	████
	Suivi	217	434	652	1 303
	Événements indésirables	0	0	0	0
	TOTAL	2 731 498	4 097 355	5 463 212	12 292 065
Scénario AVEC ZOLGENSMA®					
Coût des traitements	SPINRAZA®				
	Acquisition	████████	████████	████████	████████
	Administration	████	████	████	████
	Suivi	43	87	130	261
	Événements indésirables	0	0	0	0
	ZOLGENSMA®				
	Acquisition	████████	████████	████████	████████

Administration	████	████	████	████
Suivi	174	1 675	4 504	6 353
Événements indésirables	1 385	1 385	1 385	4 155
TOTAL	10 411 657	10 686 330	10 962 330	32 060 317

Impact budgétaire pour la cohorte de patients avec 3 copies du gène SMN2

Le détail de l'impact budgétaire par année est présenté dans le tableau suivant.

Tableau 67. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de ZOLGENSMA®- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Cumul
IB lié aux coûts d'acquisition	████	████	████	████
IB lié aux coûts d'administration	████	████	████	████
IB lié aux coûts de suivi	0	1 328	3 983	5 311
IB lié aux coûts des événements indésirables	1 385	1 385	1 385	4 155
IB total	7 680 159	6 588 975	5 499 118	19 768 252

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

Des analyses de sensibilité déterministes univariées sont réalisées afin d'apprécier la manière dont l'incertitude sur les paramètres du modèle affecte l'estimation des coûts et des résultats et la robustesse des conclusions de l'AIB. Les valeurs extrêmes autour des paramètres étudiés ont été définies par les estimations de la variance lorsqu'elles sont disponibles (exemple : intervalle de confiance à 95%) ou reposent sur une variation de +/- 20% de la valeur de référence.

En complément des analyses de sensibilité déterministes, des analyses en scénario ont été réalisées.

Ces dernières permettent de tester l'impact de paramètres tels que l'horizon temporel, le prix du traitement, la répartition des parts de marché, ou encore les probabilités de transition utilisées.

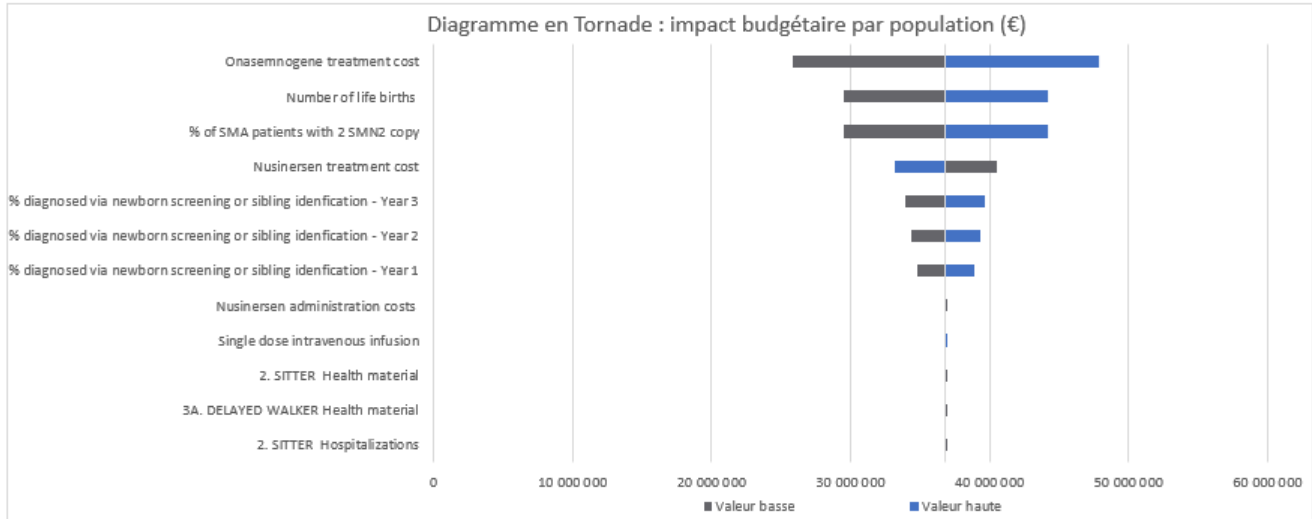
Tableau 68. Scénarios alternatifs réalisés- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Paramètres	Analyse de référence	N°	Analyses en scénario	Justification de l'option alternative testée
Horizon temporel	3 ans	1	1 an	Guide méthodologique
		2	5 ans	
Coût d'acquisition ZOLGENSMA	████ €	3	████ %	Guide méthodologique de la HAS
		4	████ %	
		5	████ %	
Inclusion des MAT	Non intégrées dans le BIM	6	Intégrés dans le BIM	Mesurer l'impact de l'inclusion de ce type de coûts

Exclusion des EI	Intégrés dans le BIM	7	Non intégrés dans le BIM	
Répartition des parts de marché	SPINRAZA [REDACTED] et ZOLGENSMA [REDACTED]	8		Guide méthodologique de la HAS
		9		
		10		Répartition observée dans le registre SMA France
		11		4,5% de patients inéligibles (taux anti-AAV9) et 10% de refus des familles
		12		4,5% de patients inéligibles (taux anti-AAV9)
Population	14% sur les 3 ans de l'horizon temporel	13	14% la 1ère et 2ème année Augmentation à 50% la 3ème année	Mesurer l'impact sur les coûts du taux de patients identifiés par dépistage néonatal
		14	100% de taux de dépistage	
	18 patients	15	Population cible excluant les patients inéligibles (taux anti-AAV9) : 17 patients	Mesurer l'impact du changement de calcul de la population cible

Pour la cohorte de patients avec 2 copies du gène SMN2

Figure 17. Diagramme en Tornado analyse de sensibilité déterministe- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023



Les 15 paramètres ayant le plus d'impact sur le résultat de l'analyse principale sont présentés dans le tableau suivant.

