



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

---

## ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

---

AVIS ECONOMIQUE

# HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec)

Hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX

Validé par la CEESP le 6 février 2024

---

# Sommaire

---

|                                                                                            |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé</b>                                   | <b>3</b>   |
| 1.1. Avis de la CEESP                                                                      | 3          |
| 1.1.1. Sur le contexte                                                                     | 3          |
| 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité                                                       | 4          |
| 1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire                                                   | 5          |
| 1.1.4. Conclusion de la commission                                                         | 6          |
| 1.1.5. Données complémentaires                                                             | 7          |
| 1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP                                             | 7          |
| <b>2. Complément A. Contexte de la demande</b>                                             | <b>9</b>   |
| <b>3. Complément B. Tableaux de synthèse</b>                                               | <b>11</b>  |
| 3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique                                   | 11         |
| 3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude          | 28         |
| 3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique                          | 31         |
| 3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude | 35         |
| <b>4. Complément C. de l'analyse de l'efficacité</b>                                       | <b>38</b>  |
| 4.1. Choix structurants                                                                    | 38         |
| 4.2. Modélisation                                                                          | 39         |
| 4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité                                  | 46         |
| 4.4. Mesure et valorisation des coûts                                                      | 50         |
| 4.5. Validation                                                                            | 70         |
| 4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude                            | 79         |
| 4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence                                               | 79         |
| 4.6.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence                                | 82         |
| <b>5. Complément D. de l'analyse d'impact budgétaire</b>                                   | <b>96</b>  |
| 5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire                                   | 96         |
| 5.2. Méthode et hypothèses                                                                 | 97         |
| 5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude                            | 102        |
| 5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire                                          | 102        |
| 5.3.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire                            | 104        |
| <b>Table des annexes</b>                                                                   | <b>109</b> |
| <b>Table des illustrations et des tableaux</b>                                             | <b>117</b> |
| <b>Références bibliographiques</b>                                                         | <b>122</b> |
| <b>Abréviations et acronymes</b>                                                           | <b>124</b> |

# 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 CSL Behring, soutient une demande de première inscription de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX (FIX). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 20/02/2023 en procédure centralisée.

Le médicament est un médicament de thérapie innovante.

L'industriel estime la population cible au maximum à 300 patients par an.

#### 1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) chez les patients adultes atteints d'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX ;
- une dominance versus un bras mixte de traitements prophylactiques par FIX exogènes au prix de ████████ € PPTTC retenu dans la modélisation – **non retenue par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de ████████ d'euros sur cinq ans au prix de ████████ € TTC retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à ████████ € TTC sur la période correspondant à la 2<sup>e</sup> année pleine suivant l'introduction de cette nouvelle indication.

L'industriel revendique une incidence sur les conditions de prise en charge des malades.

#### 1.1.1.3. Autre indication et extension à venir

L'industriel n'a pas mentionné d'éventuelles études susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication à venir.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'Association Française des Hémophiles (AFH) a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant la courte durée d'action des traitements actuels nécessitant des injections répétées qui impacte toutes les catégories d'âge de patients et l'impact des saignements articulaires sur la qualité de vie des seniors.

### 1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'établir l'efficience d'HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) dans le traitement des patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédent d'inhibiteurs du FIX et préalablement traités en prophylaxie, comparativement à un bras composé de traitements prophylactiques par FIX exogènes.

#### 1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population analysée est acceptable, bien qu'elle soulève 6 réserves importantes et 3 réserves mineures.

Les réserves importantes portent sur la transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée s'agissant du titre d'anticorps préexistants anti-AAV5, la structure du modèle reposant sur le score de Pettersson, l'exploration de l'incertitude liée au recours aux données de Shah *et al.* (2023) pour l'extrapolation de l'activité de synthèse endogène de FIX, le choix d'estimer des scores d'utilité différents selon le traitement reçu, l'estimation des désutilités liées aux saignements, l'estimation des coûts relatifs au traitement prophylactique par concentrés de FIX, et la présentation des résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres.

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

#### 1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix retenu dans la modélisation de ████████ € TTC pour une injection unique, sur un horizon temporel de 20 ans, et selon les hypothèses de l'industriel retenues dans la modélisation, la dominance revendiquée dans les analyses coût-utilité et coût-efficacité du traitement HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec), en comparaison au traitement prophylactique par concentrés substitutifs de FIX, n'est pas retenue 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 :

##### **L'incertitude relative à la durabilité de l'effet du traitement sur un horizon temporel de 20 ans**

L'estimation de la durée au cours de laquelle les patients traités par HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) bénéficieront de l'efficacité du traitement repose sur deux paramètres : le seuil d'activité de synthèse endogène de FIX en deçà duquel il est supposé que la prophylaxie soit réintroduite, et la modélisation d'une perte progressive de l'efficacité du traitement, à travers une diminution de l'activité de synthèse endogène de FIX.

- Le choix d'un seuil d'activité de synthèse endogène de FIX de 3% demeure incertain. La définition de l'hémophilie modérément sévère par un seuil fixé à 2% n'est pas consensuelle, et des patients dont le taux de FIX s'élève jusqu'à 5%, peuvent présenter un phénotype hémorragique sévère, qui nécessite une prophylaxie continue.
- La perte d'efficacité, dont l'estimation se fonde sur la méthode décrite par Shah *et al.* (2023), est à considérer avec précaution, compte-tenu notamment du recul limité des données sur lesquelles reposent les prédictions (2 ans de suivi pour les 52 patients de la population mFAS l'essai pivot de phase III HOPE-B, et 3 ans de suivi pour 3 patients de la phase IIb).

La durabilité de l'effet du traitement et l'incertitude relative à cette dernière ont des implications sur les deux autres sources d'incertitude exposées ci-après. Effectivement, lorsque la prophylaxie est réintroduite pour les patients dont l'effet d'HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) est perdu, d'une part les coûts liés à la prophylaxie sont comptabilisés, et d'autre part l'incrément d'utilité lié à etranacogene dezaparvovec n'est plus appliqué.

## **L'incertitude relative à l'estimation des coûts des traitements prophylactiques par concentré de FIX**

Le différentiel de coûts actualisé entre les deux stratégies est très sensible aux coûts d'acquisition des traitements prophylactiques par concentré de FIX dont l'estimation est incertaine, en particulier :

- une diminution de 20% des coûts totaux liés à l'acquisition des traitements prophylactiques entraîne une perte de la dominance d'HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) ;
- concernant l'observance des patients aux traitements prophylactique par concentré de FIX :
  - l'hypothèse d'une observance totale (100%) est discutable, n'est pas étayée et constitue un choix arbitraire en l'absence de données. L'analyse de sensibilité en scénario explorant, toutes choses égales par ailleurs, une observance moindre (85%, recueillie auprès d'experts consultés par l'industriel) induit une perte de la dominance d'HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) ;
  - lorsque cette observance moindre est considérée, concomitamment à une posologie plus importante – et plus conservatrice – dont l'estimation a reposé sur avis d'experts, et à une répartition de l'utilisation des différents traitements prophylactiques disponibles reposant sur une étude de marché française, le différentiel de coûts est réduit de 24,5% en comparaison à l'analyse de référence.

## **L'incertitude relative au gain d'années de vie ajustées sur la qualité de vie (QALY)**

Le choix de la structure du modèle, se fondant sur le score de Pettersson, et l'estimation des scores d'utilité à partir des données de l'essai clinique, conduisent notamment à l'estimation de scores d'utilité indépendants de l'état de santé des patients. Le gain de QALY, repose principalement sur la différenciation des scores d'utilité selon le traitement reçu. Ce choix risque d'induire un double comptage avec le gain de QALY sur la qualité de vie lié à la réduction des saignements. Ce risque est toutefois en partie réduit par l'exclusion des questionnaires de qualité de vie complétés dans les deux semaines suivant un saignement.

### **1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire**

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie de l'introduction sur le marché français d'HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) dans le traitement des patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédent d'inhibiteurs du FIX et préalablement traités en prophylaxie, sur un horizon temporel de 5 ans.

#### **1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique**

La méthode sur laquelle repose l'analyse d'impact budgétaire du produit dans la population analysée est acceptable, bien qu'elle soulève une réserve importante et une réserve mineure portant sur l'estimation des coûts liés à l'acquisition des traitements prophylactiques par concentré de FIX. Ces dernières sont détaillées dans le Tableau 2 de synthèse des réserves et dans l'analyse critique de l'analyse de l'impact budgétaire.

#### **1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire**

Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC pour une injection unique, selon les choix et hypothèses de l'industriel retenues dans la modélisation, l'introduction d'HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) génère une augmentation des dépenses d'environ [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans, soit une augmentation de 63% des dépenses de l'Assurance Maladie, portée à 68% par l'acquisition du traitement.

La population rejointe cumulée s'élève à ■ patients, pour une population cible de 304 patients.

L'estimation des populations rejointes est incertaine en raison notamment de la difficulté à estimer la proportion de patients inéligibles à la thérapie génique. Des scénarios de pénétration du marché respectivement plus rapide et plus lente ont été explorés. Toutes choses égales par ailleurs,

- dans le cas d'une pénétration plus lente (diminution de 23% par rapport à la part de marché cumulée à 5 ans de l'analyse de référence), la variation associée de l'impact budgétaire en comparaison à l'analyse de référence est d'une ampleur similaire (-24%) ;
- dans le cas d'une pénétration plus rapide (augmentation de 30% par rapport à la part de marché cumulée à 5 ans de l'analyse de référence), la variation associée de l'impact budgétaire en comparaison à l'analyse de référence (+26%) est moins importante que celle de la prise de marché.

Similairement à leur estimation dans l'analyse de l'efficacité, l'estimation des coûts liés à l'acquisition des traitements prophylactiques par concentré de FIX est incertaine, notamment en raison de l'hypothèse d'une observance à 100%. Toutes choses égales par ailleurs, les analyses de sensibilité déterministes explorant l'impact des paramètres relatifs au coût d'acquisition des traitements prophylactiques montrent une variation de l'impact budgétaire comprise entre 2 et 4%.

S'agissant de la durabilité de l'efficacité du traitement dans le temps, son estimation et l'incertitude générée par son extrapolation s'avèrent moins problématiques à un horizon temporel de 5 ans, adapté à une analyse d'impact budgétaire.

Ainsi, au regard de l'incertitude liée d'une part à l'estimation des coûts d'acquisition des traitements prophylactiques par FIX, et d'autre part à l'estimation de la population rejointe attendue en pratique courante, l'impact budgétaire estimé demeure incertain.

#### 1.1.4. Conclusion de la commission

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

- l'analyse déposée par l'industriel ne permet pas de démontrer l'efficacité d'HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) dans le traitement des patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédent d'inhibiteurs du FIX et préalablement traités en prophylaxie, en raison d'une incertitude globale majeure, qui rend les résultats ininterprétables ;
- les principales sources d'incertitude sont relatives à la durabilité de l'effet du traitement sur un horizon temporel de 20 ans, à l'estimation des coûts des traitements prophylactiques par concentré de FIX, et au gain de QALY ;
- au prix revendiqué de ■ € TTC pour une injection unique et selon les choix et hypothèses de l'industriel, l'introduction d'HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) génère une augmentation des dépenses d'environ ■ d'euros cumulés sur 5 ans, soit une augmentation de 63% des dépenses de l'Assurance Maladie, portée à 68% par l'acquisition du traitement. La population rejointe cumulée s'élève à ■ patients, pour une population cible de 304 patients ;
- cet impact budgétaire est toutefois empreint d'une incertitude, générée notamment par les estimations des coûts d'acquisition des traitements prophylactiques par FIX et de la population rejointe attendue en pratique courante française.

### 1.1.5. Données complémentaires

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

- la durabilité de l'efficacité du traitement dans le temps et l'évolution clinique des patients (incluant les taux de saignements, l'activité du FIX, la reprise d'une prophylaxie par FIX, les traitements concomitants dont le recours aux corticoïdes) ;
- les caractéristiques des patients traités, dont le taux d'anticorps neutralisants anti-AAV5 à l'instauration du traitement ;
- la qualité de vie des patients selon les traitements reçus ;
- le profil de tolérance et en particulier l'évaluation de la tolérance hépatique, les événements thrombotiques et l'apparition d'inhibiteurs anti-FIX ;
- l'observance par les patients de leur traitement prophylactique par concentrés de FIX.

## 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                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | - | + | ++ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|
| <b>Modélisation</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |   |   |    |
| <b>Population simulée</b><br>La transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée est incertaine au regard de la répartition des patients selon leur titre d'anticorps préexistants anti-AAV5, notamment en raison de l'efficacité inconnue chez les patients avec un titre d'anticorps préexistants anti-AAV5 compris entre 1 :678 et 1 :3212.                                                                                                                               |   | + |    |
| <b>Structure du modèle</b><br>La structure du modèle se fondant sur le score de Pettersson (score radiologique permettant la classification des arthropathies), non-utilisé pour le suivi clinique des patients français en pratique courante et non-collecté dans l'essai clinique, entraîne le recours à des sources de données externes pour estimer des paramètres clefs du modèle, et ne permet pas, à partir des données de l'essai clinique, d'estimer des scores d'utilité différenciés selon les états de santé. |   | + |    |
| <b>Gestion de la dimension temporelle</b><br>L'incertitude générée par le recours à la méthode décrite par Shah <i>et al.</i> (2023) pour extrapoler la perte d'efficacité progressive de l'activité de synthèse endogène de FIX des patients ayant reçu l'étranacogène dezaparvovec n'a été qu'en partie explorée en analyse de sensibilité.                                                                                                                                                                             |   | + |    |
| <b>Méthode d'estimation des probabilités de transition</b><br>Le choix d'une distribution normale pour estimer les SP des patients à l'initiation de la simulation n'a pas été exploré en analyse de sensibilité et repose sur un argumentaire fragile et non-étayé.                                                                                                                                                                                                                                                      | - |   |    |
| <b>Méthode d'estimation des événements intercurrents</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |   |   |    |

| Libellé de la réserve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | - | + | ++ |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|
| L'estimation des taux de réalisation des arthroplasties repose sur l'avis de trois experts, méthode constituant un faible niveau de preuve. Les analyses de sensibilité conduites sur ce paramètre indiquent toutefois un faible impact sur les résultats de l'analyse.                                                                                                                                                                                             | - |   |    |
| <b>Mesure et valorisation des états de santé</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |   |   |    |
| Le choix d'estimer des scores d'utilité différents selon le traitement reçu risque d'induire un double comptage avec le bénéfice lié à la réduction des saignements et l'application des désutilités associées.                                                                                                                                                                                                                                                     | - |   |    |
| L'estimation de la durée de retentissement des épisodes de saignements traités et de leur localisation (articulaires vs. non-articulaires) repose sur l'avis d'experts, méthode constituant un faible niveau de preuve. Ces deux paramètres ont un impact important sur les valeurs des désutilités liées aux saignements et sur les résultats de l'analyse.                                                                                                        |   | + |    |
| <b>Mesure et valorisation des coûts</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |   |   |    |
| Concernant l'estimation des coûts relatifs au traitement prophylactique par concentré de FIX, en l'absence de données disponibles autres que celles issues de l'avis des experts, et au regard de la plausibilité discutable d'une observance totale (100%) et de l'impact important en faveur d'etranacogene dezaparvovec de ce choix sur le différentiel de coûts, l'observance reposant sur l'avis d'experts aurait dû être privilégiée en analyse de référence. |   | + |    |
| <b>Résultats et analyses de sensibilité</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |   |   |    |
| Les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres ne sont pas présentés lorsque les variations des paramètres n'entraînent pas de changement de quadrant et l'expression d'un RDCR. Les variations des différentiels de QALY et de coûts, entraînées par ces paramètres, ne sont par conséquent pas quantifiées.                                                                                                             |   | + |    |

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

| Libellé de la réserve                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | - | + | ++ |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|----|
| <b>Mesure et valorisation des coûts</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |   |   |    |
| Concernant l'estimation des coûts relatifs au traitement prophylactique par concentré de FIX, en l'absence de données disponibles autres que celles issues de l'avis des experts, et au regard de la plausibilité discutable d'une observance totale (100%), l'observance reposant sur l'avis d'experts aurait dû être privilégiée en analyse de référence. |   | + |    |
| Contrairement à l'analyse de l'efficacité, le coût total relatif aux thérapies prophylactiques n'a pas été directement exploré dans l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres.                                                                                                                                                | - |   |    |

## 2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif\*

| Objet                                                                                                    | Description                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traitement                                                                                               | HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) 1 x 10 <sup>13</sup> copies de génome/mL à diluer pour perfusion.                                                                                                                                                                   |
| Laboratoire                                                                                              | CSL Behring                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Domaine thérapeutique                                                                                    | Hématologie                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Motif de l'examen                                                                                        | Primo-inscription                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Listes concernées                                                                                        | Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)                                                                                                                                                                                                                  |
| Indication de l'AMM                                                                                      | AMM centralisée en date du 20/02/2023<br><br>Hemgenix est indiqué dans le traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.                            |
| Indication demandée au remboursement                                                                     | HEMGENIX est indiqué dans le traitement de l'hémophilie B (déficit congénital en facteur IX) sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.                                                                         |
| SMR revendiqué                                                                                           | Important                                                                                                                                                                                                                                                                |
| ASMR revendiquée                                                                                         | Importante (II) versus un bras mixte de traitements prophylactiques par FIX exogènes                                                                                                                                                                                     |
| Statut particulier                                                                                       | Médicament orphelin<br><br>Médicament de thérapie innovante                                                                                                                                                                                                              |
| Revendication d'incidence                                                                                | Revendication d'une incidence sur les conditions de prise en charge des malades                                                                                                                                                                                          |
| Accès dérogatoire                                                                                        | Aucun                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Indemnité maximale AAP                                                                                   | Sans objet                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>– Chiffre d'affaires (TTC) : ████████ € en année 1, ████████ € en année 2, ████████ € en année 3.</li> <li>– Population rejointe : ██████ patients en année 1, ██████ patients en année 2, ██████ patients en année 3.</li> </ul> |
| Population cible revendiquée                                                                             | Population cible : 320.                                                                                                                                                                                                                                                  |
| CA annuel toutes indications confondues                                                                  | CA toutes indications confondues : ████████ millions d'euros TTC en 2 <sup>e</sup> 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 : non commercialisé<br><br>Espagne : non commercialisé<br><br>Italie : non commercialisé<br><br>Royaume-Uni : non commercialisé                                                                                                                                |

AAP : autorisation d'accès précoce ; 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              | <p>Le principe actif du etranacogene dezaparvovec est le variant Padua du gène codant pour le facteur IX.</p> <p>Vecteur viral recombinant non réplcatif contenant le variant Padua du gène codant pour le facteur IX (FIX-Padua), qui utilise la capsid d'un virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5), ciblant les hépatocytes produisant le FIX endogène.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Pathologie concernée                              | Hémophilie B sévère et modérément sévère.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Prise en charge thérapeutique                     | Traitement substitutif par injections intraveineuses de concentrés de FIX de coagulation exogènes, lorsqu'un patient présente une hémorragie (traitement à la demande), ou régulièrement (traitement en prophylaxie) pour prévenir l'apparition d'une hémorragie. Chez les patients sévères ou modérément sévères sans antécédents d'inhibiteurs de FIX exprimant en particulier un phénotype hémorragique sévère, la prise en charge actuelle est uniquement préventive à travers la prophylaxie au long cours par injections de FIX exogène plusieurs fois par semaine à une fois toutes les deux semaines en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques du médicament. |
| Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique | <p>HEMGENIX, après une injection intraveineuse unique, vise à traiter la cause de la maladie en apportant une copie fonctionnelle d'un gène codant pour une protéine fonctionnelle de FIX.</p> <p>HEMGENIX (etranacogene dezaparvovec) est un traitement de première intention de l'hémophilie B, sévère et modérément sévère chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                       |

**Tableau 5. Essais cliniques en cours**

|                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Aucune étude susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication dans les prochaines années n'a été déclarée par l'industriel dans le dossier déposé auprès de la CT. |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

## 3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Réserve |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <b>Objectif</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         |
| Estimer l'efficience d'etranacogene dezaparavec comparativement à un bras composé de traitements prophylactiques par FIX exogènes, comme traitement de l'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédent d'inhibiteurs du FIX et préalablement traités en prophylaxie, conformément aux données d'efficacité disponibles.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'AMM obtenue et la demande de remboursement.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Aucune  |
| <b>Choix structurants</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |         |
| <b>Type d'analyse</b> : analyse coût-utilité (ACU) et analyse coût-efficacité (ACE)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Le type d'analyse est conforme aux recommandations méthodologiques.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Aucune  |
| <b>Perspective</b> : système de santé                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | La perspective retenue est conforme aux recommandations méthodologiques.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Aucune  |
| <b>Horizon temporel</b> : 20 ans<br>L'argumentaire du choix de l'horizon temporel repose sur : <ul style="list-style-type: none"> <li>– L'histoire naturelle de la maladie : maladie chronique ayant un retentissement à long terme, et accumulation des saignements qui peuvent endommager de façon irréversible les articulations</li> <li>– Les données cliniques à disposition :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spécifique à etranacogene dezaparavec : 24 mois de suivi dans l'essai pivot de phase III HOPE-B, et 3 ans de suivi (n=3 patients) dans l'essai de phase IIb</li> <li>• Non-spécifique :                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- précurseur d'etranacogene dezaparavec : Données d'efficacité (AMT-060) à 5 ans, montrant un effet maintenu à « moyen terme »</li> <li>- thérapie génique de Saint-Jude dans l'hémophilie B : recul de 13,5 ans l'hémophilie (Nathwani <i>et al.</i> 2018)</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>– La mise en perspective avec d'autres choix de modélisation :               <ul style="list-style-type: none"> <li>• Estimation des saignements à partir des données de la population FAS (incluant 2 patients non-répondeurs) ;</li> </ul> </li> </ul> | La chronicité et l'histoire naturelle de l'hémophilie constituent des arguments en faveur d'un horizon vie entière.<br><br>Conformément aux recommandations méthodologiques de la HAS, le choix de l'horizon temporel doit relever d'un arbitrage tenant compte de l'incertitude générée par les hypothèses de modélisation formulées.<br><br>En particulier, les choix et hypothèses de modélisation relatifs à l'estimation de la durabilité de l'effet d'etranacogene dezaparavec (ci-dessous) génèrent une forte incertitude, compte-tenu notamment des données spécifiques à HEMGENIX à disposition, dont le recul est limité : <ul style="list-style-type: none"> <li>– la méthode d'extrapolation de l'activité de synthèse endogène des FIX dans le temps, se fondant sur l'article de Shah <i>et al.</i> 2023 (<i>cf.</i> section gestion de la dimension temporelle) ;</li> <li>– le seuil en deçà duquel la prophylaxie est réintroduite (<i>cf.</i> section événements inter-courants et transitionnels).</li> </ul> Concernant les données non-spécifiques à HEMGENIX, portant sur le précurseur AMT-060 et sur la thérapie génique de Saint-Jude (Nathwani <i>et al.</i> 2018), ces dernières portent sur de faibles effectifs. | Aucune  |

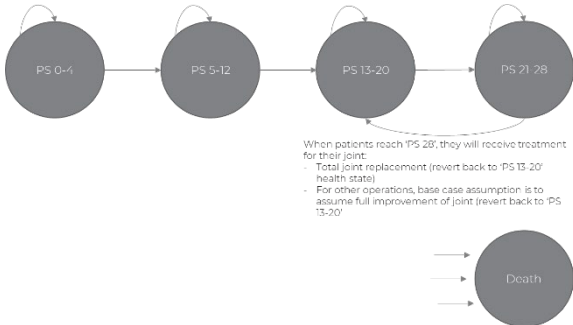
| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Réserve |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Extrapolation de la durabilité de l'effet à partir de la méthode décrite par Shah <i>et al.</i> en retenant un seuil de retour à la prophylaxie de 3% ;</li> <li>L'incertitude qualifiée de quantifiable ;</li> <li>Une comparaison avec d'autres dossiers économiques à l'étranger et en France.</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : 15 ans (HEMGENIX vs. prophylaxie par concentré de FIX RDCR 306 191 €/QALY), 30 ans (ΔQALY +31% et Δcoûts +175%),</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Sur un l'horizon temporel de 20 ans, considéré en analyse de référence, les coûts relatifs à l'acquisition etranacogene dezaparvovec sont compensés par les coûts relatifs à la prophylaxie par concentré de FIX administrée au long cours, et par les coûts relatifs à la prise en charge des saignements, qui sont plus fréquents sous prophylaxie. Lorsque l'horizon temporel est réduit à 15 ans, les coûts relatifs à l'acquisition etranacogene dezaparvovec ne sont pas compensés par la prophylaxie et par la prise en charge des saignements : le traitement par etranacogene dezaparvovec n'est alors plus une stratégie dominante en comparaison à la prophylaxie par concentré de FIX, et le RDCR s'établit alors à 306 191 €/QALY.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |         |
| <p><b>Actualisation</b> : 2,5%</p> <p><i>Analyses de sensibilité : 0% (ΔQALY +25% et Δcoûts +188%), 4,5% (HEMGENIX vs. prophylaxie par concentré de FIX RDCR 84 995 €/QALY).</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Le choix du taux d'actualisation est conforme aux recommandations méthodologiques.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Aucune  |
| <p><b>Population d'analyse</b> : patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.</p> <p><b>Sous-population d'analyse</b> : Aucune analyse en sous-population n'a été conduite.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <p>La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Aucune  |
| <p><b>Options comparées</b></p> <p>Intervention évaluée : etranacogene dezaparvovec</p> <p>Comparateurs : bras mixte composé des traitements substitutifs par concentrés de FIX suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>FIX plasmatique humain : Betafact et Octafix ;</li> <li>FIX recombinant à demi-vie standard (SHL) : nonacog alfa (Benefix) et nonacog gamma (Rixubis) ;</li> <li>FIX recombinant à demi-vie prolongée (EHL) : efrénonacog alfa (Alprolix) et albutrépénonacog alfa (Idelvion) ;</li> <li>La répartition des traitements repose sur celle observées pour la phase <i>lead-in</i> de l'essai clinique HOPE-B.</li> </ul> <p>Comparateurs exclus : concentré de FIX à la demande.</p> <p>L'industriel justifie l'exclusion des concentrés de FIX à la demande par leur utilisation en France qualifiée de « faible, en diminution et au maximum de 20% » et que les traitements à la demande « ne relèvent pas d'une démarche</p> | <p>Le choix des comparateurs retenus est étayé.</p> <p>Concernant la comparaison à un bras mixte de traitements correspondant à la phase <i>lead-in</i> de l'essai HOPE-B :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Une étude de faisabilité de comparaison indirecte a été conduite et présentée. Cette dernière a conclu à l'impossibilité de comparer etranacogene dezaparvovec à nonacog alfa (Benefix) et à la faisabilité de comparer deux à deux : <ul style="list-style-type: none"> <li>etranacogene dezaparvovec vs. albutrépénonacog alfa (Idelvion) par la méthode de comparaison indirecte basée sur la pondération inverse sur la probabilité d'être traité (IPTW) ;</li> <li>et etranacogene dezaparvovec vs. efrénonacog alfa (Alprolix) par la méthode de comparaison indirecte ajustée par appariement (MAIC).</li> </ul> </li> <li>En raison des différences en matière de pseudo-population (issue de l'ajustement des données individuelles), de critères d'inclusion, des designs des études (phases d'initiation), de définition des taux de saignements, ces comparaisons deux à deux ne permettent pas la construction d'une frontière d'efficience.</li> </ul> | Aucune  |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Réserve |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <p><i>préventive</i> » comparable à la prophylaxie par concentré de FIX ou le traitement par etranacogene dezaparvovec.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : bras comparateur mixte restreint aux EHL (Alprolix et Idelvion) (<math>\Delta</math>QALY -9,19% et <math>\Delta</math>coûts -41,25%) ; comparaison indirecte à Alprolix (<math>\Delta</math>QALY -1,58% et <math>\Delta</math>coûts -98,55%) ; comparaison indirecte à Idelvion (<math>\Delta</math>QALY -12,67% et <math>\Delta</math>coûts +121,87%).</i></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– une différence est à noter entre la répartition des traitements du bras mixte modélisé et la répartition de l'utilisation des traitements en France (renseignée par une étude de marché) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• les traitements à demi-vie prolongée Alprolix et Idelvion représentent 58% des traitements administrés dans le bras mixte de l'essai HOPE-B tandis qu'ils représentent 95% des traitements en pratique courante française.</li> <li>• Dans l'analyse de sensibilité en scénario explorant, sur la base des données d'efficacité de l'essai HOPE-B, un bras mixte composé uniquement des EHL (Alprolix et Idelvion), des variations importantes des différentiels de QALY et de coûts sont observées en comparaison à l'analyse de référence (respectivement -9% et -41%). Ces résultats sont toutefois à interpréter avec précaution.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Au regard de ces éléments, la comparaison à un bras mixte est acceptable, mais ne permet pas la comparaison des différents traitements substitutifs par concentrés de FIX, et en particulier aux traitements recombinants à demi-vie prolongée (EHL), dont l'utilisation est majoritaire en France. D'autre part, en comparaison à la répartition de l'utilisation attendue des traitements en pratique courante française, la répartition de l'essai semble surestimer les résultats de l'analyse.</b></p> <p>L'exclusion des traitements par concentré de FIX à la demande est acceptable compte-tenu d'une utilisation en baisse, d'une efficacité inférieure par rapport au traitement prophylactique par concentré de FIX, et d'une place dans la stratégie thérapeutique différente de celle d'etranacogene dezaparvovec et du traitement prophylactique par concentré de FIX.</p> |         |