Tableau 69. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Paramètre	IB associé à la		% variation
	Borne basse	Borne haute	
Coût traitement ZOLGENSMA	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED] %

Nombre de naissances vivantes	29 478 270	44 217 404	20,00%
% de patients avec 2 copies du gène SMN2	29 478 270	44 217 404	20,00%
Coût traitement SPINRAZA®	40 500 768	33 194 906	9,91%
% patients diagnostiqués par dépistage néonatal ou identification familiale – Année 3	33 975 960	39 719 712	7,79%
% patients diagnostiqués par dépistage néonatal ou identification familiale – Année 2	34 390 432	39 305 240	6,67%
% patients diagnostiqués par dépistage néonatal ou identification familiale – Année 1	34 807 548	38 888 124	5,54%
Coût administration SPINRAZA®	36 871 516	36 824 156	0,06%
Coût administration ZOLGENSMA®	36 830 052	36 865 620	0,05%
Coûts dispositifs médicaux patients assis	36 852 612	36 843 060	0,01%
Coûts dispositifs médicaux patients en retard de la marche	36 852 204	36 843 468	0,01%
Coûts hospitalisations patients assis	36 851 324	36 844 348	0,01%
Coûts actes paramédicaux patients assis	36 851 168	36 844 508	0,01%
Coûts hospitalisations patients en retard de la marche	36 851 024	36 844 648	0,01%
Coûts actes paramédicaux patients en retard de la marche	36 850 880	36 844 792	0,01%

Tableau 70. Synthèse des résultats des analyses de sensibilité- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Scénario	Cumul	Variation par rapport à l'analyse de référence
Horizon temporel 1 an	14 359 375	-61,0%
Horizon temporel 5 ans	51 494 930	+39,8%
Coût d'acquisition ■ %	■	■ %
Coût d'acquisition ■ %	■	■ %
Coût d'acquisition ■ %	■	■ %
Inclusion des MAT	36 850 206	0,0%
Non inclusion des EI	36 830 144	0,0%
Parts de marché ■ % SPINRAZA ■ % ZOLGENSMA	32 241 857	-12,5%
Parts de marché ■ % SPINRAZA ■ % ZOLGENSMA	41 453 816	+12,5%
Parts de marché ■ % SPINRAZA ■ % ZOLGENSMA	34 544 847	-6,2%
Parts de marché ■ % SPINRAZA ■ % ZOLGENSMA	39 381 125	+6,9%
Parts de marché ■ % SPINRAZA ■ % ZOLGENSMA	43 987 105	+19,4%

Taux de patients identifiés par dépistage néonatal augmenté 50%	65 289 605	+77,2%
Taux de dépistage néonatal 100%	179 084 854	+386,0%
Exclusion des patients inéligibles du fait de leur taux d'AC AAV9	35 171 260	-4,5%

Pour la cohorte de patients avec 3 copies du gène SMN2

Figure 18. Diagramme en Tornado analyse de sensibilité déterministe- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

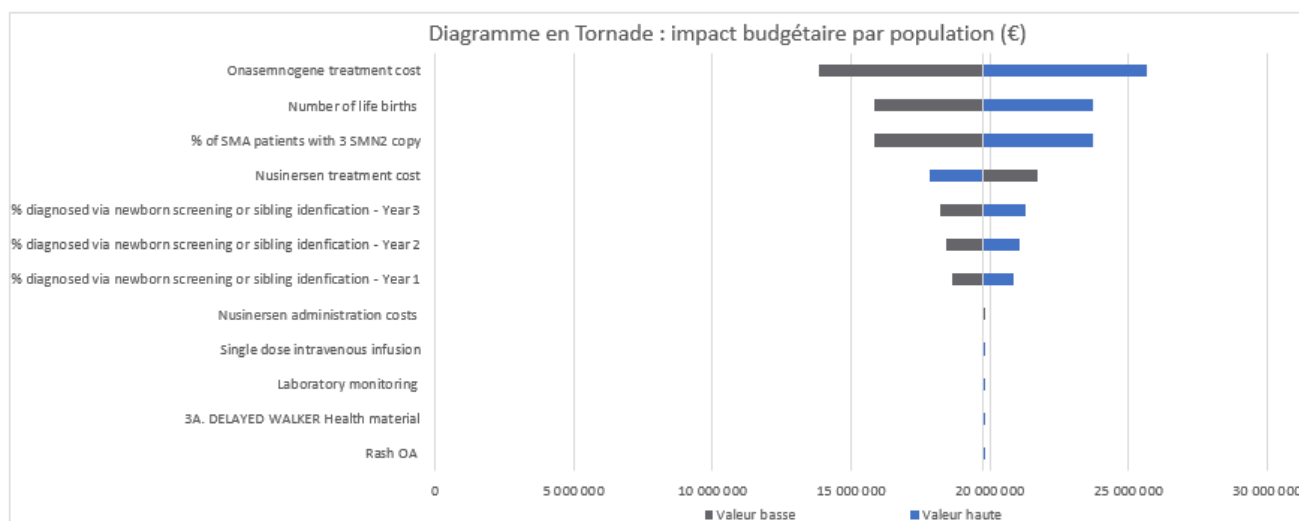


Tableau 71. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Paramètre	IB associé à la		% variation
	Borne basse	Borne haute	
Coût traitement ZOLGENSMA			
Nombre de naissances vivantes	15 814 602	23 721 902	20,00%
% de patients avec 3 copies du gène SMN2	15 814 602	23 721 902	20,00%
Coût traitement SPINRAZA	21 722 108	17 814 396	9,88%
% patients diagnostiqués par dépistage néonatal ou identification familiale – Année 3	18 232 220	21 304 284	7,77%
% patients diagnostiqués par dépistage néonatal ou identification familiale – Année 2	18 450 456	21 086 046	6,67%
% patients diagnostiqués par dépistage néonatal ou identification familiale – Année 1	18 668 428	20 868 076	5,56%
Coût administration SPINRAZA	19 780 918	19 755 586	0,06%
Coût administration ZOLGENSMA	19 758 740	19 777 764	0,05%

Tableau 72. Synthèse des résultats des analyses de sensibilité- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023

Scénario	Cumul	Variation par rapport à l'analyse de référence
Horizon temporel 1 an	7 680 159	-61,1%
Horizon temporel 5 ans	27 765 203	+40,5%
Parts de marché ■% SPINRAZA ■% ZOLGENSMA	23 598 351	+19,4%
Taux de patients identifiés par dépistage néo-natal augmenté 50%	34 980 426	+77,0%
Taux de dépistage néonatal 100%	96 076 048	+386,0%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	89
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	90

Annexe 1. Documents supports

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

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

- rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (version du 31 juillet 2023) ;
- rapport technique « Analyse d'efficience « Traitement de l'amyotrophie spinale chez des patients présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2 » (version du 31 juillet 2023)
- rapport technique « ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec) – « Traitement de l'amyotrophie spinale chez des patients présymptomatiques avec une délétion bi-allélique du gène SMN1 et jusqu'à 3 copies du gène SMN2 » » (version du 31 juillet 2023) ; version électronique du modèle économique (analyse d'efficience et d'impact budgétaire) au format Excel (version du 31 juillet 2023)) ;
- réponses aux questions techniques adressées le 31 juillet 2023.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- bibliographie du rapport de présentation et du rapport technique ;
- rapport d'un comité scientifique réalisé par le laboratoire en Angleterre ;
- 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.

À la suite du projet d'avis validé le 10/10/2023 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 21/11/2023.

ZOLGENSMA® (onasemnogene abeparvovec)

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du SEM 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'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

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.

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

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

Tableau 73. Principaux éléments d'attention

Choix de l'industriel	Modification recommandée	Question
Structure du modèle Plausibilité clinique et traduction en modèle de Markov : Absence d'évolution des patients Etat de santé n'ayant aucun patient sur l'horizon temporel Modèle centré sur le court terme	Justification approfondie attendue et modification le cas échéant	Q8

Structure du modèle Pertinence des proxys pour les différents types de SMA	Expliciter les proxys utilisés et les différences de proxy au sein des coûts, efficacité et qualité de vie	Q9
Durée de traitement par SPINRAZA	Intégrer des arrêts de traitement par SPINRAZA et documenter la durée moyenne en pratique clinique	Q10
Hypothèse de maintien de l'effet de traitement	Rationnel sur les patients répartis dans les différents états de santé à l'issu du modèle à court terme qui ne peuvent plus évoluer et les patients ayant un développement normal qui ne peuvent pas avoir un développement tardif de la maladie	Q14
Hypothèse selon laquelle les patients traités ne peuvent pas perdre leurs capacités motrices une fois acquises	Rationnel clinique attendu et modification le cas échéant	Q16
Scores d'utilité identiques entre certains états de santé	Rationnel clinique attendu sur des scores identiques entre les états de santé	Q25-26
Absence de description du parcours de prise en charge des patients traités par ZOLGENSMA	Description détaillée de la prise en charge des patients traités par ZOLGENSMA	Q30
Absence de prise en compte de traitements ultérieurs en cas d'évolution de la maladie	Discussion sur la prise en compte de traitements ultérieurs et modification le cas échéant	Q32
Validation : absence de validation interne et externe	Proposer une validation interne et externe	Q37-39
Analyses de sensibilité déterministes et probabilistes	Expliciter la méthodologie appliquée et l'intégration des paramètres	Q42
Taux de dépistage des patients	Explication du taux de dépistage des patients en pratique courante	Q4
Structure du modèle retenu du modèle d'impact budgétaire	Explication de la structure du modèle incident-prévalent	Q6

Préambule

Pouvez-vous expliquer le contexte administratif du dossier et clarifier dans quelle mesure il s'agit d'une réévaluation économique compte-tenu de l'absence d'évaluation précédente dans cette indication ?

DONNEES CLINIQUES

1. Concernant les résultats à long terme de l'étude observationnelle L-T002, pouvez-vous indiquer quel est le suivi moyen et médian associé au gel de base de mai 2022 ?
2. Pouvez-vous joindre au dossier le Clinical Study Report de l'essai clinique SPRINT ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Comparateurs

3. Disposez-vous d'éléments complémentaires quant à la disponibilité de données sur le traitement risdiplam ?
 4. Disposez-vous de données issues d'études observationnelles, registres, études de marché ou autre, permettant de documenter le taux d'utilisation des traitements en pratique clinique courante française (ZOLGENSMA, SPINRAZA, meilleurs soins de support...) ?
-

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

5. Disposez-vous de nouvelles données issues du registre SMA France pour discuter de la représentativité de la population simulée ?
6. Afin de documenter la transposabilité de la population simulée à la population française, pouvez-vous compléter le Tableau 48 avec davantage de caractéristiques des patients de l'indication, notamment les principaux facteurs pronostiques tels que l'amplitude du nerf péronier (CMAP) et le score CHO-INTEND ?
7. Dans quelle mesure l'âge des patients de la population simulée impacte le devenir des patients sur l'horizon temporel, notamment sur l'apparition du type de SMA symptomatique ?

Choix et structure du modèle

8. La structure du modèle proposée soulève des questions, tant quant à sa plausibilité clinique et que sa traduction en modèle de Markov. Aussi, pouvez-vous :
 - discuter de manière approfondie la pertinence de considérer certains états de santé dans le modèle dans lesquels finalement aucun patient ne transite ?
 - justifier la pertinence de la structure du modèle proposée (en lien avec la question précédente) et discuter le recours potentiel à d'autres structures plus adaptées et leurs avantages et limites ?
 - clarifier la manière dont les données intégrées répondent à une structure markovienne ?
 - justifier le choix de structure de modèle modélisant uniquement l'évolution de la pathologie à court terme et ne permettant pas de simuler le devenir des patients après apparition d'un retard de développement (amélioration ou progression) ?
 - justifier le choix de considérer que l'apparition tardive de la SMA uniquement en analyse de scénario.

Explication : Un modèle de Markov pourrait être envisageable pour l'analyse de l'efficacité du produit évalué. Toutefois, il semble que la structure de modèle proposée s'apparente davantage à un arbre de décision reposant sur les données cliniques (absence de matrices de probabilités de transition), suivie d'un modèle de Markov intégrant uniquement les données de survie globale identique quel que soit l'état de santé et le traitement.

9. La structure du modèle nécessite un recours à des proxys sur l'apparition des symptômes chez les patients dans le modèle à un type de SMA pour déterminer les données d'efficacité à long terme, de coûts et de qualité de vie. Concernant ces proxys, pouvez-vous :

- justifier les proxys retenus pour chaque type de données (efficacité à long terme, qualité de vie et coûts) et expliciter les différences observées entre les proxys proposés dans les Tableau 51, Tableau 61, et Tableau 66 du rapport technique ?

Explication : A titre d'exemple, le « retard de la marche » est associé à un proxy avec la SMA de type 2 pour l'efficacité à long terme versus type 3 pour les coûts.

- expliciter dans quelle mesure l'âge des patients au moment de l'évaluation du retard de développement impacte le type de SMA qui peut se développer et par conséquent, discuter la robustesse des proxys proposés au regard de l'absence de la prise en compte de l'âge dans l'application de ces derniers.
10. Sauf argumentation contraire, il est attendu une mise à jour de la durée de traitement de SPINZARA considérée dans la modélisation. Par conséquent, pouvez-vous :
- intégrer un arrêt de traitement par SPINRAZA dès lors qu'une détérioration de l'état de santé des patients est observée, c'est-à-dire dès lors qu'un patient transite vers un état de santé correspondant à un retard de développement (« Non assis VP », « Non assis », « Assis », « Retard de la marche » et « Apparition tardive de la SMA ») ? Le RCP de SPINRAZA mentionne un arrêt de traitement en cas de perte de réponse ou après une arthrodèse. Dans la mesure où le modèle ne permet pas de considérer ces événements, il semble cohérent de considérer le retard de développement comme une perte de réponse ;
 - documenter la durée de traitement observée en pratique clinique française (si disponible) et discuter les durées de traitement moyennes modélisées pour SPINRAZA au regard de ces données ?