## Modélisation

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>Population simulée</b> : les caractéristiques à l'entrée du modèle correspondent à la population de l'essai HOPE-B (âge moyen 41,5 ans à l'initiation ; proportion d'hommes 100%), à l'exception :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– du poids des patients documenté à partir des données de l'étude française Orphée (79,2kg) (cf. Tableau 10).</li> <li>– du score de Petterson (SP) moyen à l'initiation d'une valeur de 11, issu de la publication de Fischer <i>et al.</i> 2011. Cette étude regroupe des patients atteints d'hémophilie A sévère et parmi les patients français inclus dans cette étude, aucun n'est traité par prophylaxie mais uniquement par des traitements à la demande.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– La comparaison des caractéristiques des patients de la population simulée à celles des patients français des sources de données considérées montre que le poids des patients de l'étude française Orphée (79,2kg) semble inférieur à celui de l'essai HOPE-B (85,1kg). Suite à l'échange technique, un poids de 79,2 kg est modélisé en raison de l'impact important sur les coûts et d'une absence d'impact attendu sur l'efficacité, permettant ainsi d'assurer une meilleure représentativité de la population simulée à la population française attendue.</li> </ul> <p>Mais les données actuelles ne permettent pas de comparer la répartition des patients selon leur titre d'anticorps préexistants anti-AAV5 (cf. Tableau 10) et le SP moyen :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dans l'essai pivot HOPE-B, mis à part un patient dont le titre était de 1 :3212, les patients avaient un titre inférieur à 1 :678 ;</li> </ul> |  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Réserve           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <p><b>Analyse de la représentativité</b> : L'analyse de la représentativité de la population simulée à la population française repose sur les données du réseau épidémiologique FranceCoag et sur les données de de l'étude clinique Orphée.</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : SP à l'entrée du modèle = 8 (<math>\Delta</math>QALY -0,45% et <math>\Delta</math>coûts -0,04%), SP à l'entrée du modèle = 14 (<math>\Delta</math>QALY +3,77% et <math>\Delta</math>coûts +0,37%), population simulée excluant les 2 patients non-répondeurs (population mFAS) (<math>\Delta</math>QALY +3% et <math>\Delta</math>coûts +34%).</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– dans l'avis de la commission de la transparence et le RCP du produit, il est notamment recommandé d'évaluer le titre d'anticorps préexistants avant d'initier le traitement, et il est indiqué que des titres supérieurs à 1 :678 peuvent empêcher l'expression du transgène et réduire l'efficacité, mais il n'est pas explicitement recommandé que le traitement ne soit pas proposé aux patients dont le titre est supérieur à 1 :678. Ainsi il n'est pas exclu que le produit puisse être administré à des patients dont le titre est supérieur à 1 :678, toutefois la proportion de patients concernés est attendue faible (5% d'après l'industriel se fondant sur l'étude de Klamroth et al. 2022). Dans l'essai clinique HOPE-B, un unique patient avec un taux d'anticorps de 1 :3212 est inclus (1,8% de la cohorte), cependant l'efficacité du produit au sein d'une population dont le titre est compris entre 1 :678 et 1 : 3212 demeure inconnue ;</li> <li>– le recours à l'étude de Fischer <i>et al.</i> 2011, dont les caractéristiques des patients diffèrent de ceux de la population d'analyse, risque de rendre incertaine la valeur estimée du SP moyen à l'initiation de la simulation.</li> </ul> <p>Toutefois, les analyses de sensibilité en scénario explorant un score à l'entrée du modèle plus élevé (14) et plus faible (8) suggèrent un impact limité sur les résultats de l'analyse avec des variations des différentiels de QALY inférieures à 5% et des différentiels de coûts inférieures à 1%.</p> <p><b>En conclusion, une incertitude réside quant à la transposabilité :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>de la répartition des patients selon leur titre d'anticorps préexistants anti-AAV5 à la population française attendue en pratique courante. Dans la population des patients dont le titre est compris entre 1 :678 et 1 :3000, l'efficacité est inconnue ;</b></li> <li>– <b>du SP moyen = 11 à l'initiation de la simulation à la population française attendue en pratique courante même si certaines valeurs de SP explorées arbitrairement suggèrent un impact limité sur les résultats de l'analyse.</b></li> </ul> | <p>Importante</p> |
| <p><b>Type et structure du Modèle</b> : Modèle de Markov à 5 états de santé.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <p>Le choix d'un modèle de Markov est acceptable.</p> <p>La structure du modèle, repose sur le score de Pettersson qui simule selon l'industriel l'accumulation des saignements articulaires et des atteintes articulaires qu'ils causent à long terme. Le score de Pettersson a été identifié dans la littérature et a été notamment utilisé par l'ICER. Toutefois, cette structure suscite les critiques suivantes, alimentées notamment par le fait que SP ne soit pas utilisé en pratique courante :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les données des patients en lien avec le SP et nécessaires à l'alimentation du modèle n'ont pas été collectées au cours de l'essai clinique. Il est ainsi fait recours à des sources de données externes pour :</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                   |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Réserve           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
|  <p><b>Etats du modèle :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– 4 états selon le score de Pettersson (SP) : score additif radiologique composé de 8 items qui permet la classification des arthropathies. Les scores associés aux 6 articulations genoux, chevilles et coudes suivantes sont additionnés) <ul style="list-style-type: none"> <li>• SP compris entre 0-4 ;</li> <li>• SP compris entre 5-12 ;</li> <li>• SP compris entre 13-20 ;</li> <li>• SP compris entre 21-28.</li> </ul> </li> <li>– Décès.</li> </ul> <p>A l'initiation de la modélisation, les patients sont distribués dans les états de santé selon la répartition présentée à la section méthode d'estimation des probabilités de transition.</p> <p>La transition des patients entre les états de santé dépend de l'accumulation des saignements articulaires subis. La survenue de ces saignements est dépendante du bras considéré.</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• estimer le SP à l'initiation de la modélisation ;</li> <li>• estimer la cinétique d'évolution du SP (nombre de saignements articulaires qui causent une augmentation d'un point du SP) ;</li> </ul> <p>– les scores d'utilité des patients, documentés à partir des données de l'essai clinique, ne sont pas spécifiques aux états de santé du modèle, et n'évoluent donc pas lorsque l'état de santé des patients selon le SP s'aggrave (cf. mesure et valorisation de l'utilité).</p> <p>Par ailleurs, alors que la modélisation des atteintes articulaires constitue l'un des principaux arguments avancés pour justifier le choix d'une structure se fondant sur le SP, en définitive, sur l'horizon temporel considéré, les résultats du modèle sont principalement portés par la réduction des saignements (en moyenne diminution d'environ 50 saignements traités et de 35 saignements articulaires entre le bras HEMGENIX et le bras de prophylaxie par concentré de FIX). Alors que le nombre moyen d'arthroplasties est diminué en moyenne d'environ 0,05.</p> <p>– Ayant développé un modèle se fondant sur les saignements (mais ne permettant pas la réalisation d'arthroplasties), dans le cadre de l'évaluation en cours d'HEMGENIX par le NICE, l'industriel a conduit une analyse de sensibilité en scénario reposant sur ce modèle (détails présentés en compléments C). Bien que l'industriel revendique que les résultats de cette analyse sont comparables à ceux du modèle fondé sur le SP, les données à disposition ne permettent pas de conclure.</p> <p><b>La structure du modèle se fondant sur le SP, qui n'est pas utilisé pour le suivi clinique des patients français en pratique courante et qui n'est pas collecté dans l'essai clinique, entraîne le recours à des sources de données externes pour estimer des paramètres clés du modèle (SP à l'initiation et cinétique d'évolution du SP), et ne permet pas, à partir des données de l'essai clinique, d'estimer des scores d'utilité différenciés selon les états de santé</b> (cf. sections population simulée et méthode d'estimation des probabilités de transition).</p> <p><b>De plus, alors que la modélisation des atteintes articulaires constitue l'un des principaux arguments avancés pour justifier le choix d'une structure se fondant sur le SP, sur l'horizon temporel considéré, les arthroplasties, dont l'estimation repose sur avis d'experts, contribuent <i>in fine</i> marginalement aux résultats de l'analyse, en comparaison aux saignements traités – articulaires ou non – documentés par l'essai clinique pivot HOPE-B.</b></p> | <p>Importante</p> |
| Événements intercurrents et transitionnels                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Saignements                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Aucune            |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Réserve |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <p><b>Saignements</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Traités par un apport de concentrés de FIX exogènes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Impact sur l'utilité (avec distinction entre saignement traumatique et spontané) et sur les coûts modélisés à chaque cycle tout au long de la durée de simulation.</li> </ul> </li> <li>– <b>Articulaires</b> (traités et non traités) <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sont comptabilisés uniquement pour modéliser l'évolution du SP (cf. structure du modèle).</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Arthroplastie</b> : chirurgie visant au remplacement de tout ou partie d'une articulation</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Peut être réalisée dans l'état de santé le plus sévère (« SP 21-28 »).</li> <li>– La survenue de cet évènement : <ul style="list-style-type: none"> <li>• permet un retour à l'état de santé « SP 13-20 » ;</li> <li>• a un impact sur les coûts et sur l'utilité</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : survenue des arthroplasties dans les états SP 21-28 et 13-20 (<math>\Delta</math>QALY +7% et <math>\Delta</math>coûts +1%).</i></p> <p><b>Evènements indésirables (EI)</b> : EI sévères liés au traitement par etranacogene dezaparavec observés dans l'essai HOPE-B appliqués au 1<sup>er</sup> cycle du modèle. Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : EI non modélisés (<math>\Delta</math>QALY +0,1% et <math>\Delta</math>coûts +0,01%), modélisation des augmentations ALAT et ASAT sans restriction selon le grade de sévérité (<math>\Delta</math>coûts -0,01%).</i></p> <p><b>Réintroduction de la prophylaxie par concentrés de FIX</b> : pour les patients ayant reçu etranacogene dezaparavec, une perte progressive de l'efficacité du traitement, à travers une diminution de l'activité de synthèse endogène de FIX (cf. section gestion de la dimension temporelle), est modélisée :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Il est supposé que la prophylaxie est réintroduite lorsque le taux endogène de FIX modélisé est inférieur à 3%.</li> <li>– Une fois la prophylaxie réintroduite, les taux de saignements correspondants à cette prise en charge sont considérés.</li> </ul> <p>L'industriel argumente le choix de ce seuil à 3% par :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– le profil des patients hémophiles sous prophylaxie qui présentent majoritairement un taux de <math>FIX \leq 2\%</math> ; le fait que certains patients avec un profil hémorragique sévère sont susceptibles d'avoir recours au traitement</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– D'une manière générale, la prise en compte des saignements (traités et articulaires) semble nécessaire pour décrire l'histoire naturelle de l'hémophilie.</li> <li>– Les saignements non traités (articulaire et non-articulaires), considérés par l'industriel comme comparables à tout saignement vécu par une personne non-hémophile, ne sont pas modélisés, et seuls les saignements traités, considérés les plus graves, sont modélisés avec un impact sur l'utilité et sur les coûts. L'impact de ce choix n'est pas exploré en analyse de sensibilité, mais n'est pas attendu important.</li> <li>– A noter toutefois que les saignements articulaires non-traités se retrouvent comptabilisés dans l'évolution du SP.</li> </ul> <p>La distinction de l'impact sur l'utilité selon l'origine du saignement est pertinente.</p> <p>La distinction de l'impact sur l'utilité selon la localisation (saignements articulaire vs. non-articulaire) intervient quant à elle à travers la durée au cours de laquelle la désutilité est appliquée (cf. section mesure et valorisation de l'utilité). Ce choix n'est pas discuté par l'industriel mais paraît acceptable en l'état, comparativement à une absence de distinction de l'impact sur l'utilité selon la localisation des saignements.</p> <p><b>Arthroplastie</b></p> <p>La modélisation des arthroplasties est cohérente avec le choix de la structure du modèle. D'après les experts consultés par l'industriel, la réalisation de la chirurgie pourrait ne pas survenir exclusivement dans l'état le plus sévère. Une analyse de sensibilité simule un scénario dans lequel les arthroplasties surviennent dans les états SP 21-28 et 13-20 (le taux considéré n'est toutefois pas différencié). En comparaison à l'analyse de référence, ce scénario entraîne une augmentation du différentiel de QALY de 7%, qui favorise le traitement évalué. Ainsi, bien que ne retranscrivant pas fidèlement la pratique clinique, le choix d'une survenue uniquement dans l'état SP 21-28 est acceptable.</p> <p><b>Evènements indésirables</b></p> <p>Le choix de retenir les événements indésirables sévères liés au traitement est acceptable. L'analyse de sensibilité en scénario considérant tous les stades de sévérité des EI « augmentation ALAT et ASAT », sans restriction selon le grade de sévérité, a un impact marginal sur les résultats de l'analyse en comparaison à l'analyse de référence. Toutefois, aucune analyse de sensibilité n'est réalisée sur les autres EI liés au traitement, indépendamment du grade de sévérité.</p> <p><b>Réintroduction de la prophylaxie par concentrés de FIX</b></p> |         |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Réserve |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <p>prophylactique par concentré de FIX à des taux de FIX endogènes compris entre 2 et 5% ;</p> <p>– le seuil de 2%, validé par les experts sollicités par l'industriel.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : seuil de réintroduction de la prophylaxie &lt;2% (<math>\Delta QALY +0,5\%</math> et <math>\Delta \text{coûts} +14\%</math>), seuil de réintroduction de la prophylaxie &lt;5% (<math>\Delta QALY -1,5\%</math> et <math>\Delta \text{coûts} -40\%</math>)</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | <p>La considération d'une réintroduction de la prophylaxie par concentrés de FIX est un évènement nécessaire et pertinent compte-tenu du recul disponible.</p> <p>Le choix du seuil de FIX endogène en-dessous duquel la prophylaxie est réintroduite est un choix incertain, dont l'impact sur les résultats de l'analyse est important. Un seuil de 2% – proposé avant l'échange technique – avait été défini en cohérence avec la population modélisée et la définition de l'hémophilie modérément sévère. Toutefois, cette définition n'est pas consensuelle, et des patients dont le taux de FIX est supérieur à 2%, et jusqu'à 5%, peuvent présenter un phénotype hémorragique sévère, qui nécessite une prophylaxie continue. Le seuil de 3% – finalement retenu par l'industriel suite à l'échange technique – demeure un choix incertain. Ce paramètre a un impact important sur le différentiel de coûts (au seuil de 5% <math>\Delta \text{coûts} -40\%</math> en comparaison à l'analyse de référence).</p> <p>–</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |         |
| <p><b>Gestion de la dimension temporelle</b></p> <p>Durée de simulation : 20 ans</p> <p>Cycles : 1 an, avec correction de demi-cycle</p> <p><b>Hypothèses d'extrapolation :</b></p> <p>Extrapolation de l'activité de synthèse endogène de FIX des patients ayant reçu l'etranacogene dezaparvovec :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Pour les patients ayant reçu l'etranacogene dezaparvovec, l'activité de synthèse endogène de FIX est extrapolée dans le temps en se fondant sur la publication de Shah <i>et al.</i> (2023) : <ul style="list-style-type: none"> <li>• les auteurs proposent d'estimer l'activité de synthèse endogène de FIX après transformation logarithmique, par le biais d'un modèle bayésien retenant comme covariable le titre d'anticorps anti AAV5 à l'inclusion (variable dichotomique) ;</li> <li>• l'extrapolation repose sur les données de 55 patients : population mFAS (excluant 2 patients non-répondeurs) de l'essai pivot HOPE-B (n=52) et 3 patients de la phase IIb ;</li> <li>• méthode d'estimation bayésienne avec distribution a priori non-informative.</li> </ul> </li> </ul> <p>Maintien des taux de saignements annualisés (TSA) traités et non-articulaires dans le temps.</p> | <p>Le choix d'une durée de cycle d'un an est cohérent avec la définition du critère de jugement principal de l'essai HOPE-B.</p> <p>En lien notamment avec les éléments de discussion de Shah <i>et al.</i> (2023), l'extrapolation dans le temps de l'activité de synthèse endogène de FIX fait l'objet des limites suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– les prédictions reposent sur des données dont le recul est limité (24 mois de suivi dans l'essai pivot de phase III HOPE-B, et 3 ans de suivi pour 3 patients dans la phase IIb) ;</li> <li>– le modèle ne tient pas compte du développement éventuel d'inhibiteur du facteur IX ;</li> <li>– l'extrapolation repose sur les données de patients répondeurs, dont le titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5 à l'inclusion n'excédait pas 1 : 678 (cf. population simulée). Sa transposabilité à des patients dont le titre dépasserait 1 : 678 est inconnue ;</li> <li>– il est fait l'hypothèse que le logarithme de l'activité de synthèse endogène des FIX suit une évolution linéaire avec le temps. Cette hypothèse, biologiquement plausible d'après Shah <i>et al.</i> (2023), semble être vérifiée sur la période de suivi des études, et les données de la thérapie génique de Saint-Jude dans l'hémophilie B (Nathwani <i>et al.</i> 2018) ne semblent pas l'infirmer jusqu'à 8 ans. Une incertitude demeure toutefois au-delà ;</li> <li>– une variabilité importante, particulièrement auprès des patients avec une activité importante de FIX a été observée, cela peut entraîner une potentielle hétérogénéité au niveau du profil des patients et affecter par conséquent la précision des prédictions et l'estimation des données à long terme.</li> </ul> |         |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Réserve           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <p><i>Analyse de sensibilité : taux AC anti-AAV5 préexistant patients français (<math>\Delta</math>QALY +0,01% et <math>\Delta</math>coûts +0,2%), ajout covariable élévation des ALT, scénario mené avec seuil de réintroduction de la prophylaxie &lt;2% (<math>\Delta</math>QALY +0,3% et <math>\Delta</math>coûts +9%),</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <p><b>Compte-tenu de ces éléments, les données extrapolées selon la méthode décrite par Shah <i>et al.</i> (2023) doivent être considérées avec précaution.</b></p> <p>La mobilisation de ces données, afin de modéliser la perte d'efficacité progressive d'etranacogene dezaparavec au cours des 20 années de la simulation génère une forte incertitude. L'incertitude générée par le recours à la méthode décrite par Shah <i>et al.</i> (2023), pour extrapoler la perte d'efficacité progressive, n'est en partie pas explorée en analyse de sensibilité (cf. notamment l'absence de prise en compte de la durabilité dans l'analyse de sensibilité probabiliste).</p> <p>Seules deux analyses de sensibilité en scénario sont proposées, et portent intrinsèquement sur les choix méthodologiques retenus par Shah <i>et al.</i> (2023) :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dans le scénario mobilisant le taux d'anticorps anti-AAV5 préexistants, de très faibles variations sont observées en comparaison à l'analyse de référence ;</li> <li>– dans le scénario avec ajout comme covariable de l'élévation des ALT, la comparaison n'est pas effectuée vis-à-vis de l'analyse de référence, mais de l'analyse de sensibilité en scénario retenant comme seuil de réintroduction de la prophylaxie &lt;2% (correspondant à l'analyse de référence avant échange technique), ne permettant pas de conclure sur l'impact de ce choix.</li> </ul> <p>Le maintien dans le temps des taux de saignements annualisés, estimés à partir des données de l'essai HOPE-B (cf. section méthode d'estimation des probabilités de transition), est source d'incertitude, en particulier considérant les patients traités par etranacogene dezaparavec dont l'activité de FIX diminue.</p> | <p>Importante</p> |
| <p><b>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</b></p> <p><b>Répartition des patients entre les états de santé à l'initiation (<math>t=0</math>) :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Les patients sont répartis entre les états de santé de sorte à maintenir un SP moyen de la cohorte de 11 (cf. population simulée). Ce choix, comparativement à la concentration des patients dans l'état SP 5-12 est justifié par l'industriel par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la prise en compte de la variabilité interindividuelle des patients : les patients qui ont un même niveau de FIX endogène peuvent présenter des manifestations cliniques différentes ;</li> <li>• lorsque les patients ne sont pas répartis dans les états de santé et sont concentrés dans l'état SP 5-12, sur l'horizon temporel considéré, aucun des patients du bras etranacogene dezaparavec d'état de santé et</li> </ul> </li> </ul> | <p><b>Répartition des patients entre les états de santé à l'initiation du modèle</b></p> <p>Le choix de répartir les patients autour de la valeur 11 du SP paraît pertinent notamment afin de tenir compte l'hétérogénéité des profils des patients.</p> <p>Au regard du second argument développé par l'industriel (cf. ci-contre), la méthode d'estimation sur laquelle repose la répartition des patients entre les états de santé suscite les remarques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– dans l'analyse de sensibilité en scénario dans laquelle les patients ne sont pas répartis dans les états de santé et sont concentrés dans l'état de santé SP 5-12 aucun patient du bras etranacogene dezaparavec ne transite vers un autre état de santé et aucun patient du bras comparateur n'atteint l'état SP 21-28 sur l'horizon temporel retenu. Cela indique que ce sont les patients ayant un SP supérieur à 11 qui évoluent vers des états de santé dont le SP est plus élevé. Ce sont donc ces derniers qui</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                   |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Réserve        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <p>aucun patient du bras comparateur n'atteint l'état SP 21-28 dans lequel les arthroplasties sont envisagées.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La répartition des patients suppose que le SP des patients de la cohorte suit une distribution suivant une loi normale, choix justifié par l'industriel par l'utilisation usuelle de cette loi pour décrire ce type d'évènement, et qu'aucune donnée clinique ne permet de soutenir qu'une autre loi serait mieux adaptée.</li> </ul> <p><b>Cycles suivants</b></p> <p><b>Transitions entres les états de santé selon le SP</b></p> <p>L'évolution des patients dans les différents états du modèle dépend de l'accumulation dans le temps du nombre de saignements articulaires et de la cinétique d'évolution du SP, c'est-à-dire nombre de saignements articulaires qui causent une augmentation d'un point du SP.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Sources :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>le nombre de saignements articulaires augmentant d'un point le SP est estimé à partir de la publication de Coppola <i>et al.</i> (2017). L'industriel argumente le choix de cette source par le fait : <ul style="list-style-type: none"> <li>que la publication de Coppola <i>et al.</i> (2017) concerne des patients atteints d'une forme sévère d'hémophilie ;</li> <li>qu'une distinction est faite entre la population adulte et pédiatrique, permettant d'identifier un nombre de saignements spécifique à la population adulte ;</li> <li>que l'impact d'un saignement est le même quel que soit le type d'hémophilie.</li> </ul> </li> <li>le nombre de saignements articulaires à chaque cycle est estimé à partir de l'essai clinique HOPE-B auprès de la population FAS avec les données de suivi à 24 mois (cf. « Méthodes d'estimation des événements intercurrents »).</li> </ul> <li><b>Estimation des probabilités de transition :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>6,52 saignements articulaires sont nécessaires pour augmenter d'un point le score de Pettersson (d'après Coppola <i>et al.</i> (2017)) ;</li> <li>le nombre de saignements articulaires dépend du traitement reçu : taux annuel de 0,46 pour les patients sous etranacogene dezaparvovec et 2,35 pour les patients sous prophylaxie par FIX (cf. « Méthodes d'estimation des événements intercurrents ») ;</li> </ul> </li> </li></ul> | <p>entraînent la différenciation des bras en matière d'évolution des patients entre les états de santé sur l'horizon temporel considéré ;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>le choix d'une distribution normale pour estimer la répartition des patients dans les états de santé à l'initiation de la simulation, n'a pas été exploré en analyse de sensibilité et repose sur un argumentaire non-étayé ;</li> </ul> <p>Toutefois, bien que la répartition des patients entre les états de santé à l'initiation soit incertaine, l'impact attendu de ce choix pourrait avoir un effet mineur sur les résultats de l'analyse. Compte-tenu de la structure du modèle et ses hypothèses, il est attendu que ce choix affecte uniquement la survenue des arthroplasties, dont l'impact sur les résultats s'avère modéré en comparaison aux saignements (cf. analyse critique de la structure du modèle et résultats de l'analyse).</p> <p><b>Cycles suivants</b></p> <p><b>Transitions entres les états de santé selon le SP</b></p> <p>La publication Coppola <i>et al.</i> (2017), portant sur des patients atteints d'hémophilie A, mobilisée pour estimer le nombre de saignements articulaires augmentant d'un point le SP (6,52 saignements), ne représente pas le choix le plus conservateur par rapport à celle de Fischer <i>et al.</i> (2002) (12,6 saignements), portant sur des patients atteints d'hémophilie A et B. Les arguments de l'industriel énoncés ci-contre en faveur de la publication de Coppola <i>et al.</i> (2017) sont recevables et d'après l'analyse en scénario simulant des transitions en s'appuyant sur la source de Fischer <i>et al.</i> (2002), l'impact sur les résultats de l'analyse est faible, avec des diminutions inférieures à 1% des différentiels de QALY et de coûts.</p> <p>A noter, qu'au premier cycle, pour le bras de patients traités par etranacogene dezaparvovec, un nombre de saignements articulaires incrémental de 0,57 est appliqué. Cette valeur est obtenue en considérant l'efficacité des traitements prophylactiques par concentré de FIX durant les 3 premières semaines puis en considérant l'efficacité d'etranacogene dezaparvovec au-delà. Cela n'est pas décrit par l'industriel.</p> <p><b>Mortalité</b></p> <p>La revue de la littérature de Shapiro <i>et al.</i> (2022) mentionnée par l'industriel (cf. Tableau 20) rapporte un surrisque de mortalité des patients atteints d'hémophilie B par rapport à la population générale dans les pays étudiés (autre que la France). Cependant, en se fondant notamment sur les publications de Beny <i>et al.</i> (20) et de Berntorp <i>et al.</i> (29), l'industriel applique l'espérance de vie de la population générale aux patients de</p> | <p>Mineure</p> |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Réserve                                 |                                 |        |                       |                                                                    |  |                                 |                 |                                        |                                         |        |                                       |  |                     |                                                                                                                                            |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|---------------------------------|--------|-----------------------|--------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------|-----------------|----------------------------------------|-----------------------------------------|--------|---------------------------------------|--|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <div>les patients traités par etranacogene dezaparvovec pour lesquels le taux de FIX endogène passe sous le seuil de 3% se voient attribuer les taux de saignements correspondant aux patients sous prophylaxie par FIX.</div> <div>Analyses de sensibilité : Evolution d'un point du score de PS tous les 12,6 saignements estimée à partir de Fischer et al. 2002 (<math>\Delta</math>QALY -0,43% et <math>\Delta</math>coûts -0,04%).</div> <div>Tableau : Synthèse des paramètres considérés dans l'estimation des probabilités de transition</div> <table><thead><tr><th></th><th>Etranacogene de-zaparvovec</th><th>Prophylaxie FIX</th><th>Source</th></tr></thead><tbody><tr><td>A l'initia-tion (t=0)</td><td colspan="2">Répartition suivant une loi normale autour de la valeur de SP = 11</td><td>Hypothèse, Fis-cher et al. 2011</td></tr><tr><td rowspan="2">Cycles suivants</td><td>0,46 saignement ar-ticulaire par cycle</td><td>2,35 saignements articulaires par cycle</td><td>HOPE-B</td></tr><tr><td colspan="2">6,52 saignements articulaires = +1 SP</td><td>Coppola et al. 2017</td></tr></tbody></table> <div>Mortalité</div> <div>La mortalité de la population générale française est considérée en analyse de référence.</div> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Etranacogene de-zaparvovec              | Prophylaxie FIX                 | Source | A l'initia-tion (t=0) | Répartition suivant une loi normale autour de la valeur de SP = 11 |  | Hypothèse, Fis-cher et al. 2011 | Cycles suivants | 0,46 saignement ar-ticulaire par cycle | 2,35 saignements articulaires par cycle | HOPE-B | 6,52 saignements articulaires = +1 SP |  | Coppola et al. 2017 | <div>l'analyse. La source considérée pour estimer la mortalité de la population générale n'est pas explicitement renseignée (INSEE).</div> |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Etranacogene de-zaparvovec                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Prophylaxie FIX                         | Source                          |        |                       |                                                                    |  |                                 |                 |                                        |                                         |        |                                       |  |                     |                                                                                                                                            |  |
| A l'initia-tion (t=0)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Répartition suivant une loi normale autour de la valeur de SP = 11                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                         | Hypothèse, Fis-cher et al. 2011 |        |                       |                                                                    |  |                                 |                 |                                        |                                         |        |                                       |  |                     |                                                                                                                                            |  |
| Cycles suivants                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,46 saignement ar-ticulaire par cycle                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 2,35 saignements articulaires par cycle | HOPE-B                          |        |                       |                                                                    |  |                                 |                 |                                        |                                         |        |                                       |  |                     |                                                                                                                                            |  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 6,52 saignements articulaires = +1 SP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                         | Coppola et al. 2017             |        |                       |                                                                    |  |                                 |                 |                                        |                                         |        |                                       |  |                     |                                                                                                                                            |  |
| <div>Méthodes d'estimation des événements intercurrents et transitionnels</div> <div>Saignements :</div> <div>Source de données : essai clinique HOPE-B, de phase III, multicentrique, simple bras, en ouvert conduit chez 52 patients (population FAS) :</div> <div>patients traités par etranacogene dezaparvovec : données issues de la phase complémentaire de suivi à 24 mois ;</div> <div>patients sous prophylaxie par FIX : données issues du suivi à 6 mois en phase lead-in.</div> <div>Méthode d'estimation :</div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <div>La méthode d'estimation des événements est présentée.</div> <div>La mobilisation des données de l'essai HOPE-B pour l'estimation des saignements est cohérente.</div> <div>L'industriel a soutenu le choix d'un modèle reposant sur le SP par la capacité de ce score à représenter l'impact à long terme des saignements sur les articulations à travers la modélisation des arthroplasties. Toutefois, l'estimation du taux de réalisation des arthroplasties repose sur trois avis d'experts, rendant incertaine la représentativité du score estimé à l'échelle nationale. L'impact du taux de survenue de l'arthroplastie sur les résultats est cependant quantifié à travers des analyses de sensibilité en scénario explorant des valeurs extrêmes, induisant une variation inférieure à 1% du différentiel de QALY et du différentiel de coût.</div> | Mineure                                 |                                 |        |                       |                                                                    |  |                                 |                 |                                        |                                         |        |                                       |  |                     |                                                                                                                                            |  |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Analyse critique SEM | Réserve |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• saignements traités: application d'un taux de saignements annuel de 0,99 pour les patients sous etranacogene dezaparvovec et 3,65 pour les patients sous prophylaxie par FIX ;</li> <li>• saignements articulaires : application d'un taux de saignements annuel de 0,46 pour les patients sous etranacogene dezaparvovec et 2,35 pour les patients sous prophylaxie par FIX ;</li> <li>• le traitement prophylactique par FIX étant poursuivi durant les 3 premières après l'administration de etranacogene dezaparvovec, les taux de saignement de la prophylaxie par FIX sont appliqués pour les 3 premières semaines du premier cycle ;</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : 0 semaine post-injection d'etranacogene dezaparvovec pour arrêter la prophylaxie (<math>\Delta QALY</math> -0,1% et <math>\Delta</math>coûts +3,1%).</i></p> <p><b>Arthroplastie :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Source de données : avis d'experts.</li> <li>– Méthode d'estimation : application d'un taux moyen annuel de survenue de 5,42% basé sur l'estimation de trois experts. Un taux spécifique de réalisation de la chirurgie est appliqué pour chaque articulation (genoux et hanche : 3,25% ; cheville : 1,63% ; coude : 0,54%).</li> <li>– Utilisation des avis d'experts pour estimer le taux de réalisation de l'arthroplastie dans l'état « PS : 21-28 » par le manque de comparabilité des populations des études de O'Hara et al. 2018 (hémophilie A) et de Lin et al. 2018 (patients asiatiques atteints d'hémophilie B toutes sévérités confondues) avec celle de la population d'analyse.</li> </ul> <p><i>Analyse de sensibilité : proportion d'arthroplastie de 0% (<math>\Delta QALY</math> -0,42% et <math>\Delta</math>coûts -0,04%), proportion d'arthroplastie de 0,79% (<math>\Delta QALY</math> -0,36% et <math>\Delta</math>coûts -0,04%), proportion d'arthroplastie de 9% (<math>\Delta QALY</math> +7,2% et <math>\Delta</math>coûts +0,82%).</i></p> <p><b>Evénements indésirables :</b> l'estimation de la fréquence des EI repose sur l'essai HOPE-B. Les deux EI retenus sont l'augmentation des ALAT et des ASAT. Ils surviennent à une fréquence annuelle de 1,9%.</p> |                      |         |