Les coûts d'acquisition seront mis à jour en cohérence avec les éléments de réponse apportés.

11. Pouvez-vous discuter et explorer l'incertitude autour des éléments suivants :
- le traitement par une autre option thérapeutique (ou en combinaison) dès lors qu'un patient se développe de manière anormale, c'est-à-dire transitant vers de ces états de santé « Non assis VP », « Non assis », « Assis », « Retard de la marche » et « Apparition tardive de la SMA » ? ;
 - les séquences de traitements proposées par rapport à la pratique clinique attendue ?

Explication : il semble qu'un traitement par ZOLGENSMA est envisageable après un échec par SPINRAZA en pratique clinique. Par ailleurs, les données du registre RESTORE mettent en évidence qu'un retraitement par ZOLGENSMA après SPINRAZA est observé chez les patients symptomatiques. Il est attendu que le modèle reflète au mieux la pratique clinique dans l'indication.

12. Pouvez-vous expliquer comment la transition entre les états « non assis » à « non assis avec ventilation permanente » est prise en compte dans le modèle ?

Gestion de la dimension temporelle

13. Pouvez-vous justifier le choix de la durée de simulation de 10 ans dans la mesure où l'ensemble des conséquences attendues ou constatées de l'intervention à long terme se concentrent sur les résultats du modèle à court terme, étant donné la structure du modèle proposée ?
14. Une hypothèse implicite de maintien de l'effet traitement de ZOLGENSMA est proposée compte tenu de la structure du modèle. Pouvez-vous proposer un rationnel afin de soutenir les hypothèses retenues en analyse de référence, selon lesquelles :

- les patients répartis dans les différents états de santé à l'issue du modèle à court terme ne peuvent plus évoluer ?
- les patients ayant un développement normal ne peuvent pas avoir un développement tardif de la maladie ?

Ces choix devront être dûment justifiés compte-tenu du mécanisme d'action du produit, de l'observation d'un maintien de l'effet traitement dans d'autres indications et de l'absence de mécanisme de résistance.

15. Afin d'explorer l'incertitude autour de ce choix, pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité testant des variations de la proportion de patients qui transitent vers l'état de santé « Apparition tardive de la SMA » ?
16. Concernant l'hypothèse retenue en analyse de référence, selon laquelle les patients traités ne peuvent pas perdre leurs capacités motrices une fois acquises, pouvez-vous :
 - proposer un rationnel afin de la soutenir ;
 - expliciter les données utilisées pour ce scénario ainsi que la proportion de patients concernés.

Intégration des données cliniques

17. Pouvez-vous présenter dans le rapport technique les données d'efficacité intégrées dans le modèle, notamment le « modèle à court terme » ?
18. Pouvez-vous présenter les courbes de Kaplan Meier de la survie globale des études retenues en analyse de référence et en analyse de sensibilité en précisant le nombre de patients à risque ?

Explication : Le choix des distributions paramétriques doit considérer le nombre de patients à risque en fin des courbes de Kaplan Meier, notamment lors de l'inspection visuelle, afin d'éviter un ajustement sur un nombre de patients à risque trop faible. Des modifications quant aux fonctions retenues pourront être apportées à l'analyse de référence en considérant cet élément.

19. Pouvez-vous discuter les limites rencontrées dans l'utilisation de la méthode de comparaison indirecte utilisée (MAIC) dans l'analyse économique et leur impact sur l'incertitude associée aux résultats du modèle économique ?
20. Pouvez-vous préciser si la récurrence des EI est prise en considération dans le modèle ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

De manière générale, la section portant sur la mesure et la valorisation des utilités doit être structurée et documentée.

21. Ne s'agissant pas d'une première évaluation économique de ZOLGENSMA, pouvez-vous justifier l'absence de données de qualité de vie française collectée ou produite pour les besoins de cette analyse économique ?
22. Une description détaillée des données et la méthodologie utilisées dans l'étude de Mc Millan et al. 2021 est attendue.
23. Dans le rapport de l'analyse de l'efficacité (page 139), l'utilisation de l'étude de Mc Millan et al. 2021 est justifiée par « Bien que cette étude n'ait pas été menée chez des patients français, les experts cliniques contactés dans le cadre de ce dossier ont confirmé que le système de santé

et la prise en charge de ces patients au Canada était comparable à la prise en charge française ». Pouvez-vous argumenter davantage cette explication ?

24. Dans le rapport de l'analyse de l'efficacité (Tableau 6, page 135), vous avez proposé des proxys pour les états de santé ou des scénarios. Pouvez-vous :
- justifier davantage ce choix sachant que les proxys proposés ne représentent pas véritablement des états de santé ?
 - justifier l'articulation du choix des états de santé/proxy au regard des interrogations portant sur la structure du modèle (questions précédemment posées sur la structure) ?
25. Pouvez-vous discuter davantage la plausibilité clinique d'appliquer :
- les scores d'utilité issus de la population générale aux patients dans l'état de santé « retard de la marche » et « apparition tardive de la SMA » ?
 - un score d'utilité identique entre les états de santé « non assis » et « non assis VP » ?
26. Selon votre actualisation de la littérature et les réponses aux questions précédentes sur la mesure des scores d'utilités associées aux états de santé du modèle, pouvez-vous présenter des analyses en scénario supplémentaires permettant d'explorer l'incertitude autour des scores d'utilité retenus dans la modélisation ?
27. Une description de l'intégration de la méthode de Ara et Brazier et al. 2010 est attendue.
28. Dans le rapport technique de l'analyse de l'efficacité (page 141), vous justifiez l'absence de prise en compte des désutilités associées aux événements indésirables par « les utilités des états de santé incorporent l'impact sur la qualité de vie de complications ». Pouvez-vous davantage justifier votre choix et ce d'autant plus que vous avez mentionné le terme complications qui n'est pas complètement superposable aux événements indésirables. De plus les données utilisées sont des données de la littérature associées à des « proxy ».

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

29. Disposez-vous d'éléments permettant de corroborer l'identification et la mesure des ressources consommées retenues dans le dossier, sachant que ces dernières reposent uniquement sur l'interrogation de deux experts ?
30. Concernant la prise en charge des patients traités par ZOLGENSMA, pouvez-vous :
- décrire de manière détaillée le parcours de prise en charge de ces patients ;
 - expliquer dans quelle mesure l'administration de ZOLGENSMA aux patients ne requière uniquement une hospitalisation en séance.
31. Pouvez-vous expliquer dans quelle mesure les patients ayant un développement normal seront uniquement suivis dans le cadre d'une consultation annuelle ?
32. Afin de refléter au mieux la pratique clinique, pouvez-vous considérer des coûts de traitements ultérieurs lorsque le patient évolue en analyse de référence ? Des analyses de sensibilité en scénario pourront être conduites pour entourer l'incertitude autour de ce choix. Cette question sera traitée en lien avec les réponses apportées précédemment.
33. Concernant l'étude PMSI présentée sur le « fardeau économique de l'Amyotrophie spinale proximale en France », pouvez-vous :
- Expliquer à quoi correspondent les groupes de patients non traités ? Dans quelle mesure des patients atteints de SMA seraient non traités pour leur pathologie ?

- Expliciter davantage la méthode de pondération des coûts par « patient-mois maximal théorique » ?
 - Préciser si la suppléance ventilatoire présentée dans l'étude PMSI regroupe l'ensemble des forfaits respiratoires que puissent recevoir le patient ?
 - Préciser si les dispositifs médicaux d'intérêt sont inclus dans la valorisation des coûts dans la mesure où les dispositifs médicaux prescrits (autres que ceux inscrits sur la liste en sus) ne sont pas retrouvés dans le PMSI.
34. Il est attendu que soit discuté et pris en compte a minima dans une analyse de sensibilité en scénario, les coûts associés au handicap.
35. Dans quelle mesure les coûts de transport ne sont appliqués que sur les événements indésirables ?

VALIDATION

Validation interne

36. Pouvez-vous présenter un exercice de validation interne, comparant les données modélisées reposant sur la comparaison indirecte de type MAIC et les données disponibles des essais cliniques ?

Validation externe

37. Pouvez-vous comparer la répartition des patients dans les différents états de santé du modèle après la phase présymptomatique pour les deux bras de traitement avec des données observées dans la littérature ou des essais cliniques ?
38. Il est attendu une discussion approfondie sur la plausibilité des données de survie globale prédites par le modèle, qui ne mettent pas en évidence d'impact sur la survie des patients à long terme quel que soit les états de santé (100%) ? Toute modification jugée pertinente de l'analyse de référence pourra être apportée. Des analyses de sensibilité en scénario permettant de tester des choix alternatifs devront être fournies.

Explication : il semble qu'aucun effet sur la survie globale ne soit appliqué pour les patients dans les deux bras à long terme.

39. En lien avec la question précédente, pouvez-vous comparer les données des patients traitées par ZOLGENSMA et SPINZARA avec des données de survie chez les patients atteints de SMA symptomatiques selon les différents types (étude observationnelle, essais cliniques ou autres) ?

Validation croisée

40. Pouvez-vous proposer une comparaison et discussion entre l'évaluation économique proposée dans le contexte français et celle évaluée au NICE ?

PRESENTATION DES RESULTATS

41. Pouvez-vous présenter l'évolution de la cohorte de patients dans les états de santé du modèle sur toute la durée de la simulation, graphiquement et sous forme de tableau ?
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

De manière générale, la section portant sur les analyses de sensibilités déterministes et probabilistes doit être structurée et documentée. Dans la version actuelle du rapport technique, tous les paramètres

intégrés sont fondés sur des variations arbitraires de +/-20%. La portée de ces analyses est ainsi limitée en raison de l'absence d'IC95% reflétant la variabilité observée, au moins pour les paramètres clés du modèle tels que l'efficacité, qualité de vie...

42. Compte-tenu de l'incertitude associée aux données d'efficacité (issues de la MAIC), pouvez-vous :
 - présenter également les analyses de sensibilité déterministe et probabiliste sur l'analyse coût-efficacité (années de vie gagnées) ?
 - préciser comment les paramètres d'efficacité sont intégrés dans l'analyse de sensibilité déterministe et probabiliste ? Il est attendu que les IC95% soient utilisés lorsque disponibles.
 - apporter des précisions complémentaires sur le choix de la distribution « Dirichlet-Gamma ». Un exemple expliquant les calculs associés au choix de la distribution « Dirichlet-Gamma » est attendu.
43. Pouvez-vous confirmer et l'intégrer, le cas échéant, que les durées de traitement du comparateur sont intégrées dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes ?

Analyse d'impact budgétaire

Général

1. Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB. En particulier, toute modification apportée sur l'intégration de la durée de traitement par SPINRAZA dans l'analyse de l'efficacité sera ajoutée pour l'analyse d'impact budgétaire.
2. Au regard de la réévaluation de ZOLGENSMA, dans quelle mesure une analyse d'impact budgétaire couvrant l'ensemble des indications ayant eu une ASMR III est envisageable ?

Choix méthodologiques

Population cible

3. Pouvez-vous expliquer la différence observée entre l'estimation de la population cible retenue dans l'avis CT et celle de cette analyse, notamment lors de l'étape de calcul permettant d'estimer la proportion de patients selon le nombre de copies du gène SMN2 ?
4. Concernant la proportion de la population diagnostiquée, pouvez-vous :
 - expliquer comment le pourcentage de 14 % a été calculé ;
 - argumenter l'hypothèse qu'une répartition homogène sur le territoire français serait observée en termes de taux de dépistage ;
 - proposer une analyse de sensibilité en scénario supplémentaire retenant un taux de dépistage à 100 % permettant d'explorer l'incertitude autour de la mise en place d'un programme de dépistage généralisé ?
5. Sauf argumentation contraire, il est attendu que la proportion de patients éligibles à une thérapie génique ne soit pas considérée dans l'estimation de la population cible, compte-tenu de la définition de cette dernière, qui diffère de la population rejointe.

Structure du modèle et intégration des données cliniques

6. Pouvez-vous clarifier la structure du modèle retenu et préciser s'il s'agit d'un modèle incident-prévalent ? Dans le cas d'un modèle incident-prévalent il est attendu de présenter :
- la population effectivement traités sur tout l'horizon temporel ;
 - les durées de traitement moyenne considérées pour SPINZARA ;
 - les taux de décès des patients ?

Parts de marché

7. Pouvez-vous justifier le choix d'appliquer une proportion de patients non éligibles à une thérapie génique de 10% dans le calcul des parts de marché, alors que seulement 4,5% des patients étaient non éligibles dans l'essai clinique SPRINT ?
8. Pouvez-vous proposer des analyses de sensibilité en scénario fondée sur des hypothèses anticipant des variations des parts de marché plus importantes et notamment un scénario où ZOLGENSMA prendrait 95,5% des parts de marché ?