## Validation

| Validation interne :                                                                                                                                   | Validation interne                                                                                                                                                             | Aucune |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| L'exercice de validation interne n'a porté que sur comparaison des taux de FIX endogènes modélisés sur la durée de l'essai et issus de l'étude de Shah | Les taux de FIX extrapolés par la méthode décrite par Shah <i>et al.</i> (2023) à 6, 12 et 24 mois (37,1%, 34,88% et 32,36% respectivement) sont sous-estimés en comparaison à |        |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Réserve |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <p><i>et al.</i> avec les taux de FIX issus de l'essai HOPE-B à 24 mois (cf. Tableau 101).</p> <p><b>Validation externe :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Comparaison de la structure du modèle avec celles des modèles identifiés dans la littérature concernant l'hémophilie A et/ou B (cf. Tableau 102) ;</li> <li>– Comparaison des taux de saignement (articulaires et non-articulaires) modélisés à partir de l'essai HOPE-B à ceux des modèles issus de la littérature (cf Tableau 103) : davantage de saignements sont observés dans la phase lead-in de l'essai HOPE-B. L'industriel explique cette différence par : <ul style="list-style-type: none"> <li>• la part plus importante que représentent les SHL dans l'essai HOPE-B ;</li> <li>• la prise en compte des saignements non grave et non traités sont captés dans l'essai HOPE-B, contrairement aux études en vie réelle.</li> </ul> </li> <li>– Comparaison de la durabilité de l'effet observée dans l'essai HOPE-B à celle d'autres essais cliniques concernant le précurseur d'etranacogene dezaparavec (AMT-060), ainsi qu'à d'autres études concernant d'autres traitements par thérapie génique dans l'hémophilie B.</li> <li>– Comparaison des scores d'utilité considérés dans le modèle avec ceux observés de la littérature, notamment pour le bras mixte de traitements prophylactiques.</li> <li>– Discussion des valeurs de désutilité considérées dans le modèle.</li> </ul> <p><b>Validation croisée :</b> comparaison de la structure du modèle, des choix structurants, de l'intégration de l'efficacité, de durabilité de l'effet, des coûts et des résultats avec ceux du modèle de l'ICER et à titre indicatif des modèles soumis au Royaume-Uni (NICE) et à la Suède (TLV) ont été fournis par l'industriel.</p> | <p>ceux observés dans l'essai HOPE-B (37,30%, 39,90% et 33,85% respectivement). Ces différences ne sont pas de natures à favoriser le traitement évalué</p> <p><b>Validation externe</b></p> <p>L'industriel mentionne que le score d'utilité du bras mixte considéré dans le modèle est comparable au score d'utilité de la publication de Noone <i>et al.</i> (2013), sans toutefois préciser le questionnaire utilisé ni les paramètres pris en compte pour l'estimation de ce score. De plus, l'industriel argumente que « <i>le choix d'intégrer les données d'utilité en fonction du traitement et de façon stable dans les différents scores de Pettersson permet ainsi de centrer le modèle sur les complications que sont les saignements et l'arthroplastie</i> » : en lien avec la critique portée sur la structure du modèle, cela remet en question le choix d'un modèle fondé sur le SP avec des valeurs d'utilité qui ne varient pas en fonction des états de santé, du fait notamment de l'absence de collecte du SP au cours de l'essai clinique HOPE-B.</p> <p>En l'absence de données, l'évolution dans le temps du taux de FIX endogène ne peut être comparée à des sources externes autres que celles utilisées dans la publication de Shah <i>et al.</i> (2023)</p> <p><b>Validation croisée</b></p> <p>Les choix et hypothèses de la présente analyse ont été comparés aux analyses disponibles.</p> |         |

## Estimation de l'utilité

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <p><b>Sources de données :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Recueil de données au cours de l'essai clinique HOPE-B via le questionnaire EQ-5D-5L.</li> <li>– Fréquence de recueil : à l'initiation et aux visites de suivi à 4 mois et 6 mois en phase lead-in, puis à 6, 12 et 24 mois en phase post-traitement par etranacogene dezaparavec.</li> <li>– Valorisation via la matrice des préférences de la population française (An-drade <i>et al.</i> 2020).</li> </ul> | <p>Le recueil des données relatives au questionnaire EQ-5D-5L dans l'essai HOPE-B, et la revue de la littérature conduite par l'industriel sont présentés.</p> <p>L'estimation des scores d'utilité associés aux états de santé du modèle repose en analyse de référence sur les données de l'essai HOPE-B. Les données d'O'Hara <i>et al.</i> (2018) sont testées en analyse de sensibilité. Les données de l'essai pivot ne permettent pas d'estimer l'utilité des patients dépendamment de leur score de Pettersson, et donc de différencier les scores d'utilité selon les états de santé du modèle.</p> |  |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Analyse critique SEM | Réserve      |                                                  |                 |                           |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------------|--------------------------------------------------|-----------------|---------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <p><b>Approche et méthode d'estimation :</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Score d'utilité indépendant de l'état de santé.</li><li>Score d'utilité différencié selon le traitement reçu.</li></ul> <p>Justification de l'industriel :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>afin de rendre compte de<ul style="list-style-type: none"><li>l'amélioration de la qualité de vie associée à l'arrêt des administrations régulières de traitements prophylactiques ;</li><li>de l'impact positif d'une meilleure protection des patients à travers la diminution de la douleur, une mobilité plus élevée et une activité physique soutenue.</li></ul></li><li>dans HOPE-B, différence de scores d'utilité qualifiée de statistiquement significative (p=0,0185 avec un seuil de significativité défini à p&lt;0,025).</li></ul> <p>Méthode d'estimation :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Recours à un modèle mixte à mesures répétées (MMMR). Avec la co-variable dichotomique suivante : visite lead-in (4 et 6 mois) vs. post-traitement (6, 12 et 24 mois). Il n'a pas été jugé nécessaire de spécifier d'autres covariables.</li><li>Exclusion des questionnaires complétés dans les deux semaines suivants un saignement.</li></ul> <p><b>Scores d'utilité intégrés dépendants du traitement</b></p> <table><tr><th>Traitements</th><th>Utilité (ET)</th></tr><tr><td>Traitements prophylactiques par concentré de FIX</td><td>0,8900 (0,0201)</td></tr><tr><td>Etranacogene dezaparvovec</td><td>0,9222 (0,0121)</td></tr></table> <p><i>Analyses de sensibilité : mobilisation des données d'O'Hara et al. (ΔQALY - 69%), mobilisation des données considérées dans l'étude de l'ICER ICER (ΔQALY -5%), mobilisation des données d'O'Hara Burke et al. (ΔQALY +50%).</i></p> <p><b>Evènements intercurrents</b></p> <p><b>Saignements traités</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>Source de données : publication de Hoxer et al. (2018), portant notamment sur des patients atteints d'hémophilie (A et B), ayant pour objectif d'estimer la qualité de vie associée à différents états de santé et complications liées</li></ul> | Traitements          | Utilité (ET) | Traitements prophylactiques par concentré de FIX | 0,8900 (0,0201) | Etranacogene dezaparvovec | 0,9222 (0,0121) | <p>Le choix de différencier le score d'utilité selon traitement reçu, revient à attribuer aux patients ayant été traités par etranacogene dezaparvovec un gain d'utilité. Bien que ce bénéfice sur l'utilité des patients ne soit pas exclu, du fait notamment de la possible amélioration de la qualité de vie associée à l'arrêt des administrations régulières de traitements prophylactiques, ce choix et l'argumentaire le soutenant soulèvent les remarques suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>L'impact positif d'une meilleure protection des patients argué par l'industriel (diminution de la douleur, une mobilité plus élevée et une activité physique soutenue) peut se recouper notamment avec l'impact lié à la diminution des saignements, ce dernier étant déjà capté dans la modélisation par l'application de désutilités liées à la survenue des saignements. Cela suggère que l'impact positif sur la qualité de vie des patients d'une meilleure protection contre les saignements puisse être en partie doublement compté dans l'analyse. Toutefois, l'exclusion des questionnaires de qualité de vie complétés dans les deux semaines suivant un saignement, permet en partie de réduire ce risque de double comptage. L'incertitude générée par ce choix a été explorée par les analyses de sensibilité en scénarios extrêmes suivantes :<ul style="list-style-type: none"><li>dans le scénario ne modélisant pas de désutilité liée aux saignements, le différentiel de QALY diminue de 30% en comparaison à l'analyse de référence ;</li><li>dans le scénario mobilisant les données d'O'Hara et al. (2018) sans considération d'un gain associé à etranacogene dezaparvovec : le différentiel de QALY diminue de 69% en comparaison à l'analyse de référence.</li></ul></li><li>Le caractère ouvert de l'essai pivot HOPE-B, sur lequel repose l'estimation des scores d'utilité, peut constituer une source de biais pour les patients dans l'appréciation de leur qualité de vie et dans la complétion des questionnaires reposant sur des critères subjectifs.</li></ul> <p><b>Evènements intercurrents</b></p> <p>L'estimation des désutilités liées aux saignements traités et à l'arthroplastie sont décrits.</p> <p>Le recours aux données externes d'Hoxer et al. (2018), génère une incertitude notamment portée par l'hétérogénéité entre les caractéristiques des patients français de l'étude et de ceux de la population d'analyse : les patients de l'étude sont atteints d'hémophilie modérée A et B (vs. hémophilie B sévère et modérément sévère). Toutefois, il n'est pas attendu que l'impact sur la qualité de vie des saignements et de l'arthroplastie diffère selon le type d'hémophilie. Le choix d'une source de données commune pour les saignements traités et l'arthroplastie est pertinent.</p> | Mineure |
| Traitements                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Utilité (ET)         |              |                                                  |                 |                           |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |         |
| Traitements prophylactiques par concentré de FIX                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,8900 (0,0201)      |              |                                                  |                 |                           |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |         |
| Etranacogene dezaparvovec                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 0,9222 (0,0121)      |              |                                                  |                 |                           |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |         |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |          |                                                                   | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Réserve    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|-------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <p>à l'hémophilie notamment auprès de patients français (n=100), et rapportant des données (TTO) permettant de calculer des désutilités liées aux saignements traumatiques (-0,22) et spontanés (-0,09).</p> <p>– Méthode d'estimation :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>estimation de la répartition entre saignement traumatique (58%) et spontané (42%) à partir de la phase lead-in de l'essai HOPE-B ;</li> <li>pondération par la durée de l'évènement : 12,2 jours, estimée à partir d'avis d'experts, après pondération par la répartition entre saignements non-articulaires (65%, 7 jours) et articulaires (35%, 15 jours).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : mobilisation des données considérées dans l'étude de l'ICER (<math>\Delta</math>QALY +13%), 7 jours durée de saignement (<math>\Delta</math>QALY -13%), absence de désutilité liée aux saignements (<math>\Delta</math>QALY -30%).</i></p> <p><b>Arthroplastie</b></p> <p>– Source de données : publication de Hoxer <i>et al.</i> (2018), portant notamment sur des patients atteints d'hémophilie (A et B), ayant pour objectif d'estimer la qualité de vie associée à différents états de santé et complications liées à l'hémophilie notamment auprès de patients français (n=100), et rapportant des données (TTO) permettant de calculer une désutilité liée à l'arthroplastie de (-0,2).</p> <p>– Méthode d'estimation : pondération par la durée de l'évènement de l'évènement : 1 an</p> <p><i>Analyses de sensibilité : mobilisation des données considérées dans l'étude de l'ICER (<math>\Delta</math>QALY -0,2%),</i></p> <p><b>Evènements indésirables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sources de données : avis économique de KEYTRUDA (2022)</li> <li>Durée de l'évènement : 79,8 jours, essai clinique HOPE-B (durée correspondant au traitement par corticoïdes).</li> </ul> <p><i>Analyses de sensibilité : absence de désutilité liée aux EI (<math>\Delta</math>QALY +0,1%), durée considérée se restreignant à la durée de l'hospitalisation (<math>\Delta</math>QALY +0,1%).</i></p> |          |                                                                   | <p><b>Saignements traités</b></p> <p>La méthode d'estimation de la désutilité liée aux saignements traités manque de robustesse :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>la répartition entre saignements articulaires et non-articulaires reposent sur avis d'experts ;</li> <li>l'estimation des durées de retentissement des épisodes de saignements traités (articulaires et non-articulaires) reposent sur avis d'experts. La durée a un impact important sur les résultats de l'analyse. Dans une analyse de sensibilité en scénario, la diminution de la durée moyenne des saignements à 7 jours (vs. 12,2 en analyse de référence, soit une variation de 43%), conduit à une diminution du différentiel de QALY de 13%.</li> </ul> <p><b>Arthroplastie</b></p> <p>L'estimation de la durée de retentissement de l'intervention chirurgicale n'est pas documentée, mais est discutée par l'industriel. L'impact sur les résultats d'une variation de la durée de cet évènement est attendu marginal, notamment compte-tenu du faible nombre d'arthroplastie modélisée sur la durée de la simulation (cf. structure du modèle).</p> <p><b>Evènements indésirables</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Les sources de données envisagées et retenue sont présentées et discutées.</li> <li>La source de données primaire de l'avis économique de KEYTRUDA (2022), son indication et sa méthode de recueil et de valorisation de la qualité de vie ne sont pas décrites et discutées.</li> </ul> | Importante |
| Evènement intercurrent                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Utilité  | Source                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |
| Saignement                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | -0,00553 | Désutilité : Hoxer <i>et al.</i> (2018)<br>Durée : avis d'experts |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |            |

| Évaluation déposée par l'industriel |         |                                                   | Analyse critique SEM | Réserve |
|-------------------------------------|---------|---------------------------------------------------|----------------------|---------|
| Arthroplastie                       | -0,2000 | Désutilité : Hoxer <i>et al.</i> (2018)           |                      |         |
| Augmentation ALAT/ASAT              | -0,088  | Avis économique KEYTRUDA (2022)<br>Durée : HOPE-B |                      |         |

### Estimation des coûts

Tous les coûts sont actualisés en Euros<sub>2023</sub> selon l'indice des prix à la consommation pour les services de santé. Les coûts ont été valorisés dans la mesure du possible par des coûts de production, le cas échéant par les tarifs (notamment pour le coût d'acquisition des traitements, et le coût des actes techniques et biologiques).

#### Coûts d'acquisition :

- patients traités par etranacogene dezaparavec : correspond à une dose par patient traité au prix revendiqué par l'industriel ;
- patients sous prophylaxie par concentré de FIX : posologies les plus faibles issues RCP et coûts valorisés d'après la base des médicaments. La répartition des comparateurs est celle observée dans la phase pré-lead de l'essai HOPE-B. L'industriel fait une hypothèse d'observance à 100% argumentée par le fait que :
  - ce paramètre n'a pas été collecté dans l'essai clinique HOPE-B ;
  - les posologies modélisées en analyse de référence basées sur le RCP représentent un choix conservateur par rapport aux posologies estimées par les experts et attendues en pratique courante.

*Analyses de sensibilité : paiement d'etranacogene dezaparavec étalé sur 5 ans ( $\Delta$ coûts +32%), non prise en compte des examens d'éligibilité ( $\Delta$ coûts +0,08%).*

#### Coûts d'administration :

- Pour les coûts associés à l'administration d'etranacogene dezaparavec, prise en compte :
- des actes nécessaires au bilan initial estimés sur dire d'experts ;
- d'une nuit à l'hôtel pour 50% des patients ;
- d'une hospitalisation entre 6h et 12h ;
- du coût d'administration par voie IV ;

D'une manière générale, les postes de coûts sont présentés, la mesure des ressources consommées est décrite et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations.

Concernant les coûts relatifs à l'acquisition des traitements substitutifs par concentrés de FIX :

- le poids des patients français issu de l'étude Orphée a été considéré en analyse de référence suite à l'échange technique, afin d'assurer une meilleure représentativité des coûts qui seront observés dans les conditions de traitement français ;
- en l'absence de recueil, dans l'essai HOPE-B, de données relatives à la posologie et à la l'observance des traitements prophylactiques par concentré de FIX, les posologies issues du RCP et l'hypothèse d'une observance de 100% sont modélisées en analyse de référence. Il est à noter que ces deux paramètres, dont l'estimation est incertaine, ont un impact important sur les coûts, au même titre que le poids des patients :
  - l'analyse de sensibilité en scénario explorant, toutes choses égales par ailleurs, un taux d'observance aux traitements prophylactiques de 85%, estimé à partir des avis d'experts, engendre une diminution du différentiel de coûts de 115,36% en comparaison à un taux de 100% en analyse de référence, entraînant une perte de la dominance et aboutissant à un RDCR de 89 260 €/QALY ;
  - l'analyse de sensibilité en scénario simulant, toutes choses égales par ailleurs, la posologie des traitements prophylactiques, estimée à partir d'avis d'experts entraîne une augmentation du différentiel de coûts de 101% en comparaison aux posologies des RCP mobilisées en analyse de référence ;
  - l'analyse de sensibilité en scénario combinant ces deux scénarios tout en considérant une répartition des traitements prophylactiques estimée à partir d'une étude de marché française entraîne une diminution du différentiel de coûts de 24,5% en comparaison à l'analyse de référence.

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Réserve           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– du coût de suivi post-administration.</li> <li>– Pour les coûts associés à l'administration de la prophylaxie par concentré de FIX, prise en compte :</li> <li>– Répartition basée sur avis d'experts : 85% des patients s'auto-administrent l'injection de concentré de FIX par voie IV et 15% ont recours à une IDE. Valorisation via la NGAP.</li> <li>– Valorisation des coûts associés aux consultations et actes biologiques via les tarifs de l'Assurance Maladie. Valorisation du coût d'hospitalisation via l'ENC.</li> </ul> <p><b>Suivi médical :</b> identification des ressources consommées et estimation de la fréquence de recours à partir d'une revue de la littérature, de la FMH et d'avis d'experts. L'industriel fait l'hypothèse que le suivi des patients ne dépend pas du traitement reçu. Valorisation des consultations médicales et des actes techniques à partir des tarifs et des statistiques de dépassements d'honoraire moyens de l'Assurance Maladie.</p> <p><b>Prise en charge des événements intercurrents :</b> identification des ressources consommées associées à chaque complication à partir d'une revue de la littérature et du PNDS. Coût associé à chaque complication est indépendant du traitement reçu. Valorisation des traitements basée sur le RCP et la base des médicaments et valorisation des consultations à partir des tarifs et des statistiques de dépassements d'honoraire moyens de l'Assurance Maladie.</p> <p><b>Événements indésirables :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– coûts liés à une prise en charge par un traitement à base de corticothérapie valorisés via la base des médicaments et les RCP ;</li> <li>– coûts liés à une hospitalisation valorisés via ENC 2018.</li> </ul> <p><b>Transport sanitaire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– patients traités par etranacogene dezaparvovec : coût aller-retour considérant un temps maximal de trajet appliqué à l'ensemble des patients. Valorisation basée sur la tarification kilométrique des ambulances et véhicules sanitaires légers proposé par l'état ;</li> <li>– transport à l'hôpital : valorisation des coûts à partir du rapport de la cour des comptes de 2020.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>– d'une part, le choix de considérer une hypothèse d'observance à 100% des traitements prophylactiques par concentré de FIX est critiquable et s'avère en faveur d'etranacogene dezaparvovec, en comparaison à une observance moindre, mais reposant toutefois sur avis d'experts. D'autre part, les posologies issues du RCP constituent en effet un choix conservateur par rapport aux posologies estimées à partir d'avis d'experts. Mais ces deux paramètres ne se compensent que partiellement. Par ailleurs, l'argument de l'industriel indiquant l'utilisation des posologies les plus faibles issues du RCP n'est pas vérifiable dans le modèle. <b>En raison de l'absence de données disponibles autres que celles issues de l'avis des experts, au regard de la plausibilité discutable d'une observance complète et de son impact important sur le différentiel de coûts, l'observance reposant sur avis d'experts (85%) aurait dû être privilégiée ;</b></li> <li>– par ailleurs, l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres indique qu'une diminution de 20% du coût des traitements prophylactiques fait perdre à etranacogene dezaparvovec sa dominance, et aboutit à un RDCR s'établissant à 308 939 €/QALY.</li> </ul> <p><b>En définitive, l'estimation des coûts liés à l'acquisition des traitements substitutifs par concentrés de FIX est incertaine et entraîne une forte variabilité des résultats de l'analyse. Une diminution de 20% des coûts liés à l'acquisition des traitements substitutifs par concentrés de FIX, entraîne une perte de la dominance d'etranacogene dezaparvovec.</b></p> <p>Enfin, pour rappel, la répartition des traitements prophylactiques dans l'essai HOPE-B (58% d'EHL) est différente de celle observée dans l'étude de marché française (95% d'EHL). L'analyse de sensibilité en scénario retenant uniquement les coûts associés à la répartition des traitements prophylactiques en pratique courante française engendre une augmentation mineure (+2,5%) du différentiel de coûts en comparaison à l'analyse de référence. Toutefois, le résultat de cette analyse est à nuancer par celui du scénario retenant, sur la base des données d'efficacité de l'essai HOPE-B, un bras mixte composé uniquement des EHL (cf. options comparées). Dans cette analyse dont les résultats sont à interpréter avec précaution, des variations importantes des différentiels de QALY et de coûts sont observées en comparaison à l'analyse de référence (respectivement -9% et -41%).</p> <p>Par ailleurs, en prévision de l'article 54 de la LFSS de 2023, l'industriel a proposé en analyse de sensibilité en scénario, l'étalement sur 5 ans du paiement lié à l'acquisition d'etranacogene dezaparvovec. Les résultats de cette analyse de sensibilité en scénario</p> | <p>Importante</p> |

| Évaluation déposée par l'industriel | Analyse critique SEM                                                                                                                                       | Réserve |
|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                     | sont exploratoires. Cette modalité de paiement et son échéancier n'ont pas reposé sur un argumentaire en lien avec les données d'efficacité du médicament. |         |

## Exploration de l'incertitude

### Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres :

- Bornes inférieures et supérieures des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles (TAS traités et articulaires, scores d'utilité par bras) sinon variations arbitraires de  $\pm 20\%$  autour de la valeur moyenne.
- Variables intégrées (liste complète et détaillée présentée en complément C) : âge, TAS traités et articulaires, taux d'arthroplasties, coûts (administration, acquisition : observance et posologie, suivi, prise en charge, EI), scores d'utilité par bras et désutilité (saignements, arthroplasties, EI).

### Analyses de sensibilité en scénario déterministes

- **Choix structurants** : horizon temporel, taux d'actualisation, structure du modèle.
- **Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation** (liste complète et détaillée présentée en complément C) : choix des comparateurs, composition du bras mixte comparateur, poids de la population, SP de la population à l'initiation, cinétique du SP, taux de FIX à partir duquel la prophylaxie est réintroduite, taux et simulation de l'arthroplastie, modélisation des EI, approche et méthode d'estimation des scores d'utilité, source des données désutilités, paiement étalé, posologies et observance des traitements prophylactiques, EI, prise en charge, patients dont l'éligibilité est testée mais finalement non traités.
- **Prix d'acquisition de etranacogene dezaparvovec (PPTTC)** : -2,5%, -5%, -7,5%, -10%, -15%.

### Analyse probabiliste sur la variabilité des paramètres :

- Analyse fondée sur 1 000 simulations de Monte Carlo ;
- Distributions statistiques associées aux différentes catégories de variables présentées en complément C).

Concernant la présentation des résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres : mis à part les deux paramètres relatifs aux coûts des traitements substitutifs par concentrés de FIX, dont la variation entraîne un changement de quadrant et l'expression d'un RDCR, les résultats des autres paramètres (à travers notamment la variation des différentiels de QALY et de coûts) ne sont pas présentés et ne sont par conséquent pas quantifiés.

En lien avec la réserve portant sur l'absence d'exploration de l'incertitude générée par le recours aux données de Shah et al. (2023) pour l'extrapolation de l'activité de synthèse endogène de FIX, il est souligné qu'aucun paramètre relatif à l'estimation de la durabilité de l'effet du traitement n'est intégré à l'analyse de sensibilité probabiliste sur la variabilité des paramètres. Au regard de l'importance de la durée de l'effet du traitement sur les résultats de l'analyse, l'absence d'inclusion de ces paramètres est de nature à questionner la robustesse des résultats de cette analyse de sensibilité.

Importante

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

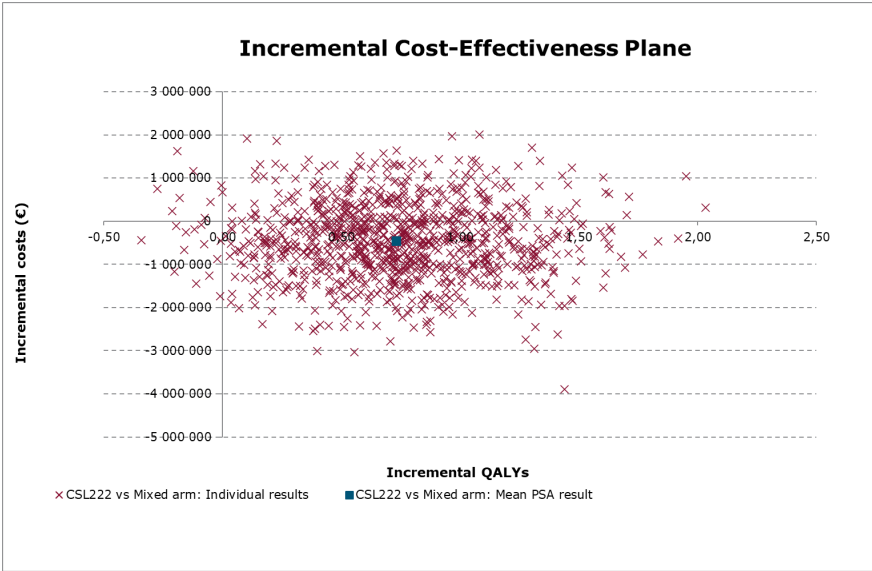
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

#### Résultats de l'analyse de référence

Résultats (horizon temporel : 20 ans)

| Stratégie                        | Coûts (€)   | QALYs  | AV     | RDCR (€/AV) | RDCR (€/QALY) |
|----------------------------------|-------------|--------|--------|-------------|---------------|
| Prophylaxie par concentré de FIX | 3 607 658 € | 13,520 | 15,547 | -           | -             |
| Etranacogene dezaparvovec        | 3 186 955 € | 14,244 | 15,547 | Dominant    | Dominant      |

#### Analyse probabiliste (nuage de points)



La courbe d'acceptabilité est présentée en complément C.

## Exploration de l'incertitude

### Principales hypothèses sources d'incertitude

| Analyse principale : Dominant                                                                                             | QALY<br>taux | incrément- | % de variation des<br>QALY | Coûts<br>taux | incrément- | % de variation des<br>coûts | RDCR          |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------|----------------------------|---------------|------------|-----------------------------|---------------|
| Poids 75 kg (source : FranceCoag)                                                                                         | 0,724        |            | 0%                         | -247 333 €    |            | -41,23%                     | Dominant      |
| Poids 85,1 kg (source : Orphée)                                                                                           | 0,724        |            | 0%                         | -664 386 €    |            | +57,92%                     | Dominant      |
| Poids 70 kg                                                                                                               | 0,724        |            | 0%                         | -40 722 €     |            | -90,32%                     | Dominant      |
| Traitements prophylactiques restreints aux EHL de la phase lead-in de l'essai HOPE-B                                      | 0,658        |            | -9,19%                     | -247 180 €    |            | -41,25%                     | Dominant      |
| Comparaison à Alprolix (comparaison indirecte)                                                                            | 0,713        |            | -1,58%                     | -5 696 €      |            | -98,65%                     | Dominant      |
| Comparaison à Idelvion (comparaison indirecte)                                                                            | 0,635        |            | -12,82%                    | -1 310 796 €  |            | -54,95%                     | Dominant      |
| Reprise de la prophylaxie à partir d'un seuil de taux de FIX < 5%                                                         | 0,713        |            | -1,50%                     | -253 098 €    |            | -39,84%                     | Dominant      |
| Estimation de l'utilité en fonction du score de Pettersson (littérature, O'Hara et al. (2018))                            | 0,224        |            | -69,13%                    | -420 703€     |            | 0%                          | Dominant      |
| Estimation de l'utilité en capturant l'impact des articulations cibles (Burke et al. (2021))                              | 1,117        |            | 54,21%                     | -420 703 €    |            | 0%                          | Dominant      |
| Observance 85%                                                                                                            | 0,724        |            | 0%                         | 64 636 €      |            | -115,36 %                   | 89 260 €/QALY |
| Répartition des traitements prophylactiques issue de l'étude de marché française                                          | 0,724        |            | 0%                         | -431 374 €    |            | +2,54%                      | Dominant      |
| Posologie des traitements prophylactiques issue des avis d'experts + répartition part de marché français + Observance 85% | 0,724        |            | 0%                         | -317 408 €    |            | -24,55%                     | Dominant      |
| Posologie des traitements prophylactiques issue des avis d'experts                                                        | 0,724        |            | 0%                         | -873 666 €    |            | +100,67%                    | Dominant      |
| Paiement étalé sur 5 ans                                                                                                  | 0,724        |            | 0%                         | -556 934 €    |            | +32,38%                     | Dominant      |

Principales variables sources d'incertitude statistique

| Paramètres                              | Valeur de référence | Valeur de la variable |              | Coût incrémentaux |              | QALYs incrémentaux |             | Résultats      |          |
|-----------------------------------------|---------------------|-----------------------|--------------|-------------------|--------------|--------------------|-------------|----------------|----------|
|                                         |                     | Borne basse           | Borne hausse | Borne basse       | Borne haute  | Borne basse        | Borne haute |                |          |
| Analyse principale :                    |                     |                       |              | -420 703 €        |              | 0,724              |             | Dominant       |          |
| Coût par cycle acquisition – Bras mixte | 214 252,47 €        | 171 401,98 €          | 257 102,97 € | 223 711 €         | -1 065 117 € | 0,724              | 0,724       | 308 939 €/QALY | Dominant |
| Observance – Bras mixte                 | 100%                | 80%                   | 100%         | 226 416 €         | -420 703€    | 0,724              | 0,724       | 312 674 €/QALY | Dominant |

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

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |      |      |      |      |      | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                           |  |  |  |  | Réserve |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|------|------|------|------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|---------|
| Objectif                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |      |      |      |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                |  |  |  |  |         |
| Estimer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction d'etranacogene dezaparvovec au sein d'une cohorte de patients prévalents atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédent d'inhibiteurs et préalablement traités par prophylaxie.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |  |      |      |      |      |      | L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'indication de la demande de remboursement et de l'AMM.                                                                                                                                             |  |  |  |  | Aucune  |
| Choix structurants                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |  |      |      |      |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                |  |  |  |  |         |
| Perspective : Assurance Maladie obligatoire                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |      |      |      |      |      | Conforme aux recommandations méthodologiques.                                                                                                                                                                                                  |  |  |  |  | Aucune  |
| Horizon temporel : 5 ans<br>Première année d'analyse : 2024                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |  |      |      |      |      |      | Ce choix est acceptable et conforme au guide méthodologique de l'analyse d'impact budgétaire.                                                                                                                                                  |  |  |  |  | Aucune  |
| Population d'analyse : patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |  |      |      |      |      |      | La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité.                                                                                                                                               |  |  |  |  | Aucune  |
| Population cible :<br>– Sources de données : réseau FranceCoag.<br>– Estimation : <ul style="list-style-type: none"><li>patients âgés de plus de 18 ans atteints d'hémophilie B sévère : 273</li><li>Patients âgés de plus de 18 ans atteints d'hémophilie B modérément sévère : 30<ul style="list-style-type: none"><li>patients âgés de plus de 18 ans atteints d'hémophilie B modéré : 289 ;</li><li>parmi ces derniers, la proportion de patients atteints d'hémophilie modérément sévère peut être approchée par celle des recevant une prophylaxie au long cours : 10,9% ;</li></ul></li><li>croissance de la population au cours du temps : repose sur le taux de croissance de la population générale française (0,3%, INSEE 2022)</li></ul> |  |      |      |      |      |      | Suite à l'échange technique, la population cible a été estimée sur la base de l'avis de la Commission de la Transparence. L'effectif total estimé (300 patients en année 1) est donc cohérent avec l'avis de la commission de la Transparence. |  |  |  |  | Aucune  |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |  | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |                                                                                                                                                                                                                                                |  |  |  |  |         |
| Population cible                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |  | 300  | 301  | 302  | 303  | 304  |                                                                                                                                                                                                                                                |  |  |  |  |         |
| Scénarios comparés :                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |  |      |      |      |      |      | Les scénarios comparés et les traitements les constituants sont cohérents avec la prise en charge actuelle et les données disponibles.                                                                                                         |  |  |  |  | Aucune  |

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Réserve |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>– Scénario « sans HEMGENIX » dans lequel l'option de prise en charge disponible est uniquement la prophylaxie par concentrés de FIX exogènes.</li> <li>– Scénario « avec HEMGENIX » dans lequel les options de prise en charge sont soit le traitement par etranacogene dezaparavec, soit la prophylaxie par concentrés de FIX exogènes.</li> </ul> <p>Concentrés de FIX exogènes considérés : compte tenu de leur utilisation prépondérante en France (d'après l'étude de marché conduite par l'industriel, totalisant 95% des parts de marché), seuls les traitements EHL efrénonacog alfa (Alprolix) et albutrépénonacog alfa (Idelvion) sont considérés dans l'analyse.</p> | <p>La considération uniquement des concentrés de facteurs IX recombinant à demi-vie prolongée (EHL) efrénonacog alfa (Alprolix) et albutrépénonacog alfa (Idelvion), constitue, du fait de leur utilisation, une approche pertinente dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Il est à noter que ce choix ne concerne que les coûts et que l'efficacité du bras mixte de l'essai HOPE-B est prise en compte dans l'analyse (cf. données cliniques mobilisées).</p> |         |

### Parts de marché et population rejointe

Estimation des parts de marché d'etranacogene dezaparavec reposant sur les éléments suivants formulés par l'industriel :

- la nécessité pour les centres de référence et de compétences d'acquérir de l'expérience en matière thérapie génique ;
- l'éligibilité finale des patients, discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire qui se basera sur des critères cliniques mais également psychosociaux ;
- la démarche d'information et de réflexion du patient avant de recevoir l'injection d'HEMGENIX.