Analyse de sensibilité

9. Pouvez-vous explorer l'incertitude autour de l'estimation de la population cible en analyse de sensibilité en scénario ?
10. Pouvez-vous vérifier le sens de variation des résultats de la dernière analyse de sensibilité dans la population ayant 3 copies (taux de variation du dépistage)

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1. Structure du modèle	18
Figure 2. Diagramme en tornade analyse de référence 2 copies de l'analyse coût-utilités	33
Figure 3. Courbe d'acceptabilité chez les patients présentant 2 copies du gène SMN2	34
Figure 4. Diagramme en tornade analyse de référence 3 copies sur les coûts uniquement	33
Figure 5. Diagramme en tornade analyse de référence 3 copies de l'analyse coût-utilités	33
Figure 6. Courbe d'acceptabilité chez les patients présentant 3 copies du gène - SMN2	35
Figure 7. Diagramme en Tornade analyse de sensibilité déterministe	42
Figure 8. Diagramme en Tornade analyse de sensibilité déterministe	42
Figure 9. Structure du modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	46
Figure 10. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état « non assis VP » en mois (tous les bras de traitement) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	50
Figure 11. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état « non assis » 2 copies en mois (tous les bras de traitement) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	51
Figure 12. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état « non assis » 3 copies en mois (tous les bras de traitement) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	52
Figure 13. Distributions paramétriques de la survie globale dans l'état « assis » en mois (tous les bras de traitement) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	53
Figure 14. Courbes de survie des états retard de la marche, apparition tardive de la SMA et développement normal - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	54
Figure 15. Calcul de la population cible- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	74
Figure 16. Structure du modèle de l'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	77
Figure 17. Diagramme en Tornade analyse de sensibilité déterministe- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	84
Figure 18. Diagramme en Tornade analyse de sensibilité déterministe- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	86

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	9
---	---

Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	10
Tableau 3. Contexte administratif*	11
Tableau 4. Contexte clinique	12
Tableau 5 : Etudes en cours dans l'indication faisant l'objet de la demande	13
Tableau 6. Etudes en cours dans des indications différentes	13
Tableau 7. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	33
Tableau 8. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	34
Tableau 9. Effectif des populations	41
Tableau 10. Effectif des populations	41
Tableau 11. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de ZOLGENSMA	41
Tableau 12. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de ZOLGENSMA	41
Tableau 13. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	42
Tableau 14. Résultats de l'analyse principale 2 copies	43
Tableau 15. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	42
Tableau 16. Résultats de l'analyse principale 3 copies	43
Tableau 17 : Comparateurs identifiés dans l'indication Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	45
Tableau 18. Caractéristiques de la population de patients présymptomatiques traités par ZOLGENSMA Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	45
Tableau 19. Résultats de la MAIC - patients 2 copies - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	47
Tableau 20. Résultats de la MAIC - patients 3 copies - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	47
Tableau 21. Proxys utilisés pour modéliser l'efficacité à long terme - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	47
Tableau 22. Synthèse des hypothèses et des sources de données pour modéliser les probabilités de transition des comparateurs- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	48
Tableau 23. Résumé des distributions paramétriques de survie pour le modèle à long-terme - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	49
Tableau 24. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état « non assis VP » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	49
Tableau 25. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état « non assis » 2 copies - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	50
Tableau 26. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état « non assis » 3 copies - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	51

Tableau 27. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état « assis » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	52
Tableau 28. Synthèse des données intégrées dans le modèle en fonction des états de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	54
Tableau 29. Evénements indésirables pris en compte dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	55
Tableau 30. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	55
Tableau 31. Proxys utilisés pour les données d'utilité- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	57
Tableau 32. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	57
Tableau 33. Proxys utilisés pour les données de coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	58
Tableau 34. Postes de coûts pris en compte et méthodologie générale d'estimation- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	59
Tableau 35. Calcul du coût d'acquisition de ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	59
Tableau 36. Calcul des coûts d'acquisition de SPINRAZA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	59
Tableau 37. Coût d'administration des traitements- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	60
Tableau 38. Détail du coût d'administration de SPINRAZA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	60
Tableau 39. Détail du coût d'administration de ZOLGENSMA - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	60
Tableau 40. Estimation du coût du transport- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	61
Tableau 41. Coûts moyens pondérés du suivi hospitalier pour les patients de type 1 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	61
Tableau 42. Comparaison des données cliniques et mobilisées – 2 copies- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	62
Tableau 43. Comparaison des données cliniques et mobilisées – 3 copies- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	62
Tableau 44. Validation externe des données de SG prédites par le modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	63
Tableau 45. Validation externe des données de SG prédites par le modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	64
Tableau 46. Coûts par poste pour chaque intervention comparée- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	64

Tableau 47. Coûts par poste pour chaque intervention comparée- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	65
Tableau 48. Résultats principaux de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	65
Tableau 49. Répartition des patients dans les états de santé du modèle pour ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	66
Tableau 50. Répartition des patients dans les états de santé du modèle pour SPINRAZA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	66
Tableau 51. Résultats principaux de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	66
Tableau 52. Répartition des patients dans les états de santé du modèle pour ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	67
Tableau 53. Répartition des patients dans les états de santé du modèle pour SPINRAZA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	67
Tableau 54. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	68
Tableau 55. Nouveaux scénarios proposés en réponse à l'échange technique - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	69
Tableau 56. Paramètres testés en analyses de sensibilité déterministes et probabilistes- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	69
Tableau 57. Etapes de calcul et les sources de données pour estimer la population cible de ZOLGENSMA avant son arrivée effective sur marché (année 1) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	75
Tableau 58. Projections de la population - Cohortes ouvertes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	75
Tableau 59. Comparateurs identifiés dans l'indication - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	76
Tableau 60. Distribution des parts de marché SANS l'introduction de ZOLGENSMA - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	77
Tableau 61. Distribution des parts de marché AVEC l'introduction de ZOLGENSMA - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	77
Tableau 62. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	78
Tableau 63. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB du produit évalué- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	79
Tableau 64. Scénarios sans et avec ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	81
Tableau 65. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	82