Concernant la répartition dans la stratégie de prophylaxie par concentrés de FIX exogènes (repondération des parts de marché observées à travers l'étude de marché) :

- efrénonacog alfa (Alprolix) : 58% ;
- albutrépénonacog alfa (Idelvion) : 42%.

**Parts de marché annuelles** (proportion annuelle de patients cumulés ayant reçu HEMGENIX)

|                                   | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|-----------------------------------|------|------|------|------|------|
| <b>Scénario « sans HEMGENIX »</b> |      |      |      |      |      |
| <b>Prophylaxie FIX exogène</b>    | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |
| <b>Scénario « avec HEMGENIX »</b> |      |      |      |      |      |

L'estimation des proportions de patients traités par les alternatives disponibles repose sur des hypothèses de l'industriel. Les parts de marché considérées, traduisant la pénétration du marché par HEMGENIX sont par nature incertaines et ont un impact important sur les résultats de l'analyse.

L'industriel a exploré en analyse de sensibilité des scénarios de pénétration du marché alternatives respectivement plus rapide et plus lente, aboutissant à une prise de marché cumulée à 5 ans de ■ % et ■ %, soit des variations de -23% et +30% en comparaison à l'analyse de référence. Le choix des variations explorées n'est pas discuté.

- Pour le scénario de pénétration plus lent, il est observé une variation de l'impact budgétaire (IB -24%) d'une même ampleur que celle de la prise de marché cumulée à 5 ans associée).
- Tandis que pour le scénario de pénétration plus rapide, il est observé une variation de l'impact budgétaire (IB +26%) moins importante que celle de la prise de marché cumulée à 5 ans associée.

Aucune

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                |   |   |   |   |   | Analyse critique SEM | Réserve |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---|---|---|---|---|----------------------|---------|
| HEMGENIX                                                                                                                                                                           | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |                      |         |
| Prophy-laxie FIX exogène                                                                                                                                                           | ■ | ■ | ■ | ■ | ■ |                      |         |
| Analyses de sensibilité : pénétration du marché par HEMGENIX plus rapide : respectivement ■ (IB +26%), pénétration du marché par HEMGENIX plus lente : respectivement ■ (IB -24%). |   |   |   |   |   |                      |         |

### Modèle de l'AIB

|                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                   |        |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Modèle de cohorte prévalente et incidente<br><br>Les patients intégrés la première année de l'analyse génèrent des coûts associés à leur pathologie d'une année sur l'autre. Les décès ne sont pas modélisés. | L'approche du modèle, de cohorte prévalente et incidente est acceptable au regard de l'histoire de la pathologie et du diagnostic des patients durant leur enfance. La notion de cohorte incidente s'appuie sur l'accroissement de la population générale (cf. population cible). | Aucune |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|

### Données cliniques mobilisées

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|
| Intégration des données cliniques ci-dessous, identiques à celles de l'analyse de l'efficacité :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>– les caractéristiques des patients issues de l'essai HOPE-B ;</li> <li>– les données d'efficacité d'etranacogene dezaparavec issues de l'essai HOPE-B ;</li> <li>– taux annualisé de saignements du bras mixte (phase <i>lead-in</i> HOPE-B) et d'etranacogene dezaparavec ;</li> <li>– la durabilité d'effet ;</li> <li>– les données d'incidence des événements indésirables (EI) dans HOPE-B.</li> </ul> Les arthroplasties ne sont pas considérées en analyse de référence.<br><br>Analyses de sensibilité : Patients traités par EHL dans la période <i>lead-in</i> de l'essai HOPE-B (IB +0,34), reprise de la prophylaxie pour un taux de FIX endogène < 2% (IB 0,00%), reprise de la prophylaxie pour un taux de FIX endogène < 5% (IB +0,01%), prise en compte des arthroplasties à partir des traces du modèle d'efficacité (IB -1,11%). | Les données mobilisées dans le modèle sont décrites.<br><br>Au regard de l'horizon temporel considéré dans l'analyse d'impact budgétaire plus réduit par rapport à l'analyse de l'efficacité, l'absence de considération de l'arthroplastie est acceptable. Ce choix est exploré en analyse de sensibilité. | Aucune |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|

### Coûts pris en compte

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Analyse critique SEM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Réserve                          |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| <p>Les postes de consommation de ressources pris en compte dans l'analyse sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– coûts associés à etranacogene dezaparvovec (éligibilité, acquisition, administration, suivi spécifique post-administration, coûts des traitements prophylactiques pour les patients non-répondeurs) ;</li> <li>– coûts associés aux comparateurs (acquisition, administration) ;</li> <li>– coûts associés à la prise en charge de l'hémophilie B sévère et modérément sévère ;</li> <li>– coûts associés aux complications de l'hémophilie B (traitements des saignements et réalisation d'arthroplasties) ;</li> <li>– coûts liés aux événements indésirables des traitements ;</li> <li>– coûts des transports.</li> </ul> <p>Les coûts sont exprimés en Euros<sub>2023</sub>. Ces coûts ont été actualisés si nécessaire selon l'indice des prix à la consommation pour les services de santé de. Les coûts ont été valorisés dans la mesure du possible par les tarifs conformément à la perspective retenue.</p> <p><i>Analyses de sensibilité : Observance à 85% (IB +2,96%), posologie expert et observance à 85% (IB +0,65%), coût etranacogene dezaparvovec étalé sur 5 an (IB -67%), non-considération des coûts de prise en charge des patients non traités (IB -0,01%).</i></p> | <p>L'estimation des paramètres relatifs aux coûts, reposant sur le modèle de l'analyse d'efficience, fait l'objet d'une analyse critique transposable, en particulier s'agissant :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– de l'hypothèse d'une observance des traitements prophylactiques à 100%, qui diffère de celle estimée à 85% en pratique courante française par les experts consultés par l'industriel ;</li> <li>– de l'estimation des coûts liés à l'acquisition des traitements substitutifs par concentré de FIX qui est incertaine. De plus, contrairement à l'analyse de l'efficience, le coût total relatif aux thérapies prophylactiques n'a pas été directement testé en analyse de sensibilité déterministe. Dans l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres, les variables en lien avec l'estimation du coût des traitements, à savoir le poids, la posologie et l'observance, sont celles qui ont le plus d'impact sur le résultat de l'AIB avec des variations comprises entre 2 et 4%.</li> </ul> | <p>Importante</p> <p>Mineure</p> |

#### Exploration de l'incertitude

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                            |               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| <p><b>Analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Bornes inférieures et supérieures des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles (TAS) sinon variations arbitraires de <math>\pm 20\%</math> autour de la valeur moyenne.</li> <li>– Variables intégrées (liste complète et détaillée présentée en complément D) : âge, TAS, taux d'arthroplasties, coûts (administration, acquisition : observance et posologie, suivi, prise en charge, EI).</li> </ul> <p><b>Analyses de sensibilité en scénario déterministes</b> (liste complète et détaillée présentée en complément)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : parts de marché, choix des comparateurs, composition du bras mixte comparateur, poids de la population, TAS, taux de FIX à partir duquel la prophylaxie est réintroduite, taux et simulation de l'arthroplastie, modélisation des EI, observance des traitements</li> </ul> | <p>Les analyses de sensibilité déterministes sont présentées et la méthode sur laquelle elles reposent est acceptable.</p> | <p>Aucune</p> |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------|

| Évaluation déposée par l'industriel                                                                                                                                                                                                                     | Analyse critique SEM | Réserve |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>prophylactiques, paiement étalé, patients dont l'éligibilité est testée mais finalement non traités</li> <li>Prix d'acquisition de etranacogene dezaparvovec (PPTTC) : -2,5%, -5%, -7,5%, -10%, -15%.</li> </ul> |                      |         |

### 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

##### Populations cible et rejointe

| Populations d'intérêt                                                       | Produit        | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------|------|------|------|------|------|
| Population cible                                                            |                | 300  | 301  | 302  | 303  | 304  |
| Scénario SANS HEMGENIX                                                      |                |      |      |      |      |      |
| Population cible                                                            | HEMGENIX       | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
|                                                                             | Traitement FIX | 300  | 301  | 302  | 303  | 304  |
| Scénario AVEC HEMGENIX                                                      |                |      |      |      |      |      |
| Population rejointe totale                                                  | HEMGENIX       | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Population rejointe traitée au cours de l'année (nouveaux patients traités) |                | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Population rejointe                                                         | Traitement FIX | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |

##### Coûts par poste

|                            | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | Cumul |
|----------------------------|------|------|------|------|------|-------|
| Scénario « sans HEMGENIX » |      |      |      |      |      |       |
| Coût total                 | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |
| Coût d'acquisition         | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    | ■     |

|                                                     |             |             |             |             |             |              |
|-----------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| Coût d'administration                               | 16 848 €    | 16 904 €    | 16 960 €    | 17 016 €    | 17 073 €    | 84 802 €     |
| Coût de suivi et de prise en charge des saignements | 5 184 616 € | 5 201 898 € | 5 219 181 € | 5 236 463 € | 5 253 745 € | 26 095 903 € |
| <b>Scénario « avec HEMGENIX »</b>                   |             |             |             |             |             |              |
| Coût total                                          | ████████    | ████████    | ████████    | ████████    | ████████    | ████████     |
| Coût d'acquisition                                  | ████████    | ████████    | ████████    | ████████    | ████████    | ████████     |
| Coût d'administration                               | 91 055 €    | 165 038 €   | 268 423 €   | 401 098 €   | 518 426 €   | 1 444 041 €  |
| Coût de suivi et de prise en charge des saignements | 5 167 485 € | 5 147 407 € | 5 100 249 € | 5 017 920 € | 4 902 606 € | 25 335 667 € |
| Coûts des EI                                        | 244 €       | 489 €       | 831 €       | 1 270 €     | 1 661 €     | 4 495 €      |

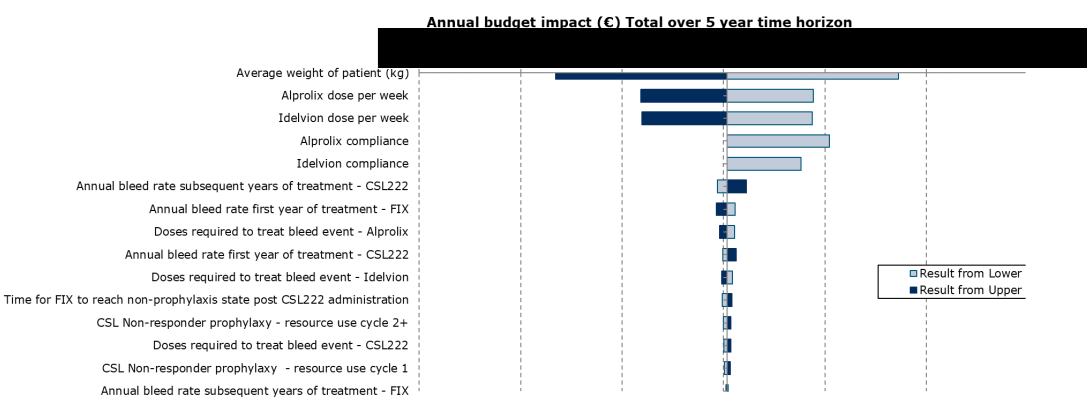
**Impact budgétaire (variation par rapport au scénario sans HEMGENIX)**

| Années                                              | 2024                   | 2025                   | 2026                    | 2027                     | 2028                     | Cumul                                    |
|-----------------------------------------------------|------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|--------------------------|------------------------------------------|
| Coût total                                          | ████████ €<br>(19,05%) | ████████ €<br>(36,40%) | ████████ €<br>(59,64%)  | ████████ €<br>(88,10%)   | ████████ €<br>(109,82%)  | ████████ €<br>(62,76%)                   |
| Coût d'acquisition                                  | ████████ €<br>(20,49%) | ████████ €<br>(39,19%) | ████████ €<br>(64,25%)  | ████████ €<br>(94,95%)   | ████████ €<br>(118,44%)  | ████████ €<br>(67,63%)                   |
| Coût d'administration                               | 74 207 €<br>(440,45%)  | 148 134 €<br>(876,32%) | 251 463 €<br>(1482,65%) | 384 082 €<br>(2 257,12%) | 501 353 €<br>(2 936,59%) | <b>1 359 240 €</b><br><b>(1 602,85%)</b> |
| Coût de suivi et de prise en charge des saignements | -17 132 €<br>(-0,33%)  | -54 491 €<br>(-1,05%)  | -118 931 €<br>(-2,28%)  | -218 543 €<br>(-4,17%)   | -351 138 €<br>(-6,68%)   | <b>-760 235 €</b><br><b>(-2,91%)</b>     |
| Coûts des EI                                        | 244,30 €<br>(100%)     | 489 €<br>(100%)        | 831 €<br>(100%)         | 1 270 €<br>(100%)        | 1 661 €<br>(100%)        | <b>4 495 €</b><br><b>(100%)</b>          |

**Analyse de sensibilité déterministe**

|                                                        |                    |                        |    |             |                                                                         |  |
|--------------------------------------------------------|--------------------|------------------------|----|-------------|-------------------------------------------------------------------------|--|
| <b>Principales analyses de sensibilité en scénario</b> |                    |                        |    |             | <b>Analyse sur la variabilité des paramètres – Diagramme en Tornado</b> |  |
| Paramètres                                             | Analyse principale | Analyse de sensibilité | IB | % variation |                                                                         |  |
| IB de l'analyse principale : ██████████ €              |                    |                        |    |             |                                                                         |  |

|                      |                             |                                        |  |        |
|----------------------|-----------------------------|----------------------------------------|--|--------|
| Compara-<br>teurs    | Alprolix® et<br>Idelvion®   | Bras mixte<br>d'HOPE-B                 |  | 0,07%  |
| Parts de mar-<br>ché | à 5 an<br>cumulée           | %                                      |  | -17%   |
|                      |                             | %                                      |  | +26    |
| Poids modé-<br>lisé  | HOPE-B :<br>79,2 kg         | CEPS : 70 kg                           |  | 2,27%  |
|                      |                             | HOPE-B : 85,1 kg                       |  | -1,45% |
|                      |                             | FranceCoag : 75 kg                     |  | 1,04%  |
| Observance           | 100%                        | Posologie : RCP<br>Observance : 85%    |  | 2,96%  |
|                      |                             | Posologie : expert<br>Observance : 85% |  | 0,65%  |
| Coût<br>HEMGENIX     | 1 paiement à<br>l'injection | Coût étalé sur 5 ans                   |  | -67%   |



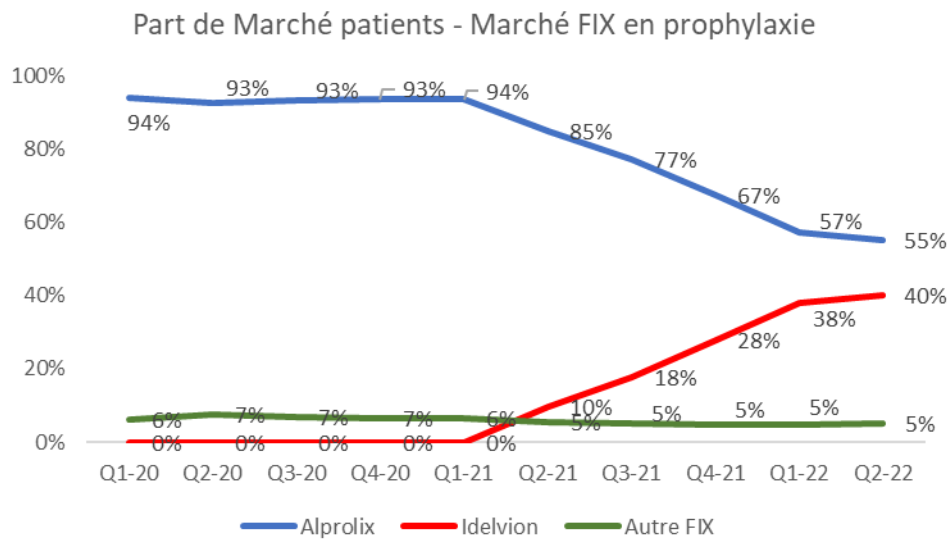
Variation du prix d'acquisition d'HEMGENIX

| Prix d'HEMGENIX    |  | Impact budgétaire | % de variation |
|--------------------|--|-------------------|----------------|
| Analyse principale |  |                   | NA             |
| Diminution de 2,5% |  |                   | -2,99%         |
| Diminution de 5%   |  |                   | -5,97%         |
| Diminution de 7,5% |  |                   | -8,96%         |
| Diminution de 10%  |  |                   | -11,95%        |
| Diminution de 15%  |  |                   | -17,92%        |

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

## 4.1. Choix structurants

Figure 1 : Part de marché patients des traitements prophylactiques en France (source : étude de marché Adivo -Q2-2022)



Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 6. Traitements prophylactiques reçus lors de la phase pré-Lead

| Traitement     | HOPE-B         |            | Etude de marché – France |
|----------------|----------------|------------|--------------------------|
|                | N=54 (pop FAS) | Proportion |                          |
| Alprolix (EHL) | 21             | 39%        | 55%                      |
| Idelvion (EHL) | 8              | 15%        | 40%                      |
| Other EHL      | 2              | 4%         | <5%                      |
| Benefix (SHL)  | 19             | 35%        |                          |
| Other SHL      | 4              | 7%         |                          |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 7. Caractéristiques et résultats des comparaisons indirectes

|                       | HEMGENIX versus Idelvion®                                               | HEMGENIX versus Alprolix                                                                        |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Données disponibles   | Données individuelles pour HEMGENIX et Idelvion®                        | Données individuelles pour HEMGENIX<br>Données disponibles dans les publications pour Alprolix® |
| Méthode               | Comparaison IPTW                                                        | MAIC                                                                                            |
| Critères d'ajustement | Gravité de l'hémophilie B, taux annualisé de saignements antérieur, âge | Gravité de l'hémophilie B, âge, Indice de Masse Corporelle (IMC)                                |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 8. Données issues des comparaisons indirectes

|                                                             | Comparaison indirecte Alprolix® et HEMGENIX |          | Comparaison indirecte Idelvion® et HEMGENIX |          |
|-------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|---------------------------------------------|----------|
|                                                             | Alprolix®                                   | HEMGENIX | Idelvion®                                   | HEMGENIX |
| Taux annualisé de saignements                               | 3,12                                        | 0,59     | 1,97                                        | 0,38     |
| Taux annualisé de saignements dans les articulations cibles | 2,26                                        | 0,33     | 1,61                                        | 0,14     |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## 4.2. Modélisation

### 4.2.1.1. Population simulée

#### Description de la population simulée

Tableau 9. Caractéristiques des patients d'HOPE-B

| Caractéristique                                              | <i>HOPE-B</i><br><i>Population FAS</i> |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Homme, n (%)                                                 | 54 (100)                               |
| Poids, kg                                                    | 85,1                                   |
| Age moyen (SD), années                                       | 41,5 (15,8)                            |
| Sévérité de l'hémophilie B au moment du diagnostic, n (%)    |                                        |
| Sévère (taux de FIX <1%)                                     | 44 (81,5)                              |
| Modérément sévère (taux de FIX compris entre ≥1% et ≤2%)     | 10 (18,5)                              |
| VIH positif, n (%)                                           | 3 (5,6)                                |
| Antécédent d'infection hépatite B*, n (%)                    | 9 (16,7)                               |
| Infection antérieure ou actuelle hépatite C*, n (%)          | 31 (57,4)                              |
| Traitement avant le <i>screening</i>                         |                                        |
| EHL (Extended half-life)                                     | 31 (57,4)                              |
| SHL (Standard half-life)                                     | 23 (42,6)                              |
| Présence d'Anticorps anti-AAV5 avant traitement par HEMGENIX |                                        |
| Titre d'anticorps entre la limite détectable et 1 :678       | 20 (37,0)                              |
| Titre d'anticorps entre 1:678 et 1:3 000                     | 0 (0)                                  |
| Titre d'anticorps ≥ 1:3 000                                  | 1 (1,9)                                |

\*Tous les sujets ont été testés négatifs avant la dose HEMGENIX.

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 10. Population simulée versus données françaises disponibles

| Caractéristique                                                  | HOPE-B<br>Population FAS | Données françaises<br>Orphée, avis d'experts et FranceCoag                             |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| Homme, n (%)                                                     | 54 (100)                 | 99%                                                                                    |
| Poids, kg                                                        | 85,1                     | 79,2 – Orphée<br>75 - FranceCoag                                                       |
| Age moyen (SD), années                                           | 41,5 (15,8)              | 39,8 – FranceCoag, âge médian                                                          |
| <b>Sévérité de l'hémophilie B au moment du diagnostic, n (%)</b> |                          |                                                                                        |
| Sévère (taux de FIX <1%)                                         | 44 (81,5)                | 263 (81,5), FranceCoag                                                                 |
| Modérément sévère (taux de FIX compris entre ≥1% et ≤2%)         | 10 (18,5)                | 60 (18,5), FranceCoag + avis d'experts                                                 |
| VIH positif, n (%)*                                              | 3 (5,6)                  | 57 (18%) - FranceCoag                                                                  |
| Antécédent d'infection hépatite B, n (%)*                        | 9 (16,7)                 | 74 (24%) - FranceCoag                                                                  |
| Infection antérieure ou actuelle hépatite C, n (%)*              | 31 (57,4)                | 174 (56%) - FranceCoag                                                                 |
| <b>Traitement avant le screening</b>                             |                          |                                                                                        |
| EHL ( <i>Extended half-life</i> )                                | 31 (57,4)                | 95% (étude de marché interne et avis d'experts)                                        |
| SHL ( <i>Standard half-life</i> )                                | 23 (42,6)                | 5% (étude de marché interne et avis d'experts)                                         |
| <b>Anticorps anti-AAV5 avant traitement par HEMGENIX</b>         |                          |                                                                                        |
| Titre d'anticorps entre la limite détectable et 1 :678           | 20 (37,0)                | Klamroth et al. 2022 :<br>37,2% de AAV5 préexistants chez patients hémophiles français |
| Titre d'anticorps entre 1 :678 et 1 :3 000**                     | 0 (0)                    |                                                                                        |
| Titre d'anticorps ≥ 3 000                                        | 1 (1,9)                  |                                                                                        |

\*Ces caractéristiques faisaient l'objet de critères de non-éligibilité dans HOPE-B

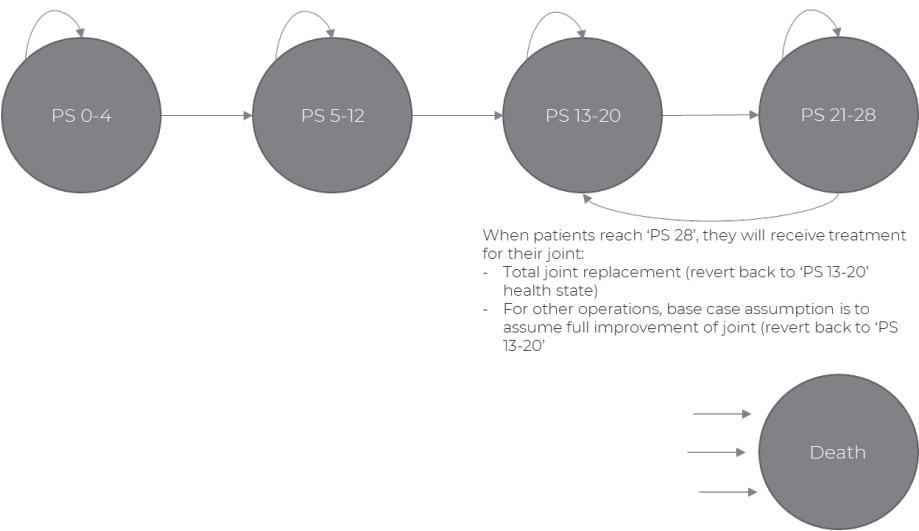
\*\*Dans l'essai, aucun patient ne présente de titre d'anticorps compris entre 1 :678 et 1 :3000, ce qui explique le choix de ce taux dans les précautions d'usage

Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

### 4.2.1.2. Structure du modèle

#### Type de modèle et états modélisés

Figure 2. Structure du modèle



Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

4.2.1.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Tableau 11. Hypothèses d'extrapolation des variables du modèle pour l'analyse principale

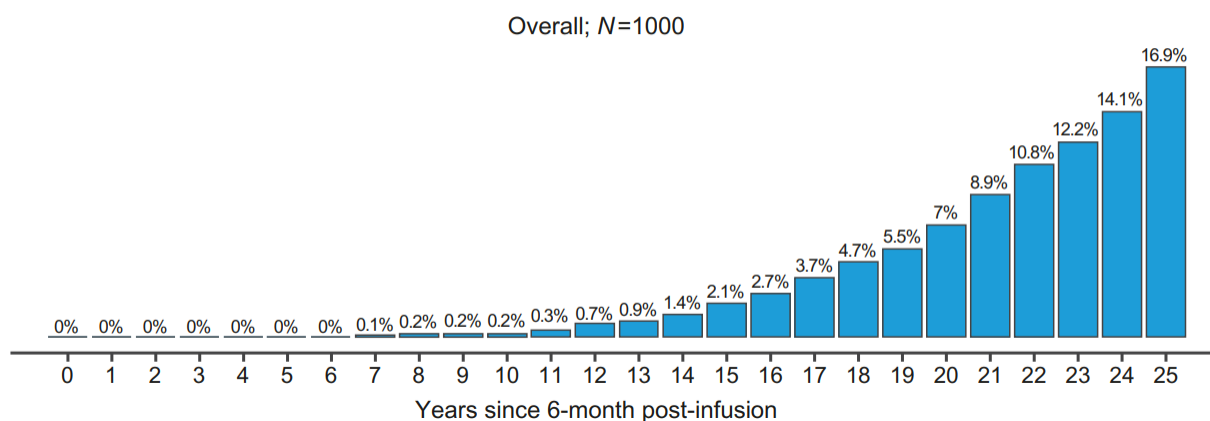
| Variables                                                                   | Hypothèses d'extrapolation (analyse principale)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Justification de l'industriel                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Extrapolation des données cliniques dans le temps                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Taux annualisé de saignements<br>Taux annualisé de saignements articulaires | Les taux annualisés de saignements dépendent du traitement reçu. Pour un même traitement, ils sont extrapolés tout au long de l'horizon temporel et maintenus dans le temps.<br><br>Ainsi, seul un changement de traitement modifie les taux de saignement. En analyse principale, un tel changement n'est modélisé que pour le bras HEMGENIX. Les patients traités par HEMGENIX restent ou sont de nouveau traités par prophylaxie par FIX exogènes en cas d'échec ou de perte de l'effet du traitement. | La perte d'efficacité d'HEMGENIX se traduit par une reprise de la prophylaxie et non par une augmentation des saignements. Néanmoins, suite à la reprise de la prophylaxie par FIX les patients se voient appliquer dans le modèle les taux de saignement des patients sous prophylaxie par FIX exogènes.<br><br>Ce choix de modélisation est cohérent avec les données disponibles dans l'essai clinique et les connaissances relatives à la thérapie génique. Lors du Comité scientifique, les experts ont indiqué qu'ils considéraient qu'un taux de facteur IX en dessous de 3% ne permet plus de protéger suffisamment le patient contre les saignements, ce taux de facteur IX traduit le retour à un phénotype hémorragique sévère |
| Taux de facteurs IX endogène pour les patients traités par HEMGENIX         | L'effet traitement d'HEMGENIX n'est pas maintenu sur tout l'horizon temporel pour tous les patients. Une perte d'effet est prise en compte en analyse principale. Une diminution moyenne de la production endogène de facteur IX post-traitement par HEMGENIX est modélisée.                                                                                                                                                                                                                              | Le taux de facteur IX permet de considérer la perte d'efficacité d'HEMGENIX. En effet, lorsqu'avec le temps le taux de facteur IX diminue jusqu'à être en dessous d'un certain seuil (3% en analyse principale), les patients reprennent la prophylaxie par FIX exogènes.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

Le taux de facteur IX endogène observé dans HOPE-B ainsi que dans la Phase IIb ont été extrapolés par le biais d'une régression (Shah et al.(25)) sur tout l'horizon temporel. La perte d'effet est appliquée dans le modèle à partir de 6 mois post injection d'HEMGENIX.

La modélisation de la perte d'effet en analyse principale repose sur les données attendues les plus robustes pour décrire l'évolution du taux de facteur IX. La méthode est détaillée au paragraphe **Erreur ! Source du renvoi introuvable..**

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Figure 3. Prévission de la proportion cumulative de participants ayant un niveau d'activité du facteur IX <2% pour 1000 futurs participants**



Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 12. Perte d'effet considérée dans le modèle**

| Année | Pourcentage de patient avec un taux de facteur IX < 3% | Année | Pourcentage de patient avec un taux de facteur IX < 3% |
|-------|--------------------------------------------------------|-------|--------------------------------------------------------|
| 1     | 0%                                                     | 11    | 1,40%                                                  |
| 2     | 0%                                                     | 12    | 2,30%                                                  |
| 3     | 0%                                                     | 13    | 3,20%                                                  |
| 4     | 0%                                                     | 14    | 4,20%                                                  |
| 5     | 0,20%                                                  | 15    | 5,00%                                                  |
| 6     | 0,20%                                                  | 16    | 6,60%                                                  |
| 7     | 0,20%                                                  | 17    | 8,60%                                                  |
| 8     | 0,30%                                                  | 18    | 10,40%                                                 |
| 9     | 0,70%                                                  | 19    | 12,10%                                                 |
| 10    | 1,00%                                                  | 20    | 14,50%                                                 |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 13. Taux de facteur IX – HOPE- B**

| Après l'administration    | 6 mois | 12 mois | 18 mois | 24 mois |
|---------------------------|--------|---------|---------|---------|
| Taux de facteur IX médian | 37,30  | 39,90   | 33,55   | 33,85   |

|                          |       |       |       |       |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Taux de facteur IX moyen | 38,95 | 41,48 | 36,90 | 36,66 |
|--------------------------|-------|-------|-------|-------|

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

#### 4.2.1.4. Estimation des probabilités de transitions

##### Sources de données

Tableau 14. Caractéristiques des publications identifiées pour le score de Pettersson à Baseline

|                                          | Fischer et al. 2002(42)                                                                                                                                                                                  | Fischer et al. 2011(43)                                                                                                                                                                                    | Fischer et al. 2016(41)                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population d'analyse</b>              | <p>Patients atteints d'hémophilie A ou B</p> <p>Patients traités par cryoprécipité ou concentré de facteur VIII et IX</p> <p>Patients avec antécédent d'inhibiteurs exclus</p> <p>Patients allemands</p> | <p>Patients atteints d'hémophilie A sévère</p> <p>Modèle informatique simulant 20 000 trajectoires et développé sur la base des données individuelles d'une étude de cohorte néerlandaise et française</p> | <p>Patients atteints d'hémophilie A (84,7%) ou B sévère pour 90% des patients.</p> <p>25% de patients nés avant 1965 [mais jeunes au moment du recueil des données – cf. étude de Fischer 2016 colligent des données publiées antérieurement]</p> <p>Age médian 26,6 (20,7-36,0)</p>       |
| <b>Estimation du score de Pettersson</b> | <p>Score défini en fonction de l'âge : Score compris entre 10 et 25 pour des patients de 18 à 30 ans et supérieur à 25 après 30 ans)</p>                                                                 | <p>Score défini en fonction de l'âge et du traitement reçu :</p> <p>11 pour un patient de 40 ans qui est traité par prophylaxie.</p>                                                                       | <p>Score médian pour l'ensemble des patients : 16 (tous patients confondus)</p> <p>Score médian selon la source de donnée : 17 pour les patients français</p>                                                                                                                              |
| <b>Avantages</b>                         | <p>Etude observationnelle</p> <p>Utilisé par l'ICER 2022</p>                                                                                                                                             | <p>Permet d'identifier le score moyen de patients âgés de 40 ans</p> <p>Traités en prophylaxie</p> <p>Hypothèse plus conservatrice</p>                                                                     | <p>Un score associé à des patients français</p>                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Inconvénient</b>                      | <p>Population plus jeune (entre 18 et 25 ans) que celle d'HOPE-B</p> <p>Patients traités par des traitements plus utilisés aujourd'hui (cryoprécipité)</p>                                               | <p>Pas de patient français traités en prophylaxie (patients français traités à la demande)</p> <p>Uniquement des patients atteints d'hémophilie A</p>                                                      | <p>Principalement des patients atteints d'hémophilie A</p> <p>Etude rétrospective portant sur des patients traités par des traitements anciens.</p> <p>Population jeune au moment du recueil d'information mais dans un contexte clinique non comparable à la prise en charge actuelle</p> |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 15. Répartition des patients dans les états de santé à Baseline

| Score de Pettersson : 11 | PS 0-4 | PS 5-12 | PS 13-20 | PS 21-28 |
|--------------------------|--------|---------|----------|----------|
| <b>Baseline</b>          | 0,1%   | 74,6%   | 25,3%    | 0,0%     |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 16. Caractéristiques des publications identifiées pour l'évolution du score de Pettersson

|  | Fischer et al. 2002(42) | Coppola et al. 2017(44) |
|--|-------------------------|-------------------------|
|--|-------------------------|-------------------------|

|                                                    |                                                                                                                                                                                       |                                                                                                    |
|----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population d'analyse</b>                        | Patients atteints d'hémophilie A ou B<br>Patients traités par cryoprécipité ou concentré de facteur VIII et IX<br>Patients avec antécédent d'inhibiteurs exclus<br>Patients allemands | Patients atteints d'hémophilie A sévère (étude POTTER)<br>Patients italiens adultes et adolescents |
| <b>Evolution du score de Pettersson d'un point</b> | 12,6 saignements articulaires                                                                                                                                                         | 6,52 saignements articulaires pour les adultes                                                     |
| <b>Avantages</b>                                   | Etude observationnelle<br>Utilisé par l'ICER en 2018(45)                                                                                                                              | Distingue les adolescents et les adultes<br>Utilisée par l'ICER en 2020 et 2022(28,40)             |
| <b>Inconvénient</b>                                | Population enfant et adulte<br>Patients traités par des traitements plus utilisés aujourd'hui (cryopricipité)                                                                         | Etude portant sur l'hémophilie A                                                                   |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 17. Evaluation du critère principal d'efficacité de l'essai HOPE-B à 24 mois, population FAS**

|                                           | Taux annualisé de saignements |                                          | Réduction (%) | 95% CI    | p-value |
|-------------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------|---------------|-----------|---------|
|                                           | Phase pré-Lead (≥6 mois)      | Phase post-traitement HEMGENIX (24 mois) |               |           |         |
| <b>Tous saignements (N=54)</b>            | 4,19 [3,22;5,45]              | 1,51 [0,83;2,76]                         | 64%           | [37%;79%] | 0,0002  |
| <b>Saignements traités par FIX (N=54)</b> | 3,65 [2,82;4,74]              | 0,99 [0,48;2,03]                         | 73%           | [46%;86%] | 0,0001  |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 18. Taux annualisé de saignements articulaires de l'essai HOPE-B à 24 mois, population FAS**

|                                        | Taux annualisé de saignement articulaire |                                          | Ratio | 95% CI      | p-value |
|----------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------|-------|-------------|---------|
|                                        | Phase pré-Lead                           | Phase post-traitement HEMGENIX (24 mois) |       |             |         |
| <b>Saignements articulaires (N=54)</b> | 2,35 [1,74;3,16]                         | 0,46 [0,24;0,89]                         | 0,20  | [0,10;0,37] | <0,0001 |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 19. Taux annualisé de saignements articulaires de l'essai HOPE-B à 24 mois, population mFAS (N=52)**

|                                 | Taux annualisé de saignement |                                          | Ratio | 95% CI      | p-value |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------------------------|-------|-------------|---------|
|                                 | Phase pré-Lead (≥6 mois)     | Phase post-traitement HEMGENIX (24 mois) |       |             |         |
| <b>Tous saignement</b>          | 4,00                         | 0,95                                     | 0,24  | [0,16;0,36] | <0,0001 |
| <b>Saignements traités</b>      | 3,45                         | 0,52                                     | 0,15  | [0,09;0,26] | <0,0001 |
| <b>Saignements articulaires</b> | 2,20                         | 0,29                                     | 0,13  | [0,07;0,24] | <0,0001 |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 20. Ratio standardisé de mortalité dans la littérature – Shapiro et al. 2022

| Études             | Date | Pays        | Ratio standardisé de mortalité (ou HR) | Autres              |
|--------------------|------|-------------|----------------------------------------|---------------------|
| Plug et al.        | 2006 | Pays-Bas    | Patients sévères : 5,1                 | Tous patients : 2,3 |
| Darby et al.       | 2007 | Royaume-Uni | 1,43                                   | /                   |
| Tagliaferri et al. | 2010 | Italie      | 1990-1999 : 1,98<br>200-2007 : 1,08    | /                   |
| Lövdahl et al.     | 2013 | Suède       | HR : 2,2                               | /                   |
| Tu et al.          | 2013 | Taiwan      | Patients sévères : 2,1                 | Tous patients : 1,3 |
| Chang et al.       | 2014 | Taiwan      | 1,98                                   |                     |
| Jardim et al.      | 2019 | Brasil      | 2000-2002 : 1,51<br>2012-2014 : 0,89   | /                   |
| Hassan et al.      | 2021 | Pays-Bas    | 1,4                                    |                     |

Source : Réponses échange technique de l'industriel du 08/11/2023

#### 4.2.1.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

##### Événements indésirables

Tableau 21. Els sévères observés sur la période post-administration et lié au traitement par HEMGENIX

| Evènements indésirables | HEMGENIX<br>N=54 |
|-------------------------|------------------|
| Augmentation des ALAT   | 1 (1,9%)         |
| Augmentation des ASAT   | 1 (1,9%)         |

Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 22. Sources identifiées pour documenter le taux d'arthroplastie

|                      | O'Hara et al. 2018(7)                                                                                                                                                                                                                                | Lin et al. 2018(47)                                                                                                                                                                                                                                                                      | Experts                                                                                                                                                                       |
|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Taux d'arthroplastie | Taux annuel : 9%                                                                                                                                                                                                                                     | Taux annuel : 0,79%                                                                                                                                                                                                                                                                      | Taux d'arthroplastie réalisés sur l'année dernière : <ul style="list-style-type: none"> <li>1/15 = 6,7%</li> <li>1/30 = 3,3%</li> <li>1/16 = 6,25%</li> </ul> Moyenne : 5,42% |
| Méthodologie         | Données collectées dans le cadre de l'étude CHESS (2015), étude observationnelle prospective sur l'hémophilie A et B sévère dans 5 pays européens (France, Allemagne, Italie, Espagne et Royaume-Uni).<br>N = 1285 adultes<br>Ressources sur 12 mois | Population asiatique<br>Incidence cumulée de la chirurgie articulaire sur 15 ans [numérisation figure 2. pour obtenir 11,9355 % à 15 ans à annualisé en utilisant le calcul : $1 - \exp(-11,9355 \times (1/15)) = 0,79\%$ risque annuel total estimé de la chirurgie articulaire N = 153 | Trois hématologues<br>Comité scientifique, estimation faite à partir du taux d'arthroplastie réalisé par leur patient sur les 12 derniers mois.                               |

|                     |                                                                                                                                                                                    |                                                     |                                                                             |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|
| <b>Avantages</b>    | Inclus des patients français<br>Nombre de patient important<br>Patients présentant une articulation cible donc pouvant être considérés dans des scores de Pettersson élevés        | Patients atteints d'hémophilie B                    | Se base sur l'expérience réelle de 3 experts français.                      |
| <b>Inconvénient</b> | Les patients atteints d'hémophilie A sont attendus avoir plus de saignement que ceux atteints d'hémophilie B, à sévérité équivalente à probabilité d'arthroplastie plus importante | Population asiatique<br>Toutes sévérités confondues | Faible nombre de patient, patients plutôt jeunes pour certains des experts. |

Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 23. Proportion d'arthroplastie considérée dans le modèle**

|                   | Proportion d'arthroplastie du genou et de la hanche | Proportion d'arthroplastie du coude | Proportion d'arthroplastie de la cheville | Total |
|-------------------|-----------------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------|-------|
| <b>HEMGENIX</b>   | 3,25%                                               | 0,54%                               | 1,63%                                     | 5,42% |
| <b>Bras mixte</b> | 3,25%                                               | 0,54%                               | 1,63%                                     | 5,42% |

Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## 4.3. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

### 4.3.1.1. Sources de données

**Tableau 24. Score d'utilité EQ-5D-5L collectés dans HOPE-B**

|                                    | Patients ayant répondu aux questionnaires (FAS) | LS means (SE)               |
|------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------|
| <b>Pré-Lead <i>Baseline</i></b>    | 52                                              | Non intégrée dans l'analyse |
| <b>Pré-Lead 4 mois</b>             | 45                                              | 0,9021 (0,01653)            |
| <b>Pré-Lead 6 mois</b>             | 44                                              | 0,8779 (0,02932)            |
| <b>Post-administration 6 mois</b>  | 49                                              | 0,9107 (0,01712)            |
| <b>Post-administration 12 mois</b> | 48                                              | 0,9232 (0,01460)            |
| <b>Post-administration 24 mois</b> | 49                                              | 0,9327 (0,00889)            |

Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 25. Score d'utilité EQ-5D-5L collectés dans HOPE-B selon le bras de traitement**

|                   | Observations                     | Score d'utilité (SE) | P value* |
|-------------------|----------------------------------|----------------------|----------|
| <b>Bras mixte</b> | 87 questionnaires<br>49 patients | 0,8900 (0,02012)     | /        |

|                                                                              |                                   |                  |        |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|------------------|--------|
| (Données de la phase pré-Lead 4 et 6 mois) – HOPE-B                          |                                   |                  |        |
| HEMGENIX (Données de la phase post-administration 6, 12 et 24 mois) – HOPE-B | 146 questionnaires<br>53 patients | 0,9222 (0,01211) | 0,0185 |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

#### 4.3.1.2. Méthode d'estimation

Tableau 26. Score d'utilité en fonction du score de Pettersson (analyse de sensibilité)

| Age        | Score de Pettersson à 0 | Score de Pettersson 1 à 27 |
|------------|-------------------------|----------------------------|
| 0-30 ans   | 0,94                    | 0,82                       |
| 31-40 ans  | 0,84                    | 0,74                       |
| 41-50 ans  | 0,86                    | 0,69                       |
| 51-60 ans  | 0,83                    | 0,63                       |
| 61-100 ans | 0,73                    | 0,54                       |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 27. Données d'utilité issues de la publication Burke et al.

|                          | Burke et al.(49) |
|--------------------------|------------------|
| 0 articulation cible     | 0,81             |
| 1 articulation cible     | 0,65             |
| ≥ 2 articulations cibles | 0,58             |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 28. Utilités issus de la publication Carroll et al.

|          | Carroll et al.(8) |                 | Désutilité |
|----------|-------------------|-----------------|------------|
|          | Arthroplastie     | Ø arthroplastie | /          |
| EQ-5D-3L | 0,54              | 0,79            | 0,25       |
| EQ-5D-5L | 0,62              | 0,84            | 0,22       |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 29. Score d'utilité recalculé dans le modèle de l'ICER(28) pour l'arthroplastie

| Age       | Utilité score de Pettersson PS 1 à 27 | Arthroplastie* | Variation d'utilité recalculée | Source                                           |
|-----------|---------------------------------------|----------------|--------------------------------|--------------------------------------------------|
| 0-30 ans  | 0,82                                  | 0,72           | -0,1                           | O'Hara et al. 2018(7) ; Laupacis et al. 1993(53) |
| 31-40 ans | 0,74                                  | 0,65           | -0,09                          | O'Hara et al. 2018(7) ; Laupacis et al. 1993(53) |
| 41-50 ans | 0,69                                  | 0,61           | -0,08                          | O'Hara et al. 2018(7) ; Laupacis et al. 1993(53) |

|                   |      |      |       |                                                  |
|-------------------|------|------|-------|--------------------------------------------------|
| <b>51-60 ans</b>  | 0,63 | 0,56 | -0,07 | O'Hara et al. 2018(7) ; Laupacis et al. 1993(53) |
| <b>61-100 ans</b> | 0,54 | 0,48 | -0,06 | O'Hara et al. 2018(7) ; Laupacis et al. 1993(53) |

\*L'utilité estimée pour l'arthroplastie sur 6 mois est basée sur un calcul considérant : **un mois avec une utilité à 0,32** et 5 mois avec l'utilité associée au score de Pettersson en fonction de l'âge.

Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 30. Els sévères observés sur la période post-administration et lié au traitement par HEMGENIX**

| Evènements indésirables      | HEMGENIX<br>N=54 | Source |
|------------------------------|------------------|--------|
| <b>Augmentation des ALAT</b> | 1 (1,9%)         | HOPE-B |
| <b>Augmentation des ASAT</b> | 1 (1,9%)         | HOPE-B |

Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 31. Avis économique publiés depuis 2022 appliquant une désutilité pour l'augmentation d'ALAT ou ASAT**

| Avis économique     | Evènements indésirables | Désutilité | Justification/Source                              |
|---------------------|-------------------------|------------|---------------------------------------------------|
| <b>JAKAVI(55)</b>   | Augmentation des ALAT   | 0          | Hypothèse (Wehler et la. 2018)                    |
|                     | Augmentation des ASAT   | 0          | Hypothèse : identique que l'augmentation des ALAT |
| <b>OPDIVO(56)</b>   | Augmentation des ALAT   | 0,081      | Similaire à l'anémie (NICE, [ID1182])             |
|                     | Augmentation des ASAT   | 0,081      |                                                   |
| <b>KEYTRUDA(57)</b> | Augmentation des ALAT   | 0,088      | Egal à la moyenne des désutilités                 |
|                     | Augmentation des ASAT   | 0,088      |                                                   |
| <b>ONUREG(58)</b>   | Augmentation des ALAT   | 0,084      | Hypothèse de moyenne                              |
| <b>OPDIVO(59)</b>   | Augmentation des ALAT   | 0          | /                                                 |
|                     | Augmentation des ASAT   | 0          |                                                   |

Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 32. Score d'utilité en fonction du bras de traitement en analyse principale**

|                   | Score d'utilité (SE) |
|-------------------|----------------------|
| <b>Bras mixte</b> | 0,8900 (0,02012)     |
| <b>HEMGENIX</b>   | 0,9222 (0,01211)     |

Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 33. Désutilité associée aux saignements**

|                           | Désutilité | Durée du saignement | Désutilité considérée dans le modèle | Source                                                  |
|---------------------------|------------|---------------------|--------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Analyse principale</b> | 0,17       | 12,2 jours          | 0,00553                              | Désutilité : Hoxer et al.(52)<br>Durée : avis d'experts |

|                                       |      |            |         |                                                                                         |
|---------------------------------------|------|------------|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Analyse de sensibilité</b>         | 0,24 | 12,2 jours | 0,00796 | Désutilité : Neufeld et al.(50) et Mazza et al.(51)<br>Durée : avis d'experts           |
| <b>Analyse de sensibilité</b>         | 0,17 | 7 jours    | 0,00317 | Désutilité : Hoxer et al.(52)<br>Durée : borne basse de la durée selon l'avis d'experts |
| <b>Analyse de sensibilité extrême</b> | 0    | /          | 0       | Non prise en compte d'une désutilité associée aux saignements                           |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 34. Désutilité liée à l'arthroplastie**

|                               | Désutilité | Source                                 |
|-------------------------------|------------|----------------------------------------|
| <b>Analyse principale</b>     | 0,2        | Hoxer et al.(52)                       |
| <b>Analyse de sensibilité</b> | 0,08       | O'Hara et al.(7) / Laupacis et al.(53) |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 35. Désutilité associée aux EI retenue dans le modèle**

|                               | Evènements indésirables                | Désutilité | Durée      | Source                                                                                                  |
|-------------------------------|----------------------------------------|------------|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Analyse principale</b>     | Augmentation ALAT<br>Augmentation ASAT | -0,088     | 79,8 jours | Avis économique KEYTRUDA(57)<br>Durée : Durée maximale pour une résolution complète de l'EI dans HOPE-B |
| <b>Analyse de sensibilité</b> | Augmentation ALAT<br>Augmentation ASAT | 0          |            | Avis économique JAKAVI(55)                                                                              |
| <b>Analyse de sensibilité</b> | Augmentation ALAT<br>Augmentation ASAT | -0,088     | 4,45 jours | Avis économique KEYTRUDA(57)<br>Durée : moyenne d'hospitalisation pour ce type d'EI                     |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 36. Synthèse des données d'utilité considérées en analyse principale

| État ou événement      | Valeur d'utilité d'état de santé (ou variation d'utilité associé aux événements) | IC95% SE | Référence                             |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------|---------------------------------------|
| Utilité HEMGENIX       | 0,9222                                                                           | 0,01211  | HOPE-B                                |
| Utilité bras mixte     | 0,8900                                                                           | 0,02012  | HOPE-B                                |
| Saignement             | - 0,17 <sup>1</sup>                                                              | /        | Hoxer et al.(52) ; HOPE-B ; Experts   |
| Arthroplastie          | -0,2000                                                                          | /        | Hoxer et al.(52)                      |
| EI – Augmentation ALAT | -0,088                                                                           | /        | Avis économique KEYTRUDA(57) ; HOPE-B |
| EI – Augmentation ASAT | -0,088                                                                           | /        | 0                                     |

<sup>1</sup> Dans le modèle, la désutilité implémentée considère la durée de saignement. La valeur implémentée est ainsi de 0,00553.

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## 4.4. Mesure et valorisation des coûts

### 4.4.1.1. Mesure, valorisation et calcul des coûts

#### Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 37. Indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé

| Année | IPC biens et services de santé |
|-------|--------------------------------|
| 2022  | 102,11                         |
| 2021  | 102,20                         |
| 2020  | 102,74                         |
| 2019  | 102,38                         |
| 2018  | 102,44                         |
| 2017  | 101,49                         |
| 2016  | 100,23                         |
| 2015  | 100,00                         |

Source : Institut national de la statistique et des études économiques INSEE Base 2015 – 01/02/2023

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 38. Valorisation du coût d'une consultation chez l'hématologue

|             | Actes totaux (2020) | Honoraires sans dépassement (2020) | Dépassement  | Honoraires + dépassement (2020) | Coût €2020 | Coût actualisé €2023 |
|-------------|---------------------|------------------------------------|--------------|---------------------------------|------------|----------------------|
| Hématologue | 158 640             | 6 735 253,74 €                     | 716 330,90 € | 7 451 584,64 €                  | 46,97 €    | 46,68 €              |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 39. Valorisation du coût d'une consultation chez l'hépatologue

|             | Actes totaux (2020) | Honoraires sans dépassement (2020) | Dépassement     | Honoraires + dépassement (2020) | Coût €2020 | Coût actualisé €2023 |
|-------------|---------------------|------------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------|----------------------|
| Hépatologue | 4 367 140           | 331 197 729,33 €                   | 50 306 775,40 € | 381 504 504,73 €                | 87,36 €    | <b>86,90 €</b>       |

Source : Rapport technique de l'efficiance du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 40. Valorisation des actes biologiques réalisés en amont de l'administration d'HEMGENIX

| Acte de biologie                                                    | Désignation                                                  | Code NABM ou RIHN | Cotation | Tarif (en €) |
|---------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-------------------|----------|--------------|
| <b>Bilan initial biologique au moment de la première évaluation</b> |                                                              |                   |          |              |
| Inhibiteurs du facteur IX                                           | INHIBITEUR ANTI-FACTEUR VIII OU ANTI-FACTEUR IX (RECHERCHE)  | 1018              | 100B     | 27,00 €      |
| NFS, plaquette                                                      | HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES (NFS, NFP)                   | 1104              | 22B      | 5,94 €       |
| ASAT, ALAT                                                          | TRANSAMINASES (ALAT ET ASAT, TGP ET TGO)(SANG)               | 0522              | 9B       | 2,43 €       |
| Phosphatase alcaline                                                | PHOSPHATASES ALCALINES (PH. ALC.) (SANG)                     | 0514              | 5B       | 1,35 €       |
| Bilirubine totale                                                   | SANG : BILIRUBINE (BIL)                                      | 1601              | 6B       | 1,62 €       |
| Gamma GT                                                            | GAMMA GLUTAMYL TRANSFERASE (GAMMAT GT, GGT) (SANG)           | 0519              | 5B       | 1,35 €       |
| Albumine                                                            | ALBUMINE (DOSAGE) (SANG)                                     | 1806              | 6B       | 1,62 €       |
| Créatinine et urée                                                  | SANG : UREE ET CREATININE                                    | 0593              | 7B       | 1,89 €       |
| Ionogramme                                                          | SANG : IONOGRAMME COMPLET (NA + K + CL + CO2 + PROTIDES)     | 1610              | 20B      | 5,40 €       |
| CRP                                                                 | CRP (PROTEINE C REACTIVE) (DOSAGE) (SANG)                    | 1804              | 8B       | 2,16 €       |
| Sérologie VIH                                                       | GENOME (ARN) VIH - 1 : CHARGE VIRALE                         | 4122              | 175B     | 47,25 €      |
| Sérologie VHB                                                       | HEPATITE B (VHB): DEPISTAGE ET/OU DIAGNOSTIC                 | 4500              | 145B     | 39,15 €      |
| Sérologie VHC                                                       | VHC : HEPATITE C (VHC) : DETECTION QUANTITATIVE GENOME (ARN) | 4129              | 200B     | 54,00 €      |
| Titre d'anticorps neutralisants anti-AAV5                           | Pris en charge par le laboratoire CSL Behring                |                   |          | 0 €          |

|                                                                                      |                                                                 |          |         |         |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|----------|---------|---------|
| Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin (FSES)                  |                                                                 | 9105     | 5B      | 1,35 €  |
| Forfait de prise en charge pré-analytique du patient (FPP)                           |                                                                 | 9005     | 17B     | 4,59 €  |
| Prélèvement par ponction veineuse directe (Guide infirmiers libé-<br>raux : AMI 1,5) |                                                                 | -        | AMI 1,5 | 4,725 € |
| <u>Total</u>                                                                         |                                                                 | 201,83 € |         |         |
| Bilan veille de l'administration                                                     |                                                                 |          |         |         |
| Activité du FIX                                                                      | FACTEUR IX (ANTIHEMOPHILIQUE B) :<br>DOSAGE ACTIVITE COAGULANTE | 0179     | 50B     | 13,50 € |
| ASAT, ALAT                                                                           | TRANSAMINASES (ALAT ET ASAT, TGP ET<br>TGO)(SANG)               | 0522     | 9B      | 2,43 €  |
| NFS, plaquettes                                                                      | HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES<br>(NFS , NFP)                  | 1104     | 22B     | 5,94 €  |
| CRP                                                                                  | CRP (PROTEINE C REACTIVE) (DOSAGE)<br>(SANG)                    | 1804     | 8B      | 2,16 €  |
| Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin (FSES)                  |                                                                 | 9105     | 5B      | 1,35 €  |
| Forfait de prise en charge pré-analytique du patient (FPP)                           |                                                                 | 9005     | 17B     | 4,59 €  |
| Prélèvement par ponction veineuse directe (Guide infirmiers libé-<br>raux : AMI 1,5) |                                                                 | -        | AMI 1,5 | 4,725 € |
| <u>Total</u>                                                                         |                                                                 | 34,70 €  |         |         |
| <u>Total bilan biologique initiale + bilan veille de l'administration</u>            |                                                                 | 236,53 € |         |         |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 41. Valorisation des actes techniques réalisés en amont de l'administration d'HEMGENIX**

| Acte                    | Code acte | Libellé                                                                     | Tarif (en €) |
|-------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Echographie hépatique   | HLQM001   | Échographie transcutanée du foie et des conduits biliaires                  | 52,45 €      |
| Elastographie hépatique | HLQM002   | Mesure de l'élasticité du foie par élastographie impulsionnelle ultrasonore | 31,29 €      |