Tableau 66. Scénarios sans et avec ZOLGENSMA®- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	82
Tableau 67. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de ZOLGENSMA®- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	83
Tableau 68. Scénarios alternatifs réalisés- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	83
Tableau 69. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	84
Tableau 70. Synthèse des résultats des analyses de sensibilité- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	85
Tableau 71. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	86
Tableau 72. Synthèse des résultats des analyses de sensibilité- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	87
Tableau 73. Principaux éléments d'attention	90
Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	9
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	10
Tableau 3. Contexte administratif*	11
Tableau 4. Contexte clinique	12
Tableau 5 : Etudes en cours dans l'indication faisant l'objet de la demande	13
Tableau 6. Etudes en cours dans des indications différentes	13
Tableau 7. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	33
Tableau 8. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	34
Tableau 9. Effectif des populations	41
Tableau 10. Effectif des populations	41
Tableau 11. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de ZOLGENSMA	41
Tableau 12. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de ZOLGENSMA	41
Tableau 13. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	42
Tableau 14. Résultats de l'analyse principale 2 copies	43
Tableau 15. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle	42
Tableau 16. Résultats de l'analyse principale 3 copies	43
Tableau 17 : Comparateurs identifiés dans l'indication Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	45
Tableau 18. Caractéristiques de la population de patients présymptomatiques traités par ZOLGENSMA Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	45
Tableau 19. Résultats de la MAIC - patients 2 copies - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	47

Tableau 20. Résultats de la MAIC - patients 3 copies - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	47
Tableau 21. Proxys utilisés pour modéliser l'efficacité à long terme - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	47
Tableau 22. Synthèse des hypothèses et des sources de données pour modéliser les probabilités de transition des comparateurs- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	48
Tableau 23. Résumé des distributions paramétriques de survie pour le modèle à long-terme - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	49
Tableau 24. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état « non assis VP » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	49
Tableau 25. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état « non assis » 2 copies - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	50
Tableau 26. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état « non assis » 3 copies - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	51
Tableau 27. Evaluation de l'ajustement des distributions pour la survie globale dans l'état « assis » - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	52
Tableau 28. Synthèse des données intégrées dans le modèle en fonction des états de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	54
Tableau 29. Evénements indésirables pris en compte dans le modèle - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	55
Tableau 30. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	55
Tableau 31. Proxys utilisés pour les données d'utilité- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	57
Tableau 32. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	57
Tableau 33. Proxys utilisés pour les données de coûts - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	58
Tableau 34. Postes de coûts pris en compte et méthodologie générale d'estimation- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	59
Tableau 35. Calcul du coût d'acquisition de ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	59
Tableau 36. Calcul des coûts d'acquisition de SPINRAZA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	59
Tableau 37. Coût d'administration des traitements- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	60

Tableau 38. Détail du coût d'administration de SPINRAZA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	60
Tableau 39. Détail du coût d'administration de ZOLGENSMA - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	60
Tableau 40. Estimation du coût du transport- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	61
Tableau 41. Coûts moyens pondérés du suivi hospitalier pour les patients de type 1 - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	61
Tableau 42. Comparaison des données cliniques et mobilisées – 2 copies- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	62
Tableau 43. Comparaison des données cliniques et mobilisées – 3 copies- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	62
Tableau 44. Validation externe des données de SG prédites par le modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	63
Tableau 45. Validation externe des données de SG prédites par le modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	64
Tableau 46. Coûts par poste pour chaque intervention comparée- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	64
Tableau 47. Coûts par poste pour chaque intervention comparée- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	65
Tableau 48. Résultats principaux de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	65
Tableau 49. Répartition des patients dans les états de santé du modèle pour ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	66
Tableau 50. Répartition des patients dans les états de santé du modèle pour SPINRAZA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	66
Tableau 51. Résultats principaux de santé - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	66
Tableau 52. Répartition des patients dans les états de santé du modèle pour ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	67
Tableau 53. Répartition des patients dans les états de santé du modèle pour SPINRAZA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	67
Tableau 54. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	68
Tableau 55. Nouveaux scénarios proposés en réponse à l'échange technique - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	69
Tableau 56. Paramètres testés en analyses de sensibilité déterministes et probabilistes- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	69

Tableau 57. Etapes de calcul et les sources de données pour estimer la population cible de ZOLGENSMA avant son arrivée effective sur marché (année 1) - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	75
Tableau 58. Projections de la population - Cohortes ouvertes - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	75
Tableau 59. Comparateurs identifiés dans l'indication - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	76
Tableau 60. Distribution des parts de marché SANS l'introduction de ZOLGENSMA - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	77
Tableau 61. Distribution des parts de marché AVEC l'introduction de ZOLGENSMA - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	77
Tableau 62. Description des coûts relatifs à chaque intervention considérée dans l'AIB - Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	78
Tableau 63. Synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB du produit évalué- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	79
Tableau 64. Scénarios sans et avec ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	81
Tableau 65. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de ZOLGENSMA- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	82
Tableau 66. Scénarios sans et avec ZOLGENSMA®- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	82
Tableau 67. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction de ZOLGENSMA®- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	83
Tableau 68. Scénarios alternatifs réalisés- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	83
Tableau 69. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	84
Tableau 70. Synthèse des résultats des analyses de sensibilité- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	85
Tableau 71. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	86
Tableau 72. Synthèse des résultats des analyses de sensibilité- Source : rapport technique de l'industriel après échange technique - juillet 2023	87
Tableau 73. Principaux éléments d'attention	90

Références bibliographiques

1. Haute Autorité de Santé. SPINRAZA - Avis de la Commission de la Transparence [Internet]. 2018. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-16362_SPINRAZA_PIC_INS_Avis3_CT16362.pdf
2. PND. Amyotrophie spinale infantile [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/amyotrophie_spinale_infantile_-_pnds.pdf
3. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence pour ZOLGENSMA du 8 septembre 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-03/zolgensma_08092021_avis_ct19301.pdf
4. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence pour EVRYSDI du 08 septembre 2021 [Internet]. 2021. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19266_EVRYSDI_PIC_AVIS%20DEF_CT19266.pdf
5. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence pour SPINRAZA du 22 juillet 2020 [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18244_SPINRAZA_PIC_NE_AvisDef_CT18244.pdf
6. Haute Autorité de Santé. Avis de la Commission de la Transparence pour ZOLGENSMA du 16 décembre 2020 [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18743_ZOLGENSMA_PIC_INS_AvisDef_CT18743.pdf
7. Malone D, Dean R, Miller B, Arjunji R, Feltner DE, Sproule DM, et al. ND2 COST-UTILITY ANALYSIS OF SINGLE DOSE GENE-REPLACEMENT THERAPY FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY TYPE 1 COMPARED TO CHRONIC NUSINERSEN TREATMENT. *Value in Health*. mai 2019;22:S42-3.
8. Malone DC, Dean R, Arjunji R, Jensen I, Cyr P, Miller B, et al. Cost-effectiveness analysis of using onasemnogene abeparvocec (AVXS-101) in spinal muscular atrophy type 1 patients. *Journal of Market Access & Health Policy*. 1 janv 2019;7(1):1601484.
9. Haute Autorité de santé (HAS). Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. 2020;118.
10. Gregoret C, Ottonello G, Chiarini Testa MB, Mastella C, Ravà L, Bignamini E, et al. Survival of Patients With Spinal Muscular Atrophy Type 1. *Pediatrics*. 1 mai 2013;131(5):e1509-14.
11. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krossschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Natural history of infantile - onset spinal muscular atrophy. *Annals of Neurology*. déc 2017;82(6):883-91.
12. Wijngaarde CA, Stam M, Otto LAM, van Eijk RPA, Cuppen I, Veldhoen ES, et al. Population-based analysis of survival in spinal muscular atrophy. *Neurology*. 14 avr 2020;94(15):e1634-44.
13. Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, et al. Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*. 2 nov 2017;377(18):1723-32.
14. Zerres K, Rudnik-Schöneborn S, Forrest E, Lusakowska A, Borkowska J, Hausmanowa-Petrusewicz I. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA): 569 patients. *J Neurol Sci*. 27 févr 1997;146(1):67-72.
15. McMillan HJ, Gerber B, Cowling T, Khuu W, Mayer M, Wu JW, et al. Burden of Spinal Muscular Atrophy (SMA) on Patients and Caregivers in Canada. *JND*. 30 juill 2021;8(4):553-68.