Source : Rapport technique de l'efficiencia du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 42. Tarif moyen d'une chambre d'hôtel considéré dans le modèle

|                                                                        | Données     | Sources                       |
|------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------------------------|
| Tarif moyen d'une chambre à Paris                                      | 214€        | Trivago Hotel Price Index(67) |
| Proportion de patients logeant à l'hôtel la veille de l'administration | 50%         | Hypothèse                     |
| Coût considéré dans le modèle                                          | <u>107€</u> | Calcul                        |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 43. Coût total générés en amont de l'administration

| Ressources                                                                       | Coût                   |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| Hématologue – 1 <sup>ère</sup> visite informative                                | 46,68 €                |
| Hépatologue – 1 <sup>ère</sup> visite informative                                | 86,90 €                |
| Hématologue – Pré-visite dans le centre administrateur (hématologue + transport) | 46,68 + 712 = 758,68 € |
| Examens biologiques                                                              | 236,53 €               |
| Actes techniques                                                                 | 83,74 €                |
| Nuit à l'hôtel                                                                   | 107 €                  |
| Coût total générés en amont de l'administration                                  | <u>1 319,53 €</u>      |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 44. Coûts considérés dans le modèle pour les patients réalisant les tests en amont de l'administration mais finalement non traités

| Ressources                                                                       | Coût                         | Proportion de patients concernés |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|
| Hématologue                                                                      | 46,68 €                      | 28%                              |
| Hépatologue                                                                      | 86,90 €                      |                                  |
| Hématologue – Pré-visite dans le centre administrateur (hématologue + transport) | 758,68 €                     |                                  |
| Examens biologiques                                                              | 201,83 €                     |                                  |
| Actes techniques                                                                 | 83,74 €                      |                                  |
| Coût total générés en amont de l'administration                                  | <u>1 177,83€ par patient</u> | <u>329,79€ au total</u>          |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 45. Coût d'administration correspondant au GHM 28Z17Z

| GHM 28Z17Z « Chimiothérapie pour affection non tumorales, en séances ». |                                                          |            |
|-------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|------------|
| PUBLIC                                                                  | Nombre de séjours                                        | 746 301    |
|                                                                         | Coût complet GHM hors structure                          | 1 769,36 € |
|                                                                         | Coût complet sans les spécialités pharmaceutiques en sus | 698,91 €   |
|                                                                         | Nombre de séjours                                        | 124 725    |

|                                                      |                                                          |                          |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>PRIVE</b>                                         | Coût complet GHM hors structure                          | 958,72 €                 |
|                                                      | Coût complet sans les spécialités pharmaceutiques en sus | 259,80 €                 |
| <b>Coût total GHM actualisé (€2023) pondéré</b>      |                                                          | 533,89 €                 |
| <b>Coût de transport dans le centre de référence</b> |                                                          | 712,00 €                 |
| <b>Coût total + transport (€2023)</b>                |                                                          | <b><u>1 245,89 €</u></b> |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 46. Coût total administration + examens réalisés en amont considéré dans le modèle**

| Ressources                                                | Coût                     |
|-----------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>Coûts des examens en amont de l'administration</b>     | 1 319,53 €               |
| <b>Coûts relatifs aux patients finalement non traités</b> | 329,79€ €                |
| <b>Coût d'administration</b>                              | 1 245,89 €               |
| <b>Coût total considéré dans le modèle</b>                | <b><u>2 895,21 €</u></b> |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 47. Valorisation des actes techniques réalisés après l'administration d'HEMGENIX**

| Acte                    | Code acte | Libellé                                                                     | Tarif (en €) |
|-------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Echographie hépatique   | HLQM001   | Échographie transcutanée du foie et des conduits biliaires                  | 52,45 €      |
| Elastographie hépatique | HLQM002   | Mesure de l'élasticité du foie par élastographie impulsionnelle ultrasonore | 31,29 €      |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 48. Coût suivi post-administration HEMGENIX**

| Ressources                                   | Coût unitaire          | Fréquence (année 1) | Coût total (année 1) |
|----------------------------------------------|------------------------|---------------------|----------------------|
| <b>Test biologique ASAT, ALAT, CPK + FIX</b> | 28,22 €                | 11                  | 310,42 €             |
| <b>Test biologique complet</b>               | 32,55 €                | 4                   | 130,20 €             |
| <b>Hématologue</b>                           | 46,68 €                | 4                   | 186,72 €             |
| <b>Actes techniques</b>                      | <u>83,74 €</u>         | <u>1</u>            | <u>83,74 €</u>       |
| <b>Psychologue</b>                           | <u>30 €</u>            | <u>4</u>            | <u>120 €</u>         |
| <b>Total</b>                                 | <b><u>831,08 €</u></b> |                     |                      |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 49. Traitements du bras comparateur – Bras mixte de traitements prophylactiques**

| Traitement            | N=54 (pop FAS) | Proportion | Proportions considérées dans le modèle |
|-----------------------|----------------|------------|----------------------------------------|
| <b>Alprolix (EHL)</b> | 21             | 39%        | 41%                                    |
| <b>Idelvion (EHL)</b> | 8              | 15%        | 17%                                    |

|               |    |     |     |
|---------------|----|-----|-----|
| Other EHL     | 2  | 4%  | 0%  |
| Benefix (SHL) | 19 | 35% | 42% |
| Other SHL     | 4  | 7%  | 0%  |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 50. Posologies disponibles dans les RCP des traitements du bras comparateur

|           | Dose          | Fréquence                        | Commentaires                   |
|-----------|---------------|----------------------------------|--------------------------------|
| Alprolix® | 50 UI/kg      | 1 fois par semaine               | Posologie initiale recommandée |
|           | 100 UI/kg     | 1 fois tous les 10 jours         | Posologie initiale recommandée |
|           |               | 1 fois tous les 14 jours ou plus | Chez certains patient          |
| Benefix®  | 40 UI/kg      | Deux à trois fois par semaine    | Posologie recommandée          |
| Idelvion® | 35 à 50 UI/kg | Une fois par semaine             | Posologie initiale recommandée |
|           | 75 UI/kg      | 1 fois tous les 10 à 14 jours    | Patients bien contrôlés        |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 51. Posologies indiquées par les experts des traitements du bras comparateur

|           | Dose      | Fréquence                | Commentaires                   |
|-----------|-----------|--------------------------|--------------------------------|
| Alprolix® | 100 UI/kg | 1 fois tous les 14 jours | /                              |
| Benefix®  | /         | /                        | Plus utilisé                   |
| Idelvion® | 90 UI/kg  | 1 fois tous les 14 jours | 80-100 UI/kg tous les 14 jours |

Tableau 52. Coût des traitements prophylactiques

|                                                                                                                                      | Posologie (UI/kg)              | Poids des patients de la cohorte Orphée | Nombre d'administration par cycle (1 an) | Dose par cycle (UI) | Conditionnement UI | Coût par unité + honoraire de dispensation | Coût total par cycle |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------|---------------------|--------------------|--------------------------------------------|----------------------|
| ALPROLIX                                                                                                                             | 50 UI/kg une fois par semaine  | 79,2 kg                                 | 52                                       | 205 920             | 1 000              | 882,14 + 22 = 904,14 €                     | 186 180,51 €         |
| BENEFIX                                                                                                                              | 40 UI/kg deux fois par semaine | 79,2 kg                                 | 104                                      | 329 472             | 1 000              | 661,61 + 22 = 683,61 €                     | 225 230,35 €         |
| IDELVION                                                                                                                             | 35 UI/kg une fois par semaine  | 79,2 kg                                 | 52                                       | 144 144             | 1 000              | 1 745,91 + 22 = 1 767,91                   | 254 833,62 €         |
| Bras mixte en considérant la répartition des traitements d'HOPE-B (avec répartition des « autres » sur les 3 traitements référencés) |                                |                                         |                                          |                     |                    |                                            | 214 252,47 €         |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 53. Valorisation de l'administration des traitements prophylactiques par l'IDE à domicile

|                                                    |                       |
|----------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>Injection intraveineuse directe en série</b>    | <b>AMI 1,5</b>        |
| <b>Actes techniques (AMI)</b>                      | 3,15 €                |
| <b>Cotation</b>                                    | 1,5                   |
| <b>Actes techniques * Cotation = AMI * 1,5</b>     | 4,725 €               |
| <b>Indemnité Forfaitaire de Déplacements (IFD)</b> | 2,50 €                |
| <b>Total</b>                                       | <b>7,225 €/séance</b> |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 54. Coût de l'administration des traitements prophylactique considéré dans le modèle

|                                                                                        | <b>Proportion de patient</b> | <b>Coût</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|-------------|
| <b>Auto-administration</b>                                                             | 85 %                         | 0 €         |
| <b>Administration par une IDE</b>                                                      | 15 %                         | 7,23 €      |
| <b>Coût total pondéré considéré dans le modèle par administration</b>                  | 1,08 €                       |             |
| <b>Fréquence d'administration par cycle pondérée par la répartition du bras HOPE-B</b> | 73,84*                       |             |
| <b>Coût total par cycle</b>                                                            | 79,75 €                      |             |

\* Fréquence d'administration d'Alprolix® (52/an), d'Idelvion® (52/an) et Benefix® (104/an) (cf. Tableau 52) pondérée à la répartition recalculée de ces trois traitements dans HOPE-B (Alprolix® 41%, Idelvion® 17% et Benefix® 42%) (cf. Tableau 49).

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

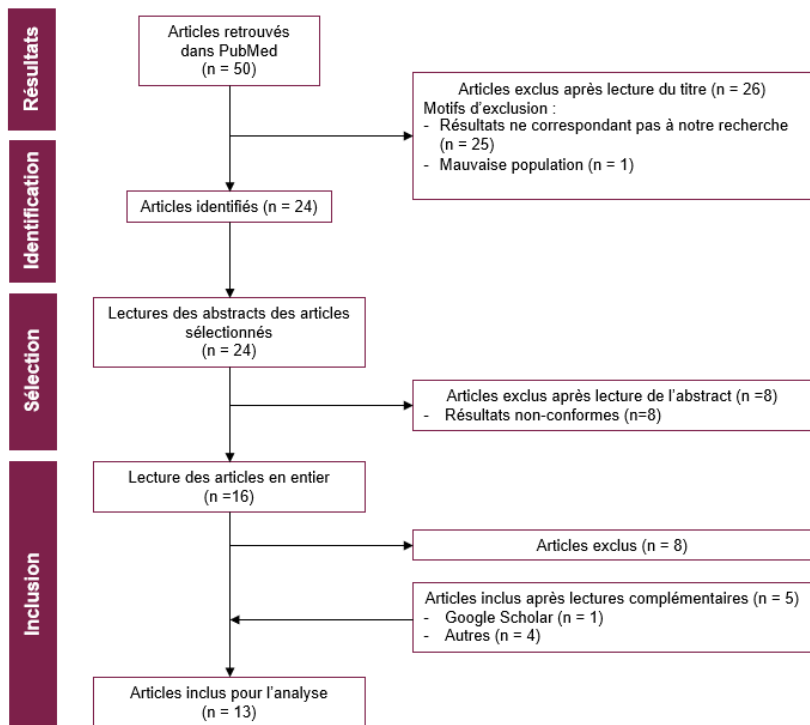
## Coût de suivi de la pathologie

Tableau 55. Critères d'inclusion de la SLR

| <b>PICOS</b>            | <b>Critères d'inclusion</b>                                                                                                                |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population</b>       | Patients atteints d'hémophilie A ou B, au stade mineur, modéré ou sévère.<br>Pays : France, Italie, Espagne, Allemagne, Royaume-Uni        |
| <b>Intervention</b>     | Toutes interventions                                                                                                                       |
| <b>Comparateur</b>      | Toutes interventions                                                                                                                       |
| <b>Résultats</b>        | Parcours de soins, ressources consommées, coûts engagés lors du parcours de soins.                                                         |
| <b>Type de l'étude</b>  | Etudes de coûts ou de consommation de ressources, études coût-efficacité, études de vie réelle, bases de données, études coût-minimisation |
| <b>Horizon temporel</b> | 10 ans                                                                                                                                     |
| <b>Langage</b>          | Anglais et français                                                                                                                        |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Figure 4. Flowchart de la sélection des manuscrits



Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 56. Fréquence de consultation du médecin généraliste

|                     | Villarubia et al.(70) | O'Hara et al.(71) | Schramm et al.(72) | Experts                                                        |
|---------------------|-----------------------|-------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------|
| Médecin généraliste | 10%<br>1x/mois        | 1,35 et 1,91/an   | 1,4/an             | 0<br><br>Non spécifique à la prise en charge de l'hémophilie B |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 57. Fréquence de consultation du gastro-entérologue

|                    | Villarubia et al.(70) | Experts |
|--------------------|-----------------------|---------|
| Gastro-entérologue | 30%<br>2x/an          | 1/an    |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 58. Fréquence de consultation chez l'hématologue

|             | Villarubia et al.(70)   | O'Hara et al.(71)                                                                     | Experts |
|-------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|---------|
| Hématologue | 90%<br>1x/mois → 12x/an | 4,71 – 5,48 visites programmées /12 mois + 1,15-1,84 visites non programmées /12 mois | 2/an    |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 59. Fréquence de consultation en MPR

|  | Villarubia et al.(70) | Experts |
|--|-----------------------|---------|
|--|-----------------------|---------|

|                                             |              |        |
|---------------------------------------------|--------------|--------|
| <b>Médecine physique et de réadaptation</b> | 70%<br>2x/an | 0,5/an |
|---------------------------------------------|--------------|--------|

Source : Rapport technique de l'efficiency du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 60. Fréquence de consultation chez un masseur-kinésithérapeute**

|                                 | <b>Villarubia et al.(70)</b> | <b>O'Hara et al.(71)</b> | <b>Experts</b> |
|---------------------------------|------------------------------|--------------------------|----------------|
| <b>Masseur-kinésithérapeute</b> | 90%<br>1x/mois → 12x/an      | 0,89 – 3,14/12 mois      | 12/an          |

Source : Rapport technique de l'efficiency du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 61. Fréquence de consultation d'un IDE**

|                                 | <b>Villarubia et al.(70)</b> | <b>O'Hara et al.(71)</b>                                                                         | <b>Schramm et al.(72)</b>           | <b>Experts</b> |
|---------------------------------|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------|
| <b>Infirmier diplômé d'état</b> | 70%<br>1x/mois → 12x/an      | 3,95-5,75 par an pour les visites programmées 1,13-1,93/12 mois pour les visites non programmées | 28,8%<br>Plus d'un soin par semaine | 0              |

Source : Rapport technique de l'efficiency du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 62. Fréquence de consultation chez le psychologue**

|                    | <b>Experts</b> |
|--------------------|----------------|
| <b>Psychologue</b> | 2/an           |

Source : Rapport technique de l'efficiency du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 63. Fréquence de consultation chez l'infectiologue**

|                      | <b>Experts</b>                      |
|----------------------|-------------------------------------|
| <b>Infectiologue</b> | 1/an pour les + de 40 ans notamment |

Source : Rapport technique de l'efficiency du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 64. Fréquence de consultation chez le rhumatologue**

|                     | <b>Experts</b> |
|---------------------|----------------|
| <b>Rhumatologue</b> | 0,5/an         |

Source : Rapport technique de l'efficiency du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 65. Fréquence de consultation chez l'orthopédiste**

|                     | <b>Experts</b> |
|---------------------|----------------|
| <b>Orthopédiste</b> | 0,5/an         |

Source : Rapport technique de l'efficiency du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 66. Fréquence de consultation chez le podologue**

|                  | <b>Experts</b>                    |
|------------------|-----------------------------------|
| <b>Podologue</b> | 1/an (renouvellement de semelles) |

Source : Rapport technique de l'efficiency du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 67. Valorisation du coût d'une consultation chez l'hématologue**

|                    | Actes totaux (2020) | Honoraires sans dépassement (2020) | Dépassement  | Honoraires + dépassement (2020) | Coût €2020 | Coût actualisé €2023 |
|--------------------|---------------------|------------------------------------|--------------|---------------------------------|------------|----------------------|
| <b>Hématologue</b> | 158 640             | 6 735 253,74 €                     | 716 330,90 € | 7 451 584,64 €                  | 46,97 €    | <b>46,68 €</b>       |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 68. Valorisation du coût d'une consultation chez le gastro-entérologue**

|                           | Actes totaux (2020) | Honoraires sans dépassement (2020) | Dépassement     | Honoraires + dépassement (2020) | Coût €2020 | Coût actualisé €2023 |
|---------------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------|----------------------|
| <b>Gastro-entérologue</b> | 4 367 140           | 331 197 729,33 €                   | 50 306 775,40 € | 381 504 504,73 €                | 87,36 €    | <b>86,82 €</b>       |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 69. Valorisation d'une séance chez le masseur-kinésithérapeute**

|                                                                                                                     |                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| Rééducation d'un membre et de sa racine, quelles que soient la nature et la localisation de la pathologie traitée   | 7,5 AMS        |
| AMS (Actes de rééducation des affections orthopédiques et rhumatologiques effectué par le masseur-kinésithérapeute) | 2,15 €         |
| Coefficient de l'acte                                                                                               | 7,5            |
| Total                                                                                                               | <b>16,13 €</b> |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 70. Valorisation du coût d'une consultation chez le médecin MPR**

|                    | Actes totaux (2020) | Honoraires sans dépassement (2020) | Dépassement    | Honoraires + dépassement (2020) | Coût €2020 | Coût actualisé €2023 |
|--------------------|---------------------|------------------------------------|----------------|---------------------------------|------------|----------------------|
| <b>Médecin MPR</b> | 795 945             | 29 621 664,30 €                    | 5 259 385,32 € | 34 881 049,62 €                 | 43,82 €    | <b>43,55 €</b>       |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 71. Valorisation du coût d'une consultation chez le rhumatologue**

|                     | Actes totaux (2020) | Honoraires sans dépassement (2020) | Dépassement     | Honoraires + dépassement (2020) | Coût €2020 | Coût actualisé €2023 |
|---------------------|---------------------|------------------------------------|-----------------|---------------------------------|------------|----------------------|
| <b>Rhumatologue</b> | 4 432 090           | 158 387 364,86 €                   | 31 384 983,81 € | 189 772 348,67 €                | 42,82 €    | <b>42,56 €</b>       |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 72. Valorisation du coût d'une consultation chez l'orthopédiste**

|                     | Actes totaux (2020) | Honoraires sans dépassement (2020) | Dépassement | Honoraires + dépassement (2020) | Coût €2020 | Coût actualisé €2023 |
|---------------------|---------------------|------------------------------------|-------------|---------------------------------|------------|----------------------|
| <b>Orthopédiste</b> | 5 876 264           | 554 235 129                        | 276 846 217 | 831 081 346,35 €                | 141,43 €   | <b>140,56 €</b>      |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 73. Examens biologiques réalisés tout au long de la prise en charge du patient

|                                  | Villarubia et al. | O'Hara et al.     | Experts                                        |
|----------------------------------|-------------------|-------------------|------------------------------------------------|
| Test de coagulation              | X                 | X<br>1,82-3,11/an | X<br>2/an                                      |
| Hémogramme                       | X                 | /                 | X<br>2/an                                      |
| Biochimie                        | X                 | /                 | X<br>2/an<br>Bilan martiale et bilan hépatique |
| Test de charge virale (VHC, VIH) | X                 | /                 | /                                              |
| Test sérologique hépatite A/B    | X                 | /                 | /                                              |
| Numération des CD4               | X                 | /                 | /                                              |
| Analyse d'urine                  | /                 | X<br>1,07-1,85/an | /                                              |
| Dosage FIX                       | /                 | /                 | 2x/an                                          |
| Anti-FIX                         | /                 | /                 | 2x/an                                          |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 74. Actes techniques réalisés tout au long de la prise en charge du patient

|                   | Villarubia et al. | O'Hara et al.     | Experts                   |
|-------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| IRM               | X                 | X<br>0,61-1,24/an | /                         |
| Echographie       | X                 | X<br>0,41-1/an    | X<br>1/an → articulaire   |
| Radiographie      | X                 | X<br>0,36-1,05/an | X<br>0,5/an → articulaire |
| Scanner crânien   | X                 | /                 | /                         |
| Scanner abdominal | X                 | /                 | /                         |
| Tomodensitométrie | /                 | X<br>0,25-0,48/an | Non systématique          |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 75. Valorisation des actes biologiques

| Acte de biologie | Désignation | Code NABM ou RIHN | Cotation | Tarif (en €) |
|------------------|-------------|-------------------|----------|--------------|
|------------------|-------------|-------------------|----------|--------------|

|                                                                                                           |                                                              |      |         |                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|------|---------|----------------|
| <b>Hémogramme</b>                                                                                         | HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES (NFS, NFP)                   | 1104 | 22B     | 5,94 €         |
| <b>Test de coagulation</b>                                                                                | EXPLORATION DE BASE DE L'HEMOSTASE (TP + TCA + PLAQ.)        | 1128 | 42B     | 11,34 €        |
| <b>Bilan martiale (dosage du fer, de la transferrine et coefficient de saturation de la transferrine)</b> | SANG : COEFFICIENT DE SATURATION DE LA TRANSFERRINE (CS-TF)  | 2002 | 17 B    | 4,59 €         |
| <b>Bilan hépatique</b>                                                                                    | TRANSAMINASES (ALAT ET ASAT, TGP ET TGO)(SANG)               | 0522 | 9B      | 2,43 €         |
| <b>Inhibiteurs du facteur IX</b>                                                                          | INHIBITEUR ANTI-FACTEUR VIII OU ANTI-FACTEUR IX (RECHERCHE)  | 1018 | 100B    | 27,00 €        |
| <b>Activité du FIX</b>                                                                                    | FACTEUR IX (ANTIHEMOPHILIQUE B) : DOSAGE ACTIVITE COAGULANTE | 0179 | 50B     | 13,50 €        |
| <b>Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin (FSES)</b>                                |                                                              | 9105 | 5B      | 1,35 €         |
| <b>Forfait de prise en charge pré-analytique du patient (FPP)</b>                                         |                                                              | 9005 | 17B     | 4,59 €         |
| <b>Prélèvement par ponction veineuse directe (Guide infirmiers libéraux : AMI 1,5)</b>                    |                                                              | -    | AMI 1,5 | 4,725 €        |
| <b>Total</b>                                                                                              |                                                              |      |         | <b>75,47 €</b> |

Source : Rapport technique de l'efficiance du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 76. Valorisation des actes techniques**

| Acte                    | Code acte | Libellé                                                          | Tarif (en €)   | Fréquence |
|-------------------------|-----------|------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|
| Radiologie articulaire  | NZQK005   | Radiographie de 3 segments du membre inférieur ou plus           | 39,9 €         | 0,5/an    |
|                         | MZQK004   | Radiographie de 3 segments du membre supérieur ou plus           |                |           |
| Echographie articulaire | PBQM001   | Échographie unilatérale ou bilatérale de plusieurs articulations | 37,8 €         | 1/an      |
| <b>Total</b>            |           |                                                                  | <b>57,75 €</b> |           |

Source : Rapport technique de l'efficiance du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 77. Coût généré par les patients non-répondeur dans HOPE-B**

|                                                                     | Coût annuel des traitements prophylactiques | Proportion de patient non répondeurs | Coût total considéré dans le modèle |
|---------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Coût généré par les patients non-répondeurs du bras HEMGENIX</b> | 214 252,47 €<br>(cf. Tableau 52)            | 3,7%                                 | <b>7 927,34 €</b>                   |

Source : Rapport technique de l'efficiance du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## Coût associé aux complications de l'hémophilie B

Tableau 78. Coût des traitements correctifs pour la prise en charge des saignements

|                                                                                                                | Posologie (UI/kg) | Poids des patients HOPE-B | Répartition des traitements selon l'étude de marché française | Dose | Conditionnement UI | Coût par unité + honoraire de dispensation | Coût total par cycle |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|---------------------------------------------------------------|------|--------------------|--------------------------------------------|----------------------|
| <b>ALPROLIX</b>                                                                                                | 40 UI/ kg         | 79,2 kg                   | 55%                                                           | 3168 | 1 000              | 882,14 + 22 = 904,14 €                     | <b>2 864,32 €</b>    |
| <b>IDELVION</b>                                                                                                | 45 UI/kg          | 79,2 kg                   | 40%                                                           | 3564 | 1 000              | 1 745,91 + 22 = 1 767,91                   | <b>6 300,83 €</b>    |
| <b>Coût moyen des traitements correctifs pondéré (répartition recalculée : Alprolix® 58% et Idelvion® 42%)</b> |                   |                           |                                                               |      |                    |                                            | <b>4 307,65 €</b>    |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 79. Valorisation des actes d'échographie

| Acte                   | Code acte | Libellé                                                    | Tarif (en €)  | Fréquence      |
|------------------------|-----------|------------------------------------------------------------|---------------|----------------|
| Echographie digestive  | HLQM001   | Échographie transcutanée du foie et des conduits biliaires | 52,45 €       | 35%x5% = 1,75% |
| Echographie musculaire | PCQM001   | Échographie de muscle et/ou de tendo                       | 37,8 €        | 35%x5% = 1,75% |
| <b>Total</b>           |           |                                                            | <b>1,58 €</b> |                |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 80. Fréquence des hospitalisations pour saignement

|                                        | Burke et al.                           | Laurendeau et al. | O'Hara et al. | Experts                         |
|----------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|---------------|---------------------------------|
| <b>Hospitalisation pour saignement</b> | 0,67/an<br>Si traité par EHL : 0,55/an | 5% des patients   | 0,36-0,97/an  | 5 à 10% des saignements annuels |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 81. Valorisation des hospitalisations pour saignements

|                    | Code CIM 10 | Libellé                                       | Coût moyen actualisé (€2023) | Coût (€2023) + coût de transport |                                            | Répartition des saignements (avis d'experts) | Coût pondéré (€2023) |
|--------------------|-------------|-----------------------------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------|
| Hémarthrose        | M250        | Hémarthrose                                   | 3 098,60 €                   | 3 214,24 €                       |                                            | 65%                                          | 3 573,99 €           |
| Autres saignements | R233        | Ecchymoses spontanées                         | 1 349,47 €                   | 1 465,11 €                       | Moyenne des trois saignements : 4 242,08 € | 35%                                          |                      |
|                    | K922        | Hémorragie gastro-intestinale, sans précision | 1 175,04 €                   | 1 290,69 €                       |                                            |                                              |                      |

|  |      |                                                             |            |            |  |  |
|--|------|-------------------------------------------------------------|------------|------------|--|--|
|  | I629 | Hémorragie intracrânienne (non traumatique), sans précision | 9 854,79 € | 9 970,44 € |  |  |
|--|------|-------------------------------------------------------------|------------|------------|--|--|

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

#### Fréquence annuelle des arthroplasties

|                       | Lin et al. | O'Hara et al. | Experts                                                  |
|-----------------------|------------|---------------|----------------------------------------------------------|
| <b>Arthroplasties</b> | 0,79%      | 9%            | 1/15 ; 1/30 ; 1/16<br><b>5,42%</b> (moyenne des experts) |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 82. Coût d'une arthroplastie

|                        | GHM    | Libellé                                                                     | Coût moyen actualisé + transport - €2023 | Répartition des arthroplasties | Coût moyen pondérée de l'arthroplastie |
|------------------------|--------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|
| Arthroplastie genoux   | 08C021 | Interventions majeures multiples sur les genoux et/ou les hanches           | 14 195,82 €                              | 50%+10% = 60%                  | 9 914,44 €                             |
| Arthroplastie hanche   | 08C022 |                                                                             |                                          |                                |                                        |
|                        | 08C023 |                                                                             |                                          |                                |                                        |
|                        | 08C024 |                                                                             |                                          |                                |                                        |
| Arthroplastie coude    | 08C351 | Interventions sur le bras, coude et épaule                                  | 3 812,43 €                               | 30%                            |                                        |
|                        | 08C352 |                                                                             |                                          |                                |                                        |
|                        | 08C353 |                                                                             |                                          |                                |                                        |
|                        | 08C354 |                                                                             |                                          |                                |                                        |
| Arthroplastie cheville | 08C331 | Interventions sur la cheville et l'arrière-pied à l'exception des fractures | 2 532,23 €                               | 10%                            |                                        |
|                        | 08C332 |                                                                             |                                          |                                |                                        |
|                        | 08C333 |                                                                             |                                          |                                |                                        |
|                        | 08C334 |                                                                             |                                          |                                |                                        |

Le coût de l'arthroplastie considéré dans le modèle est de **9 914,44 €**.

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

#### Coût des soins de prise en charge des EI

Tableau 83. EI de grade sévère liés au traitement HEMGENIX

| EI sévère                | Fréquence    |
|--------------------------|--------------|
| <b>Augmentation ASAT</b> | 1,85% (1/54) |
| <b>Augmentation ALAT</b> | 1,85% (1/54) |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 84. Schéma thérapeutique recommandé par prednisolone en réponse à des augmentations du taux d'ALAT (RCP HEMGENIX)

| Calendrier | Dose orale de prednisolone (mg/jour) |
|------------|--------------------------------------|
|------------|--------------------------------------|

|                                                                   |                                              |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Semaine 1                                                         | 60                                           |
| Semaine 2                                                         | 40                                           |
| Semaine 3                                                         | 30                                           |
| Semaine 4                                                         | 30                                           |
| Dose d'entretien jusqu'au retour du taux d'ALAT au niveau basal   | 20                                           |
| Diminuer progressivement la dose une fois atteint le niveau basal | Diminuer la dose quotidienne de 5 mg/semaine |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 85. Valorisation des évènements indésirables (EI)

| Evènement indésirables | Code CIM 10 | Libellé                                                                  | Coût moyen (€2019) | Coût moyen actualisé (€2023) | Coût (€2023) + coût de transport |
|------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------------------|----------------------------------|
| ASAT                   | R740        | Augmentation des taux de transaminase et d'acide lactique déshydrogénase | 1 258,44 €         | 1 255,12 €                   | 1 370,77 €                       |
| ALAT                   |             |                                                                          |                    |                              |                                  |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 86. Prix des corticothérapies

|              | Conditionnement                               | Posologie par comprimé | PPTC d'une boîte |
|--------------|-----------------------------------------------|------------------------|------------------|
| Prednisone   | Comprimés sécables, boîte de 20               | 20 mg                  | 2,35 €           |
| Prednisolone | Comprimés effervescents sécables, boîte de 20 | 20 mg                  | 3,09 €           |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 87. Coût de la corticothérapie dans le cadre de la prise en charge de l'augmentation d'ASAT et d'ALAT

|                                              | PPTC           | Honoraires de dispensation |
|----------------------------------------------|----------------|----------------------------|
| 1 boîte de prednisolone 20 mg – 20 comprimés | 3,09 €         | 1,02 €                     |
| Coût d'une boîte de prednisolone             | 4,11 €         |                            |
| Nombre de boîtes nécessaires                 | 6 boîtes       |                            |
| Total                                        | <b>24,66 €</b> |                            |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

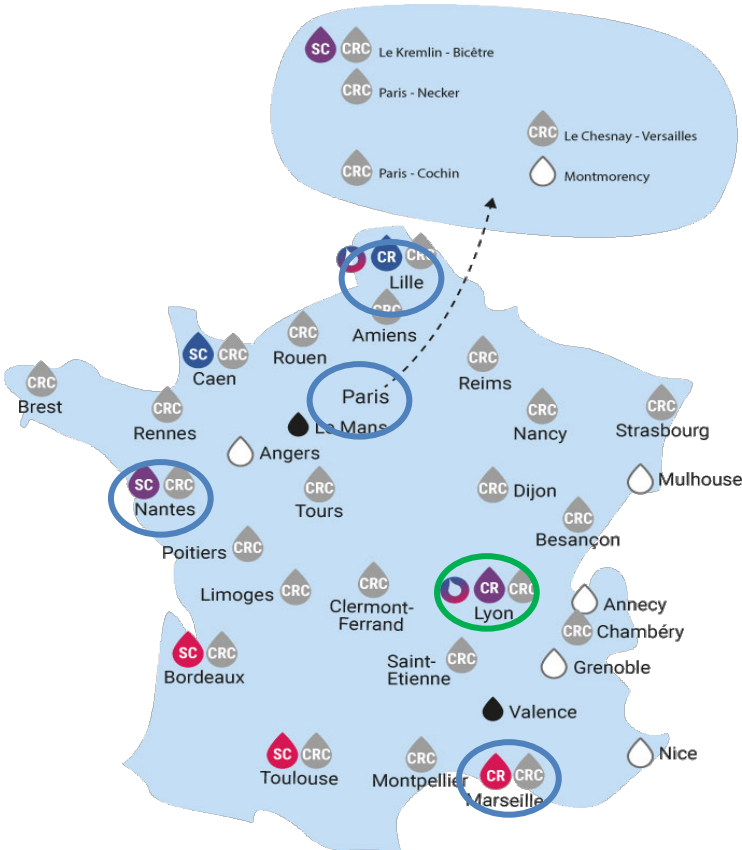
Tableau 88. Coût total des EI considéré dans le modèle

| EI              | Augmentation ALAT | Augmentation ASAT |
|-----------------|-------------------|-------------------|
| Hospitalisation | 1 370,77 €        |                   |
| Corticothérapie | 24,66 €           |                   |

Total 1 395,43 €

## Coût des transports

Figure 5. Sites administrateurs de la thérapie génique HEMGENIX en France



○ Centres administrateurs ○ Lyon – Centre de référence et administrateur

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 89. Coût de transport jusqu'au centre administrateur

| Tarif kilométrique des véhicules sanitaire léger(75) | Distance moyenne entre le logement et le centre administrateur | Coût moyen d'un trajet | Coût aller-retour |
|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------|
| 0,89 €                                               | 400                                                            | 356 €                  | 712 €             |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 90. Coût de transport

| N transports effectués en 2017 | Montants remboursés en 2017 | Coût moyen d'un trajet en €2017 | Coût actualisé en €2023 | Coût aller-retour €2023 |
|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|-------------------------|-------------------------|
| 87 000 000                     | 5 000 000 000 €             | 57,47 €                         | 57,82 €                 | 115,64 €                |

Remarque : Il est à noter qu'il ne s'agit pas d'un coût spécifique aux patients de l'indication

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 91. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle

| Ressource                                                 | Volume/fréquence                                                                        | Coût                                        |            | Sources                                |
|-----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------|----------------------------------------|
| Coûts associés à HEMGENIX                                 |                                                                                         |                                             |            |                                        |
| Parcours de soin en amont de l'administration d'HEMGENIX  | Visite, actes technique, examens biologiques                                            | 1 319,53 €                                  | 2 895,21 € | CSL Behring<br>Avis d'expert           |
| Coût des examens pour les patients finalement non traités | Visite, actes techniques, examens biologiques<br>28% des patients                       | 329,79€                                     |            | CSL Behring<br>Avis d'expert<br>HOPE-B |
| Administration d'HEMGENIX                                 | 1 administration unique dans un centre administrateur                                   | 1 245,89 €                                  |            | ScanSanté<br>CSL Behring               |
| Acquisition d'HEMGENIX                                    | 1 dose unique<br>1 prix unique                                                          | PPTTC : ████████ €                          |            | CSL Behring                            |
| Suivi post-administration                                 | Bilan biologique<br>Consultations chez l'hématologue<br>Actes techniques<br>Psychologue | Année 1 : 831,08 €<br>Année 2 à 5 : 35,28 € |            | RCP<br>BdM_IT                          |
| Coûts associés aux comparateurs                           |                                                                                         |                                             |            |                                        |
| Acquisition                                               | RCP pondéré à la répartition des traitements dans le bras mixte                         | 214 252,47 €                                |            | RCP<br>BdM_IT                          |
| Administration                                            | 85% des patients en auto-administration<br>15% des patients par une infirmière          | 1,08€/ administration<br>79,75 €/cycle      |            | Experts<br>NGAP                        |
| Coûts associés à la prise en charge – Suivi clinique      |                                                                                         |                                             |            |                                        |
| Coût des patients non-répondeurs à HEMGENIX dans HOPE-B   | Tenir compte des deux patients de la population FAS non répondeurs                      | 7 927,34 €                                  |            | Calcul                                 |
| Gastro-entérologue                                        | 1x/an                                                                                   | 86,82 €                                     |            | Expert<br>Ameli.fr                     |

|                                       |                                                                     |          |                              |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------|------------------------------|
| Hématologue                           | 2x/an                                                               | 46,68 €  | Expert<br>Ameli.fr           |
| Médecine physique et de ré-adaptation | 0,5x/an                                                             | 43,55 €  | Expert<br>Ameli.fr           |
| Masseur-kinésithérapeute              | 12x/an                                                              | 16,13 €  | Expert<br>NGAP               |
| Psychologue                           | 2x/an                                                               | 60 €     | Expert<br>Site internet Qare |
| Rhumatologue                          | 0,5x/an                                                             | 42,56 €  | Expert<br>NGAP               |
| Orthopédiste                          | 0,5x/an                                                             | 140,56 € | Expert<br>NGAP               |
| Podologue                             | 1x/an                                                               | 225 €    | Expert<br>Site internet Qare |
| Examens biologiques                   | 2x/an                                                               | 75,47 €  | Expert<br>NABM               |
| Actes techniques                      | Radiologie articulaire : 0,5x/an<br>Echographie articulaire : 1x/an | 57,75 €  | Expert<br>CCAM               |

#### Coûts associés aux saignement liés à l'hémophilie B

|                              |                                                    |                                                                                          |                                                                                                |
|------------------------------|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traitement correctif par FIX | Méthodologie identique au coût d'acquisition (RCP) | 4 307,65 €<br>Tous saignements : 100%                                                    | Pondération en fonction de la répartition<br>entre Idelvion® et Alprolix®<br>Experts<br>BdM_IT |
| Hématologue                  | Une consultation pour 5% des patients              | Coût unitaire : 46,68 €<br>Coût pour 5% des patients : 2,33 €<br>Tous saignements : 100% | Experts<br>PNDS<br>Ameli.fr                                                                    |

|                                                 |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |                                              |
|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|
| Echographies                                    | Digestive et musculaire                                                                                                                                                                 | Coût unitaire : 90,25 €<br>Coût pour 5% des patients : 4,51 €<br>Saignements non articulaires : 75% | Experts<br>PNDS<br>CCAM                      |
| <b>Coûts des hospitalisations</b>               |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |                                              |
| Hospitalisations liées aux saignements          | 7,5% des saignements                                                                                                                                                                    | 3 573,99 €                                                                                          | Experts<br>ATIH, ScanSanté                   |
| Arthroplasties                                  | 5,42% (PS21-28)                                                                                                                                                                         | 9 914,44 €                                                                                          | Experts<br>ATIH, ScanSanté                   |
| <b>Coût des EI</b>                              |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |                                              |
| Coût des EI : Augmentation ALAT et ASAT         | EI sévère<br>Coût de l'hospitalisation + corticothérapie                                                                                                                                | 1 395,43 €                                                                                          | HOPE-B<br>RCP<br>ATIH, ScanSanté             |
| <b>Autres coûts</b>                             |                                                                                                                                                                                         |                                                                                                     |                                              |
| Coût de transport dans le centre administrateur | Tarif kilométrique : 0,89 €/km<br>Distance moyenne entre logement et centre administrateur                                                                                              | 712 €                                                                                               | Publication de l'état<br>Hypothèse<br>Calcul |
| Coût de transport                               | Associé aux différentes ressources nécessitant une hospitalisation<br>Coût inclus dans les coûts relatifs à des hospitalisations (pour saignement, pour les EI et pour l'arthroplastie) | 115,64 € (Aller-retour)                                                                             | Cour des comptes 2019                        |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## 4.5. Validation

### Validation interne

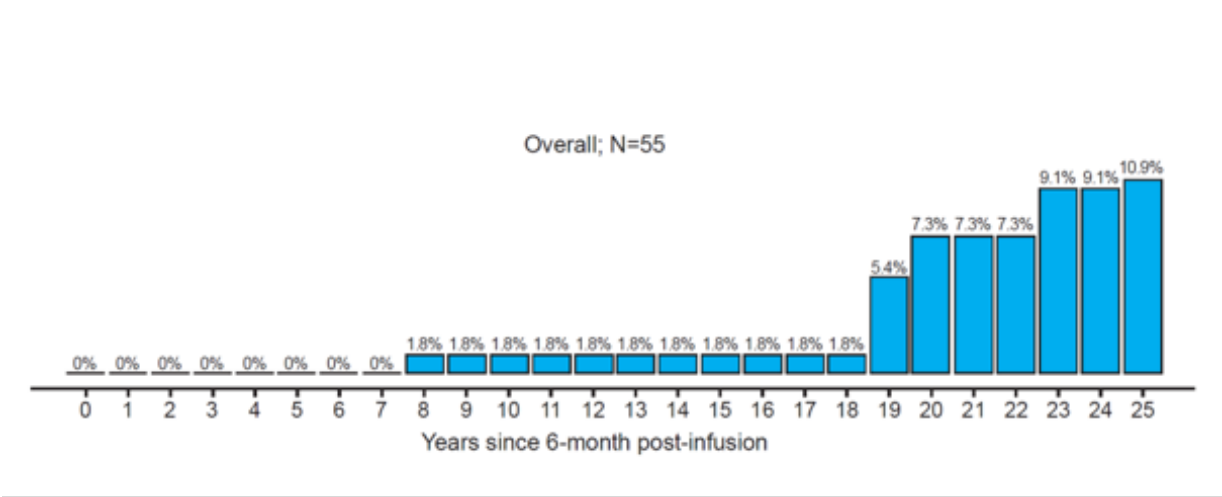
Tableau 92. Taux de facteur IX médian

|                                 | 6 mois  | 12 mois | 18 mois | 24 mois |
|---------------------------------|---------|---------|---------|---------|
| Shah et al. 55 patients         | 38,8%   | /       | /       | /       |
| Shah et al. – CEM 1000 patients | 37,1%   | 34,88 % | /       | 32,36%  |
| HOPE-B FAS                      | 37,30%* | 39,90%* | 33,55%* | 33,85%* |
| HOPE-B mFAS                     | 37,30%* | 39,90%* | 33,55%* | 33,85%* |

\*Les résultats de la population FAS et mFAS sont identiques, en effet, les taux de FIX dans la population FAS sont considérés lorsqu'il n'y a pas eu consommation de FIX exogènes, ainsi, le taux médian de FIX endogènes de la population FAS n'inclue pas les deux patients non répondeurs étant toujours en prophylaxie. En définitive, les taux de facteurs IX sont identiques entre la population FAS et mFAS.

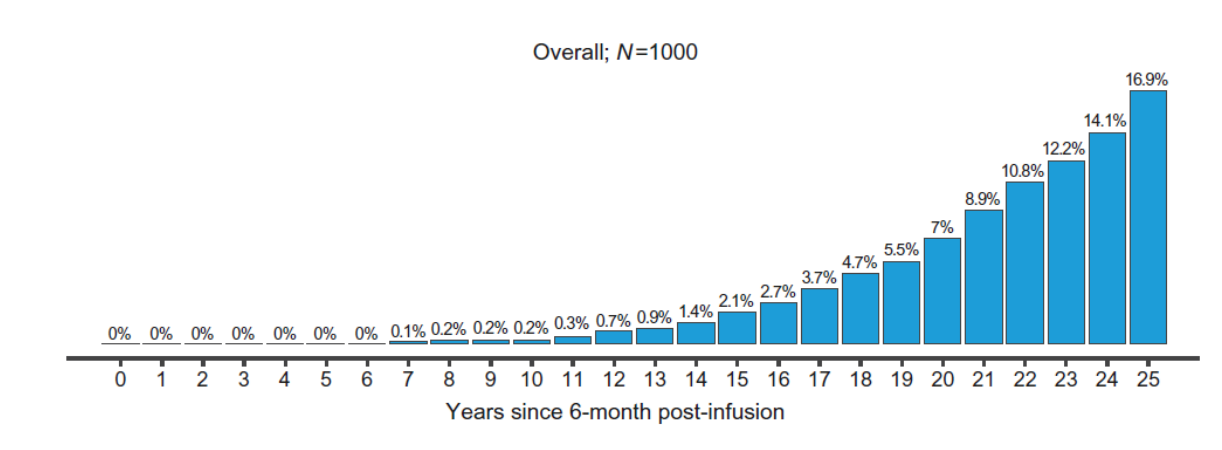
Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Figure 6. Proportion cumulée de participants avec des niveaux d'activité du facteur IX estimés (médians) <2% pour les participants observés extrapolés sur 25 ans : Modèle bayésien (N=55)



Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

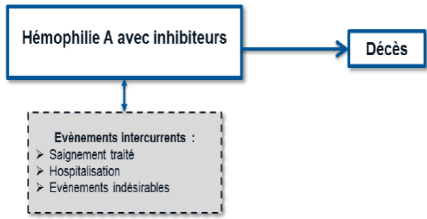
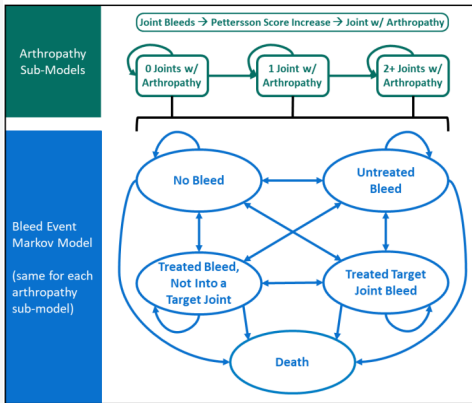
Figure 7. Proportion cumulée de participants avec des niveaux d'activité du facteur IX estimés (médians) <2% pour les participants observés extrapolés sur 25 ans : Modèle bayésien (N=1000)

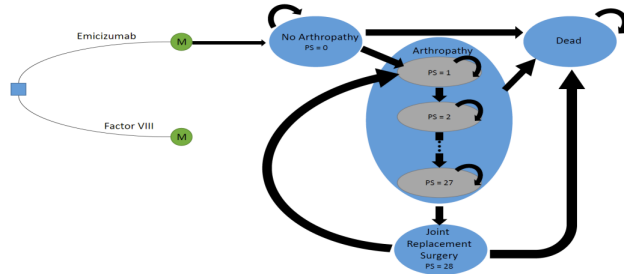
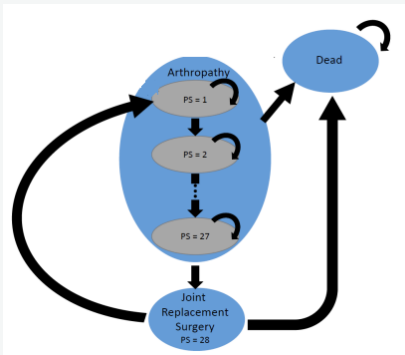
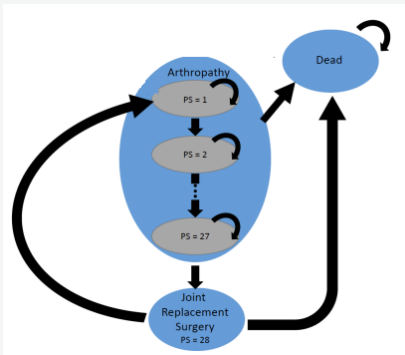


Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## Validation externe

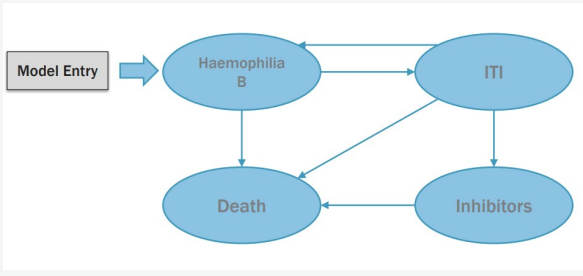
Tableau 93. Caractéristiques des modèles médico-économiques identifiés dans la littérature

| Publications                                                                         | Pa-tho-logie  | Objectif du modèle                                                                                                                                                                                                                                        | Analyse écono-mique                                                               | Structure du modèle                                                                                                                                                                                                                                                         | Score de Petters-son à Ba-seline                  | Arthro-plastie           | Evolution des saignements                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|
| <b>Hemlibra® (HAS, avis d'efficience 09/10/2018)</b>                                 | Hémo-philie A | L'objectif du modèle est de documenter l'efficience d'emicizumab dans la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients hémophiles A ayant développé des inhibiteurs anti-FVIII et pour lesquels une ITI n'est pas envisagée ou a été inefficace | ACU (analyse coût-utilité) + ACE (analyse coût-efficacité) par saignement traités | Modèle de Markov à deux états de santé. Modélisation des événements intercurrents (EI, hospitalisation, saignements traités)<br><br>                                                      | /                                                 | /                        | /                                                       |
| <b>Hemlibra® (ICER) 2018</b><br><b>Modèle similaire développé par Ten Ham (2022)</b> | Hémo-philie A | L'objectif du modèle est d'estimer le rapport coût-efficacité d'emicizumab comme traitement prophylactique pour les patients atteints d'hémophilie A avec inhibiteurs                                                                                     | ACU (analyse coût-utilité) + ACE (analyse coût-efficacité) par saignement traités | Modèle de Markov à 8 états de santé<br><br>La transition entre les sous-modèles est liée à la fréquence des saignements articulaires et à l'augmentation du score de Pettersson.<br><br> | En fonction de l'âge<br>Fischer et al. 2002       | 28 (Fischer et al. 2011) | 12,6 saignements (Fischer et al. 2011)                  |
| <b>Hemlibra® (ICER) 2020</b>                                                         | Hémo-philie A | L'objectif du modèle est d'estimer le rapport coût-efficacité d'emicizumab comme traitement prophylactique pour les patients atteints d'hémophilie A sans inhibiteurs                                                                                     | ACU                                                                               | Modèle de Markov à 4 états de santé, dont un état tunnel :<br><ul style="list-style-type: none"> <li>— Pas d'arthropathie (PS = 0)</li> <li>— Arthropathie (état tunnel en fonction du PS, de 1 à 27)</li> <li>— Arthroplastie (PS = 28)</li> </ul>                         | PS = 0 car patients entrent dans le modèle à 1 an | 28 (Fischer et al. 2011) | 6,52 saignements pour les adultes (Coppola et al. 2017) |

| Publications                              | Pa-<br>tho-<br>logie   | Objectif du modèle                                                                                                                                                                                                                                                      | Analyse<br>écono-<br>mique | Structure du modèle                                                                                                                                                                                                                                                                              | Score de<br>Petters-<br>son à Ba-<br>seline | Arthro-<br>plastie       | Evolution des<br>saignements                            |
|-------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                           |                        |                                                                                                                                                                                                                                                                         |                            | <p>— Décès</p>                                                                                                                                                                                                 |                                             |                          |                                                         |
| <b>Roctavian®</b>                         | Hémo-<br>philie A      | L'objectif du modèle est d'estimer le rapport coût-efficacité de valoctocogène roxaparvovec comme traitement prophylactique pour les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs                                                                           | ACU                        | <p>Modèle de Markov à 3 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Arthropathie (état tunnel en fonction du PS, de 1 à 27)</li> <li>— Arthroplastie (PS = 28)</li> <li>— Décès</li> </ul>  | 14 (Fischer et al. 2002)                    | 28 (Fischer et al. 2011) | 6,52 saignements pour les adultes (Coppola et al. 2017) |
| <b>HEMGENIX Roctavian® (ICER) 2022</b> et | Hé-<br>mo-<br>philie A | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluer le rapport coût utilité d'HEMGENIX versus la prophylaxie par facteur IX</li> <li>- Mise à jour de l'évaluation de Roctavian et emicizumab pour les patients atteints d'hémophilie A sévère sans inhibiteurs</li> </ul> | ACU                        | <p>Modèle de Markov à 3 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Arthropathie (état tunnel en fonction du PS, de 1 à 27)</li> <li>— Arthroplastie (PS = 28)</li> <li>— Décès</li> </ul>  | 14 (Fischer et al. 2002)                    | 28 (Fischer et al. 2011) | 6,52 saignements pour les adultes (Coppola et al. 2017) |

| Publications        | Pa-tho-logie         | Objectif du modèle                                                                                                                                                                                   | Analyse écono-mique | Structure du modèle                                                                                                                                                                                                            | Score de Petters-son à Ba-seline                    | Arthro-plastie                                    | Evolution des saignements                               |
|---------------------|----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                     | Hé-mo-philie B       |                                                                                                                                                                                                      |                     |                                                                                                                                                                                                                                |                                                     |                                                   |                                                         |
| Cook et al. 2020    | Hémo-philie A        | L'objectif de l'étude est d'évaluer le rapport coût-efficacité potentiel du traitement des patients par le roxaparovoc valoctocogène contre un traitement prophylactique.                            | ACU, ACE            | <p>Modèle de microsimulation de Markov à 4 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Pas de saignement</li> <li>— Saignement articulaire</li> <li>— Saignement non-articulaire</li> <li>— Décès</li> </ul> | Distribution empirique de PS (Lofqvist et al. 1997) | 28 (Fischer et al. 2011) + âgé de moins de 80 ans | 12,6 saignements (Fischer et al. 2011)                  |
| Coppola et al. 2017 | Hémo-philie A sévère | L'objectif du modèle est de déterminer le rapport coût-efficacité de la prophylaxie tardive par rapport au traitement à la demande chez les patients adolescents et adultes atteints d'une HA sévère | ACU, ACE            | <p>Modèle de Markov avec 79 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— 78 états afin de représenter l'évolution du score de Petters-son</li> <li>— Décès</li> </ul>                                         | 4 (patients âgés de 12 ans)                         | /                                                 | 6,52 saignements pour les adultes (Coppola et al. 2017) |

| Publications                | Pa-tho-logie   | Objectif du modèle                                                                                                                                                                                                                           | Analyse écono-mique | Structure du modèle                                                                                                                                                                     | Score de Petters-son à Ba-seline | Arthro-plastie | Evolution des saignements |
|-----------------------------|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------|---------------------------|
|                             |                |                                                                                                                                                                                                                                              |                     |                                                                                                                                                                                         |                                  |                |                           |
| <b>Liu et al. 2019</b>      | Hé-mo-philie B | L'objectif de cette étude est d'évaluer le rapport coût-efficacité du traitement prophylactique par rapport au traitement à la demande chez les enfants HB sans inhibiteurs du point de vue payeur.                                          | ACU                 | Modèle de Markov                                                                                                                                                                        | /                                | /              | /                         |
| <b>Bolous et al. 2021</b>   | Hémo-philie B  | L'objectif du modèle est de déterminer le rapport coût-efficacité potentiel de la thérapie génique AAV-FIX pour les patients atteints d'hémophilie B sévère aux Etats-Unis, par rapport au traitement prophylactique et à la demande de FIX. | ACU                 | <p>Modèle de microsimulation de Markov à 3 états de santé :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>— Vivant</li> <li>— Vivant avec dommages articulaires</li> <li>— Mort</li> </ul> | /                                | /              | /                         |
| <b>Iannazzo et al. 2016</b> | Hémo-philie B  | L'objectif de cette étude est d'analyser le rapport coût-efficacité de la prophylaxie rFIXFc (PPX-EHL) par rapport à la prophylaxie standard (PPX)                                                                                           | ACU                 | Modèle de Markov                                                                                                                                                                        | /                                | /              | /                         |

| Publications          | Pa-<br>tho-<br>logie      | Objectif du modèle                                                                                                                         | Analyse<br>écono-<br>mique       | Structure du modèle                                                                | Score de<br>Petters-<br>son à Ba-<br>seline | Arthro-<br>plastie | Evolution des<br>saignements |
|-----------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|------------------------------|
|                       |                           |                                                                                                                                            |                                  |  |                                             |                    |                              |
| Polack et al.<br>2015 | Hé-<br>mo-<br>philie<br>B | L'objectif principal de l'étude est d'évaluer l'impact de l'hémophilie B sur la qualité de vie et les coûts associés à sa prise en charge. | Etude ob-<br>servation-<br>nelle | Régression multivariée                                                             | /                                           | /                  | /                            |

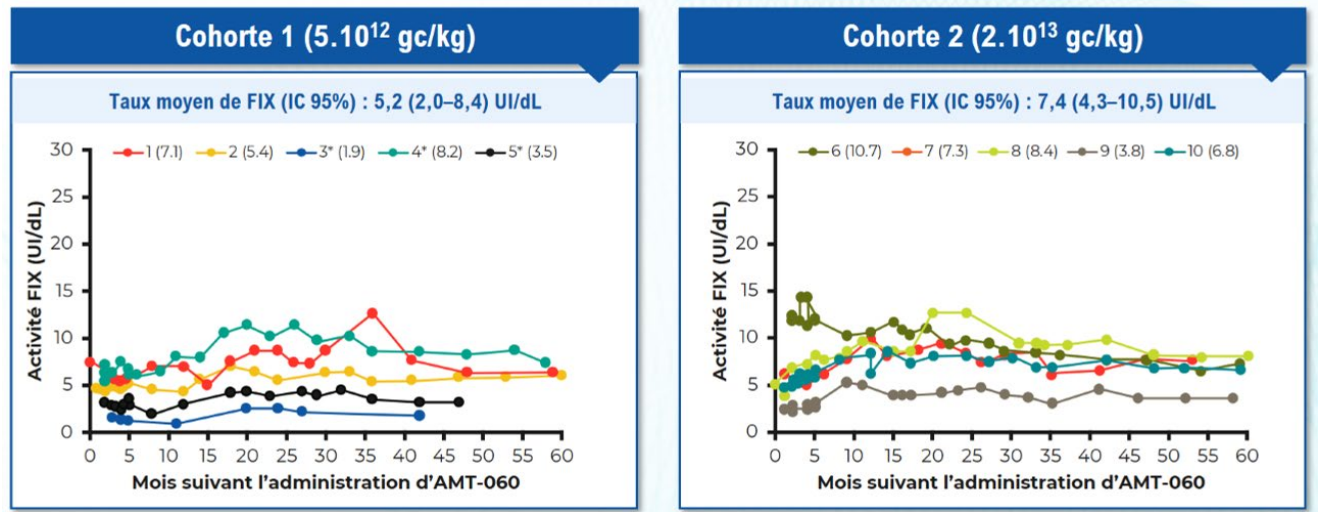
Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 94. Taux annualisé de saignements disponibles dans la littérature**

|                                                                    | Nombre de patients | Taux annualisé de saignements (traités et non traités) | Autre information                                   |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| <b>HOPE-B – Phase pré-Lead</b>                                     | <b>54</b>          | <b>Tous : 4,19</b><br><b>Traités : 3,65</b>            | <b>Taux de saignement articulaire (tous) : 2,35</b> |
| HOPE B – Phase pré-lead SHL                                        | 23                 | Tous : 5,02<br>Traités : 4,53                          | /                                                   |
| HOPE B – Phase pré-lead EHL                                        | 31                 | Tous : 3,25<br>Traités : 2,70                          | /                                                   |
| PROLONG-9FP (Idelvion®)(78)                                        | 40                 | Tous : 1,97                                            | Taux de saignement <b>articulaire</b> : 1,61        |
| B-LONG (Alprolix®)(79)                                             | 61                 | Tous : 3,12                                            | Taux de saignement <b>articulaire</b> : 2,26        |
| Burke et al. 2021(11) – Patients sévère sous prophylaxie           | 75                 | Tous : 2,4                                             | SHL : 2,4<br>EHL : 2,5                              |
| Berntop et al. (France) 2017(77) – Hémophilie B – sous prophylaxie | 7                  | Tous : 3,7                                             | /                                                   |

Source : Rapport technique de l'efficacité du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Figure 8. Taux moyen de FIX pour les cohortes 1 et 2 de la phase 1/2 de l'AMT-060



Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 95. Scores d'utilité dans Fischer et al. 2016

| Score de Pettersson | 0-4  | 5-12 | 13-21 | 22-39 | 40-78 |
|---------------------|------|------|-------|-------|-------|
| Score d'utilité     | 0,83 | 0,83 | 0,79  | 0,73  | 0,72  |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

### Validation croisée

Tableau 96. Validité croisée du modèle : comparaison des principaux choix structurants, de sources, de modélisation et des résultats

|                     | ICER(28)                                                                                                                                              | Dossier soumis au Royaume-Uni                                                                                               | Dossier soumis en Suède (TLV baseCase)                                                                                                                              | Dossier soumis à la CEESP (Présent dossier)                                                             |
|---------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Date                | 2022                                                                                                                                                  | 2023                                                                                                                        | 2023                                                                                                                                                                | 2023                                                                                                    |
| Horizon temporel    | Vie entière                                                                                                                                           | Vie entière                                                                                                                 | Vie entière                                                                                                                                                         | 20 ans                                                                                                  |
| Structure du modèle | Modèle de Markov à 3 états de santé :<br>Arthropathie (état tunnel en fonction du score de Pettersson, PS 1 à 27)<br>Arthroplastie (PS = 28)<br>Décès | Modèle de Markov à 4 états de santé :<br>Pas de saignement<br>Saignement non articulaire<br>Saignement articulaire<br>Décès | Modèle de Markov à 5 états de santé (dont 1 état décès).<br>Le patient peut progresser vers l'état de santé suivant dans une seule direction.<br>Etats non publiés. | Modèle de Markov à 5 états de santé :<br>4 états de santé en fonction des scores de Pettersson<br>Décès |
| Durée du cycle      | 6 mois                                                                                                                                                | 1 semaine                                                                                                                   | 1 an                                                                                                                                                                | 1 an                                                                                                    |
| Actualisation       | 3%                                                                                                                                                    | 3,5%                                                                                                                        | 3%                                                                                                                                                                  | 2,5%                                                                                                    |

|                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                     |
|--------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Population</b>                    | Hommes adultes atteints d'hémophilie B sans inhibiteurs et qui nécessitaient une prophylaxie                                                                                                                                                                                                                                    | Patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.                                                  | Patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.                                                                                                                                                       | Patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédents d'inhibiteurs du facteur IX.                                                  |
| <b>Comparateur</b>                   | Bras mixte de facteur IX                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Bras mixte de facteur IX (comparaisons indirectes)                                                                                                                  | Bras mixte de facteur IX (HOPE B)                                                                                                                                                                                                                                        | Bras mixte de facteur IX                                                                                                                                            |
| <b>Taux annualisé de saignements</b> | HOPE-B (phase pré-Lead pour le bras mixte et phase post-administration pour HEMGENIX), données à 18 mois.                                                                                                                                                                                                                       | HOPE-B (phase pré-Lead et phase post-administration pour HEMGENIX), données à 24 mois.                                                                              | HOPE-B (phase pré-Lead et phase post-administration pour HEMGENIX), données à 24 mois.                                                                                                                                                                                   | HOPE-B (phase pré-Lead pour le bras mixte et phase post-administration pour HEMGENIX), données à 24 mois.                                                           |
| <b>Durabilité d'effet</b>            | Régression linéaire à partir des données de taux de facteur IX de l'essai HOPE-B<br><br>Reprise de la prophylaxie pour tous les patients avec un taux de facteur IX < 1% dont 5% avec un taux de facteur IX < 5%.                                                                                                               | Modèle bayésien fondée sur les taux de facteur IX d'HEMGENIX (HOPE B et phase 2B) Reprise de la prophylaxie pour tous les patients avec un taux de facteur IX < 2%. | Modèle bayésien fondée sur les taux de facteur IX d'HEMGENIX (HOPE B et phase 2B) Reprise de la prophylaxie pour tous les patients avec un taux de facteur IX < 2%.                                                                                                      | Modèle bayésien fondée sur les taux de facteur IX d'HEMGENIX (HOPE B et phase 2B) Reprise de la prophylaxie pour tous les patients avec un taux de facteur IX < 2%. |
| <b>EI</b>                            | Un coût pour la prednisolone et une désutilité de 0,03 sont appliqués.                                                                                                                                                                                                                                                          | EI pour tous les traitements                                                                                                                                        | EI pour tous les traitements                                                                                                                                                                                                                                             | EI de grade sévère (HOPE-B) uniquement pour HEMGENIX                                                                                                                |
| <b>Utilités</b>                      | Utilités associées au score de Pettersson issues de la littérature (O'Hara) en fonction de l'âge<br><br>Le modèle intègre une désutilité pour les différents saignements et l'arthroplastie<br><br>Un gain d'utilité (0,03 par cycle) est appliqué pour les patients traités par HEMGENIX<br><br>Désutilité de 0,03 pour les EI | Source HOPE B et ICER pour les désutilités                                                                                                                          | Scores d'utilité associés aux états de santé fondé sur le SF-6D (respectivement scores des états 0,83 ; 0,83, 0,79 ; 0,73 et 0 décès)<br><br>Désutilité (estimée en tenant compte des durées): saignements non articulaire 0,4 (Neufeld et al. ; -0,504 (Mazza et al.) ; | Score d'utilité issus d'HOPE-B<br><br>Désutilité associée au saignement et à l'arthroplastie                                                                        |

|                       |                                                                                                                           |                                                                                                          |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                       |
|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                       |                                                                                                                           |                                                                                                          | Arthroplastie (-0,03 ICER)                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Postes de coût</b> | Coût d'acquisition<br>Coût de la prise en charge des saignements<br>Coût de l'arthropathie et chirurgie<br>Coût sociétaux | Coût d'acquisition<br>Coût d'administration<br>Coût des EI<br>Coût de la prise en charge des saignements | Coût d'acquisition<br>Coût d'administration<br>Coût des EI<br>Coût de la prise en charge des saignements<br>Coût de l'arthropathie et chirurgie | Coût d'acquisition et d'administration (HEMGENIX et bras mixte)<br>Coût prise en charge de l'hémophilie<br>Coût de la prise en charge des saignements<br>Coût des arthroplasties<br>Coût de transport |
| <b>Résultat</b>       | Dominant                                                                                                                  | Dominant                                                                                                 | Dominant                                                                                                                                        | Dominant                                                                                                                                                                                              |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## 4.6. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 4.6.1. Résultats dans l'analyse de référence