16. Belter L, Cruz R, Jarecki J. Quality of life data for individuals affected by spinal muscular atrophy: a baseline dataset from the Cure SMA Community Update Survey. *Orphanet J Rare Dis.* déc 2020;15(1):217.
17. Ara R, Brazier JE. Populating an economic model with health state utility values: moving toward better practice. *Value Health.* août 2010;13(5):509-18.
18. Poder TG, Carrier N, Kouakou CRC. Quebec Health-Related Quality-of-Life Population Norms Using the EQ-5D-5L: Decomposition by Sociodemographic Data and Health Problems. *Value in Health.* févr 2020;23(2):251-9.
19. INSEE. Indice des prix à la consommation (IPC) - Services de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763845>
20. Base de Données de l'Assurance Maladie BdM_IT.
21. Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Référentiel national des coûts de prise en charge (ENC) 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/applications/enc-mco>
22. Haute Autorité de Santé. Avis d'efficience SPINRAZA. 12 déc 2017;136.
23. Assurance Maladie. Honoraires totaux et moyens des professionnels de santé en 2017 [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/honoraires/honoraires-totaux-et-moyens.php>
24. Assurance maladie. Tarification conventionnelle des actes infirmiers [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/paris/infirmier/exercice-liberal/facturation-remuneration/tarifs-conventionnels/tarifs>
25. Assurance maladie. Tarification conventionnelle des masseurs-kinésithérapeutes [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/paris/masseur-kinesitherapeute/exercice-liberal/facturation-remuneration/tarifs/tarifs>
26. Union Nationale des Caisses d'Assurance Maladie. Nomenclature générale des actes professionnels [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/sites/default/files/Documents/680650/document/ngap-assurance-maladie-1er-mai-2020.pdf>
27. Assurance maladie. Liste des produits et prestations [Internet]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/tips//chapitre/index_chap.php?p_ref_menu_code=1&p_site=AMELI
28. Assurance maladie. Open bio : base complète sur les dépenses de biologie médicale interrégimes [Internet]. Disponible sur: <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/biologie/index.php>
29. Assurance maladie. Biologie médicale - Nomenclature des actes [Internet]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf
30. ATIH. ENCC MCO 2019 [Internet]. 2019. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/applications/enc-mco#>
31. HAS. Avis d'efficience ZOLGENMSA [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-03/zolgensma_15122020_avis_economique.pdf
32. HAS. Avis d'efficience EVRYSDI (risdiplam). 2021;111.
33. Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Making.* oct 2012;32(5):722-32.
34. Kolb SJ, Coffey CS, Yankey JW, Krosschell K, Arnold WD, Rutkove SB, et al. Baseline results of the Neuro NEXT spinal muscular atrophy infant biomarker study. *Ann Clin Transl Neurol.* févr 2016;3(2):132-45.

35. Finkel RS, McDermott MP, Kaufmann P, Darras BT, Chung WK, Sproule DM, et al. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. *Neurology*. 26 août 2014;83(9):810-7.

Abréviations et acronymes

AIC	Akaike information criterion
AIB	Analyse d'impact budgétaire
ALAT	Alanine aminotransférase
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AMO	Assurance maladie obligatoire
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASMR	Augmentation du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATIH	Agence technique de l'information hospitalière
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVG	Années de vie gagnées
AVXS	Avexis
BIC	Bayesian information criterion
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CE	Coût-efficacité
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CHOP-INTEND	Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM	Classification internationale des maladies
CMAP	Compound muscle action potential
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et technologies de santé
CT	Commission de la Transparence
DM	Dispositif médical
DSA	Analyse de sensibilité déterministe
DSU	Decision support unit
EI	Événement indésirable
EIG	Événement indésirable grave
EMA	European medicine agency
ENCC	Echelle nationale des coûts à méthodologie commune

ESS	Effective sample size
ET	Ecart-type
GHM	Groupe homogène de malade
GHS	Groupe homogène de séjour
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute autorité de santé
HFMSE	Hammersmith funtional motor scale expanded
HINE	Hammersmith infant neurological exam
HR	Hazard ratio
ICER	Institute for clinical and economic review
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IPC	Indice des prix à la consommation
ITT	Intention de traiter
LT	Long-terme
MAIC	Matching adjusted indirect comparison
MAT	Microangiopathie thrombotique
MCO	Médecine chirurgie obstétrique
MSS	Meilleurs soins de support
NA	Non applicable
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NGAP	Nomenclature générale des actes professionnels
NHS	National health service
NICE	National institute for health and care excellence
OMS	Organisation mondiale de la santé
PAV	Permanent assisted ventilation
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PNDS	Protocoles nationaux de diagnostic et de soins
PPTTC	Prix public toutes taxes comprises
PSA	Probabilistic sensitivity analysis
QALY	Quality adjusted life years
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat

SG	Survie globale
SLR	Systematic literature review
SMA	Amyotrophie spinale
SMC	Scottish medicines consortium
SMN	Survival motor neuron
SMR	Service médical rendu
SSR	Soins de suite et de réanimation
TTC	Toutes taxes comprises
VP	Ventilation permanente
VSL	Véhicule sanitaire léger

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