#### 4.6.1.1. Résultats de l'étude d'efficience

##### Population d'analyse

Tableau 97. Résultats de l'analyse principale

| Interventions | Coûts totaux | AVs    | QALYs  | RDCR<br>Coût/QALY |
|---------------|--------------|--------|--------|-------------------|
| Bras mixte    | 3 607 658 €  | 15,547 | 13,520 | -                 |
| HEMGENIX      | 3 186 955 €  | 15,547 | 14,244 | Dominant          |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

4.6.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 98. Coûts par état de santé et par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation

| Résultats de coût                                                                                    | HEMGENIX    | Bras mixte  | Incrémental  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|--------------|
| COUT TOTAL                                                                                           | 3 186 955 € | 3 607 658 € | -420 703 €   |
| Coûts par état de santé                                                                              |             |             |              |
| PS 0-4                                                                                               | 103 €       | 487 €       | -384 €       |
| PS 5-12                                                                                              | 3 061 483 € | 1 013 967 € | 2 047 516 €  |
| PS 13-20                                                                                             | 125 357 €   | 2 523 958 € | -2 398 601 € |
| PS 21-28                                                                                             | 13 €        | 69 246 €    | -69 234 €    |
| Coût par poste de coût                                                                               |             |             |              |
| Coût de traitement                                                                                   | 2 970 710 € | 3 332 284 € | - 361 574 €  |
| Coût de suivi post-HEMGENIX                                                                          | 994 €       | 0 €         | 994 €        |
| Coût de prise en charge de l'hémophilie B incluant les patients non-répondeurs pour le bras HEMGENIX | 138 497 €   | 15 248 €    | 123 249 €    |
| Coût de prise en charge des saignements                                                              | 76 703 €    | 259 943 €   | -183 241 €   |
| Coût de l'arthroplastie                                                                              | 0 €         | 183 €       | -183 €       |

| Résultats de coût | HEMGENIX | Bras mixte | Incrémental |
|-------------------|----------|------------|-------------|
| Coût des EI       | 52 €     | 0 €        | 52 €        |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

4.6.1.3. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 99. Résultats de santé détaillés de l'analyse principale

| Résultats de santé         | HEMGENIX | Bras mixte | Incrémental |
|----------------------------|----------|------------|-------------|
| <u>Années de vie (AVs)</u> |          |            |             |
| PS 0-4                     | 0,007    | 0,002      | 0,004       |
| PS 5-12                    | 9,818    | 4,370      | 5,448       |
| PS 13-20                   | 5,722    | 10,878     | -5,155      |
| PS 21-28                   | 0,000    | 0,298      | -0,297      |
| Total                      | 15,547   | 15,547     | 0           |
| <u>QALYs</u>               |          |            |             |
| PS 0-4                     | 0,006    | 0,002      | 0,004       |
| PS 5-12                    | 8,996    | 3,801      | 5,195       |
| PS 13-20                   | 5,242    | 9,462      | -4,219      |
| PS 21-28                   | 0,000    | 0,256      | -0,255      |
| Total                      | 14,244   | 13,520     | 0,724       |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 100. Résultats de santé détaillés en fonction des élèvements de l'analyse principale

| Résultats de santé    | HEMGENIX | Bras mixte | Incrémental |
|-----------------------|----------|------------|-------------|
| <u>QALYs</u>          |          |            |             |
| Absence de saignement | 14,338   | 13,837     | 0,501       |

| Résultats de santé      | HEMGENIX | Bras mixte | Incrémental |
|-------------------------|----------|------------|-------------|
| Saignement              | -0,093   | -0,314     | 0,221       |
| Arthroplastie           | 0,000    | -0,003     | 0,003       |
| Evènements indésirables | -0,001   | 0,000      | -0,001      |
| Total                   | 14,244   | 13,520     | 0,724       |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 101. Résultats sur les évènements

| Résultats de santé       | HEMGENIX | Bras mixte | Incrémental |
|--------------------------|----------|------------|-------------|
| Saignements traités      | 21,120   | 70,777     | -49,656     |
| Saignements articulaires | 10,178   | 45,569     | -35,391     |
| Arthroplasties           | 0,000    | 0,058      | -0,058      |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 102. Résultats actualisés de l'analyse principale en années de vie (AVs) et en QALYs

| Résultats de santé  | HEMGENIX | Bras mixte | Incrémental |
|---------------------|----------|------------|-------------|
| Années de vie (AVs) |          |            |             |
| Années de vie total | 15,547   | 15,547     | 0           |
| QALYs               |          |            |             |
| QALYs totaux        | 14,244   | 13,520     | 0,724       |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## 4.6.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

### 4.6.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

#### Analyse déterministe et probabiliste

Tableau 103. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes

| Paramètres                                                  | Valeur de référence | Analyses déterministes |             |             | Analyses probabilistes        |                                                                   |
|-------------------------------------------------------------|---------------------|------------------------|-------------|-------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
|                                                             |                     | Variation              | Borne basse | Borne haute | Distribution, para-<br>mètres | Justification                                                     |
| Population simulée                                          |                     |                        |             |             |                               |                                                                   |
| Age moyen                                                   | 41,5                | +/-20%                 | 33,2        | 49,8        | Gamma (k, $\theta$ )          | Supérieure à 0                                                    |
| Paramètres d'efficacité                                     |                     |                        |             |             |                               |                                                                   |
| Taux annualisé de saigne-<br>ment traité - HEMGENIX         | 0,99                | IC95%                  | 0,48        | 2,03        | Gamma (k, $\theta$ )          | Supérieure à 0                                                    |
| Taux annualisé de saigne-<br>ment traité – Bras mixte       | 3,65                | IC95%                  | 2,82        | 4,74        | Gamma (k, $\theta$ )          |                                                                   |
| Taux annualisé de saigne-<br>ment articulaire -<br>HEMGENIX | 0,46                | IC95%                  | 0,24        | 0,89        | Gamma (k, $\theta$ )          |                                                                   |
| Taux annualisé de saigne-<br>ment articulaire– Bras mixte   | 2,35                | IC95%                  | 1,74        | 3,16        | Gamma (k, $\theta$ )          |                                                                   |
| Arthroplastie du genoux -<br>HEMGENIX                       | 3,25%               | +/-20%                 | 2,60%       | 3,90%       | Béta (a, b)                   | Permet de maintenir<br>les valeurs dans l'inter-<br>valle [0 ; 1] |
| Arthroplastie du genoux –<br>Bras mixte                     | 3,25%               | +/-20%                 | 2,60%       | 3,90%       | Béta (a, b)                   |                                                                   |
| Arthroplastie du cheville -<br>HEMGENIX                     | 1,63%               | +/-20%                 | 1,30%       | 1,96%       | Béta (a, b)                   |                                                                   |
| Arthroplastie du cheville –<br>Bras mixte                   | 1,63%               | +/-20%                 | 1,30%       | 1,96%       | Béta (a, b)                   |                                                                   |
| Arthroplastie du coude -<br>HEMGENIX                        | 0,54%               | +/-20%                 | 0,43%       | 0,65%       | Béta (a, b)                   |                                                                   |
| Arthroplastie du coude –<br>Bras mixte                      | 0,54%               | +/-20%                 | 0,43%       | 0,65%       | Béta (a, b)                   |                                                                   |

### Paramètres de coûts

|                                                                                   |              |        |              |              |                      |                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------|--------------|--------------|----------------------|-----------------------------------------------------------|
| Coût administration + examen pré-administration + patients non traités - HEMGENIX | 2 895,21 €   | +/-20% | 2 316,17 €   | 3 474,25 €   | Gamma (k, $\theta$ ) | Supérieure à 0                                            |
| Coût par cycle acquisition – Bras mixte                                           | 214 252,47 € | +/-20% | 171 401,98 € | 257 102,97 € | Gamma (k, $\theta$ ) |                                                           |
| Coût par administration – Bras mixte                                              | 1,08 €       | +/-20% | 0,86 €       | 1,30 €       | Gamma (k, $\theta$ ) |                                                           |
| Coût d'administration par cycle – Bras mixte                                      | 79,75 €      | +/-20% | 63,80 €      | 95,70 €      | Gamma (k, $\theta$ ) |                                                           |
| Observance – Bras mixte                                                           | 100%         | +/-20% | 80%          | 100%         | Béta (a, b)          | Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] |
| Nombre d'administration par cycle – Bras mixte                                    | 73,84        | +/-20% | 59,07        | 88,61        | NA                   | Tester via le coût de l'administration                    |
| Coût de suivi post-administration année 1 - HEMGENIX                              | 831,08 €     | +/-20% | 664,86 €     | 997,30 €     | Gamma (k, $\theta$ ) | Supérieure à 0                                            |
| Coût de suivi post-administration années 2 à 5 - HEMGENIX                         | 35,28 €      | +/-20% | 28,22 €      | 42,34 €      | Gamma (k, $\theta$ ) |                                                           |
| Coût de suivi de l'hémophilie – HEMGENIX                                          | 8 908,12 €   | +/-20% | 7 345,55 €   | 11 018,32 €  | Gamma (k, $\theta$ ) |                                                           |
| Coût de suivi de l'hémophilie – Bras mixte                                        | 980,77 €     | +/-20% | 784,62 €     | 1 176,92 €   | Gamma (k, $\theta$ ) |                                                           |
| Coût de prise en charge des saignements                                           | 271,96 €     | +/-20% | 217,57 €     | 326,35 €     | Gamma (k, $\theta$ ) |                                                           |
| Coût de l'arthroplastie                                                           | 9 914,44 €   | +/-20% | 7 931,55 €   | 11 897,33 €  | Gamma (k, $\theta$ ) |                                                           |

|                                                                                 |             |        |              |              |                      |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------|--------|--------------|--------------|----------------------|
| Traitement par prophylaxie des patients avec une perte d'effet d'HEMGENIX       | 214 252,47€ | +/-20% | 171 401,98 € | 257 102,97 € | Gamma (k, $\theta$ ) |
| Coût des traitements par prophylaxie par FIX exogènes en cas de saignement      | 4 307,65€   | +/-20% | 3 702,8 €4   | 5 554,26 €   | Gamma (k, $\theta$ ) |
| Coût de l'administration des prophylaxies par FIX exogènes en cas de saignement | 1,08 €      | +/-20% | 0,86 €       | 1,30 €       | Gamma (k, $\theta$ ) |
| Coût des EI - HEMGENIX                                                          | 51,68 €     | +/-20% | 41,34 €      | 62,02 €      | Gamma (k, $\theta$ ) |

#### Scores d'utilité

|                              |        |        |        |        |             |                                                           |
|------------------------------|--------|--------|--------|--------|-------------|-----------------------------------------------------------|
| Utilité - HEMGENIX           | 0,9222 | IC     | 0,8979 | 0,9465 | Béta (a, b) | Permet de maintenir les valeurs dans l'intervalle [0 ; 1] |
| Utilité – Bras mixte         | 0,8900 | IC     | 0,8496 | 0,9303 | Béta (a, b) |                                                           |
| Désutilité - saignements     | 0,006  | +/-20% | 0,004  | 0,007  | Béta (a, b) |                                                           |
| Désutilité - arthroplastie   | 0,2    | +/-20% | 0,16   | 0,24   | Béta (a, b) |                                                           |
| Désutilité des EI – HEMGENIX | 0,0007 | +/-20% | 0,0006 | 0,0009 | Béta (a, b) |                                                           |

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

#### Résultats de l'analyse déterministe

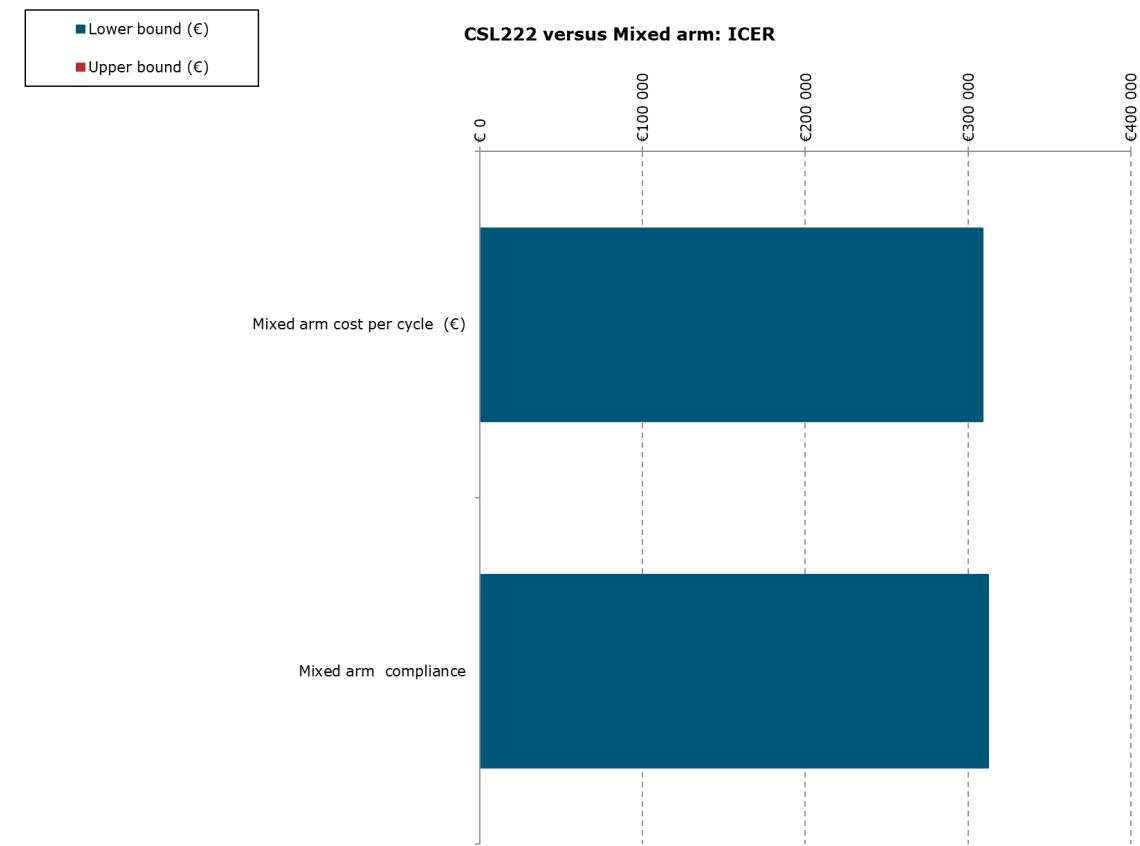
Tableau 104. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de modélisation

| Paramètres | Valeur de référence | Valeur de la variable |             | Coût incrémentaux |             | QALYs incrémentaux |             | Résultats |
|------------|---------------------|-----------------------|-------------|-------------------|-------------|--------------------|-------------|-----------|
|            |                     | Borne basse           | Borne haute | Borne basse       | Borne haute | Borne basse        | Borne haute |           |

| Analyse principale :                    |              |              |              | -420 703 € |              | 0,724 |       | Dominant       |          |
|-----------------------------------------|--------------|--------------|--------------|------------|--------------|-------|-------|----------------|----------|
| Coût par cycle acquisition – Bras mixte | 214 252,47 € | 171 401,98 € | 257 102,97 € | 223 711 €  | -1 065 117 € | 0,724 | 0,724 | 308 939 €/QALY | Dominant |
| Observance – Bras mixte                 | 100%         | 80%          | 100%         | 226 416 €  | -420 703€    | 0,724 | 0,724 | 312 674 €/QALY | Dominant |

Source : Rapport technique de l’efficience du 08/11/2023 transmis par l’industriel

Figure 9. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe



Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

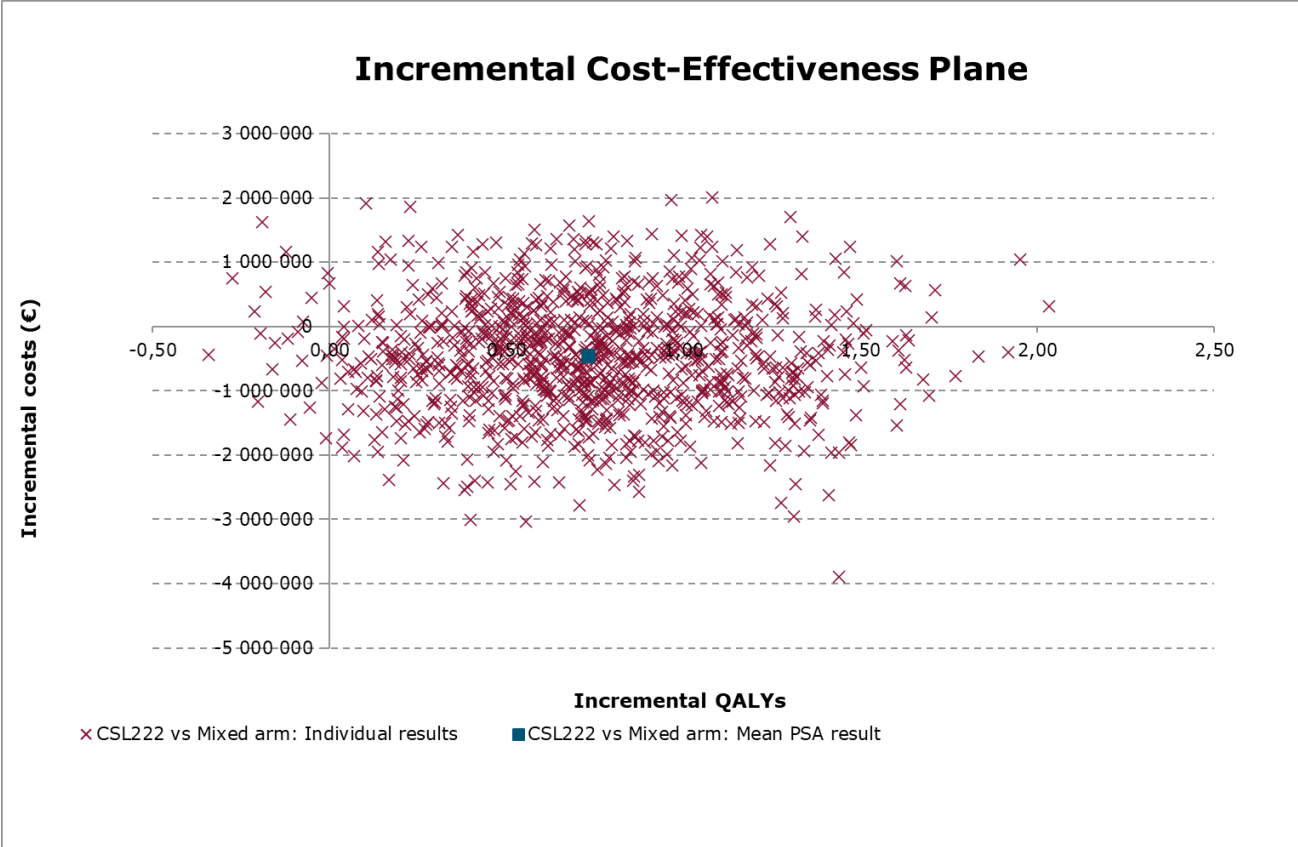
Résultats de l'analyse probabiliste

Tableau 105. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste

| Interventions                       | Coûts totaux | QALYs  | Différentiel de coût | Différentiel de QALYs | RDCR<br>Coût/QALY |
|-------------------------------------|--------------|--------|----------------------|-----------------------|-------------------|
| Analyse principale                  |              |        |                      |                       |                   |
| Bras mixte                          | 3 607 658 €  | 13,520 | -                    | -                     | -                 |
| HEMGENIX                            | 3 186 955 €  | 14,244 | -420 703 €           | 0,724                 | Dominant          |
| Analyse de sensibilité probabiliste |              |        |                      |                       |                   |
| Bras mixte                          | 3 643 020 €  | 13,497 | -                    | -                     | -                 |
| HEMGENIX                            | 3 184 982 €  | 14,228 | -458 039 €           | 0,731                 | Dominant          |

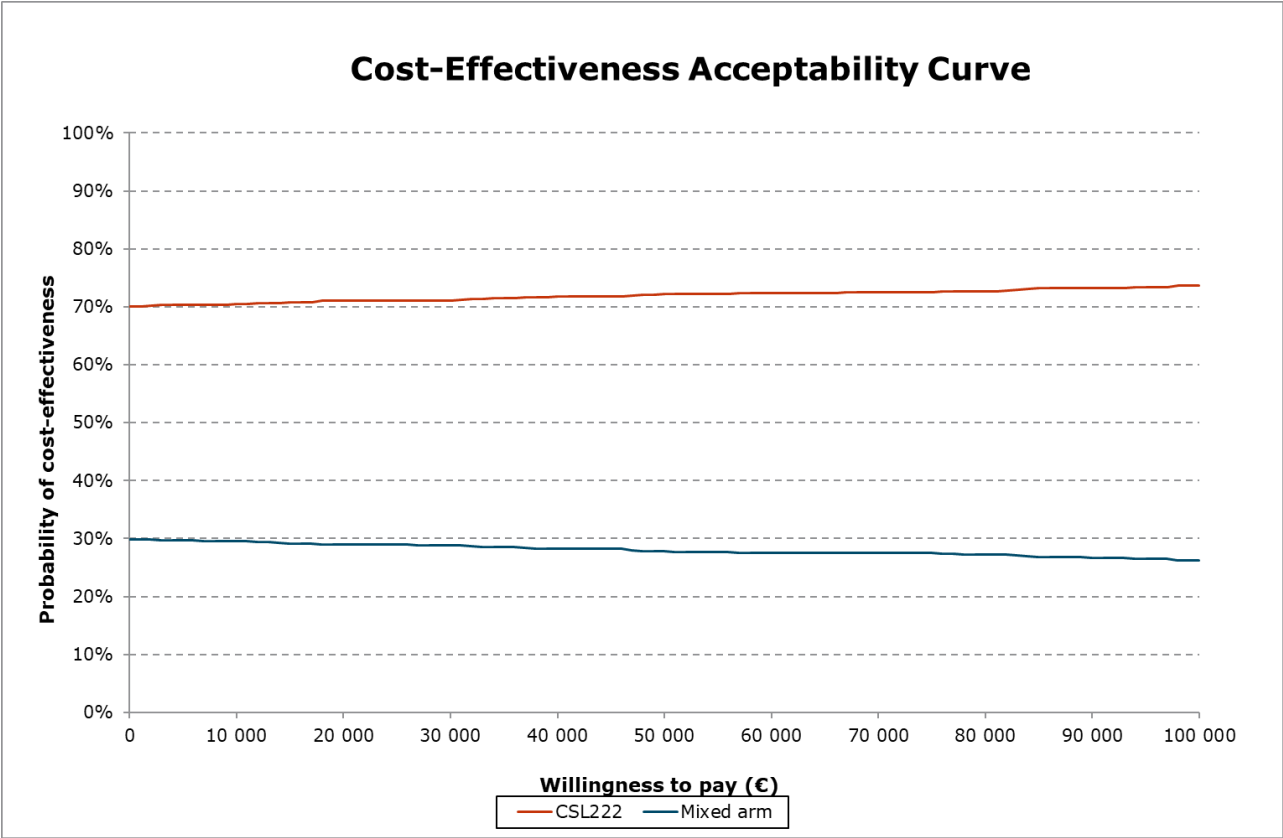
Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Figure 10. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse principale



Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Figure 11. Courbe d'acceptabilité de l'analyse principale



Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

4.6.2.2. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Résultats de l'analyse en scénario

Tableau 106. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation

|                       | Paramètre                                                                                 | Analyse principale    | Analyse de sensibilité                  | QALY incrémentaux | % de variation des QALYs* | Coûts incrémentaux | % de variation des coûts** | RDCR           |
|-----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------|----------------------------|----------------|
| Analyse principale    |                                                                                           |                       |                                         | 0,724             | -                         | -420 703 €         | -                          | Dominant       |
| Choix structurants    |                                                                                           |                       |                                         |                   |                           |                    |                            |                |
| AS1                   | Horizon temporel                                                                          | 20 ans                | 15 ans                                  | 0,582             | -19,58%                   | 178 298 €          | -156,57 %                  | 306 191 €/QALY |
| AS2                   |                                                                                           |                       | 30 ans                                  | 0,946             | 30,63%                    | -1 156 091 €       | +174,80%                   | Dominant       |
| AS3                   | Taux d'actualisation                                                                      | 2,5%                  | 0%                                      | 0,903             | 24,68%                    | -1 212 272 €       | +188,15%                   | Dominant       |
| AS4                   |                                                                                           |                       | 4,5%                                    | 0,618             | -14,69%                   | 52 507 €           | -112,48%                   | 84 995 €/QALY  |
| Choix de modélisation |                                                                                           |                       |                                         |                   |                           |                    |                            |                |
| AS5                   | Poids                                                                                     | 79,2 kg               | 75 kg                                   | 0,724             | 0%                        | -247 333 €         | -41,23%                    | Dominant       |
| AS6                   |                                                                                           |                       | 85,1 kg                                 | 0,724             | 0%                        | -664 386 €         | +57,92%                    | Dominant       |
| AS7                   |                                                                                           |                       | 70 kg                                   | 0,724             | 0%                        | -40 722 €          | -90,32%                    | Dominant       |
| AS8                   | Population simulée                                                                        | FAS                   | mFAS                                    | 0,746             | 2,97%                     | -562 496 €         | +33,70%                    | Dominant       |
| AS9                   | Comparateur                                                                               | Phase pré-Lead HOPE-B | Phase pré-Lead HOPE-B restreint aux EHL | 0,658             | -9,19%                    | -247 180 €         | -41,25%                    | Dominant       |
| AS10                  |                                                                                           |                       | Alprolix® (comparaison indirecte)       | 0,713             | -1,58%                    | -5 696 €           | -98,65%                    | Dominant       |
| AS11                  |                                                                                           |                       | Idelvion® (comparaison inidrecte)       | 0,632             | -12,67%                   | -933 421 €         | +121,87%                   | Dominant       |
| AS12                  | Score de Pettersson qui influence la répartition des patients dans les différents états à | 11                    | 8                                       | 0,721             | -0,45%                    | -420 520 €         | -0,04%                     | Dominant       |
| AS13                  |                                                                                           |                       | 14                                      | 0,751             | 3,77%                     | -422 263 €         | +0,37%                     | Dominant       |

|                           | Paramètre                                                                       | Analyse principale | Analyse de sensibilité                                                                       | QALY incrémentaux | % de variation des QALYs* | Coûts incrémentaux | % de variation des coûts** | RDCR            |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------|----------------------------|-----------------|
| <b>Analyse principale</b> |                                                                                 |                    |                                                                                              | <b>0,724</b>      | <b>-</b>                  | <b>-420 703 €</b>  | <b>-</b>                   | <b>Dominant</b> |
|                           | l'entrée du modèle                                                              |                    |                                                                                              |                   |                           |                    |                            |                 |
| <b>AS14</b>               | Evolution d'un point du score de Pettersson                                     | 6,52               | 12,6                                                                                         | 0,721             | -0,43%                    | -420 526 €         | -0,04%                     | Dominant        |
| <b>AS15</b>               | Reprise de la prophylaxie                                                       | Taux de FIX < 3%%  | Taux de FIX < 2%                                                                             | 0,728             | 0,54%                     | -480 715€          | +14,26%                    | Dominant        |
| <b>AS16</b>               |                                                                                 |                    | Taux de FIX < 5%                                                                             | 0,713             | -1,50%                    | -253 098 €         | -39,84%                    | Dominant        |
| <b>AS17</b>               |                                                                                 |                    | Taux de facteur IX < 2% en fonction du taux de patients avec anticorps antiAAV5 préexistants | 0,729             | 0,63%                     | -490 646 €         | +16,63%                    | Dominant        |
| <b>AS18</b>               |                                                                                 |                    | Taux de facteur IX < 3% en fonction du taux de patients avec anticorps antiAAV5 préexistants | 0,724             | 0,01%                     | -421 542 €         | +0,20%                     | Dominant        |
| <b>AS19</b>               |                                                                                 |                    | Taux de facteur IX < 5% en fonction du taux de patients avec anticorps antiAAV5 préexistants | 0,713             | -1,51%                    | -251 724 €         | -40,71%                    | Dominant        |
| <b>AS20</b>               | Observance de la prophylaxie par FIX exogènes                                   | 100%               | 85%                                                                                          | 0,724             | 0%                        | 64 636 €           | -115,36 %                  | 89 260 €/QALY   |
| <b>AS21</b>               | Semaines post-injection d'HEMGENIX pour arrêter la prophylaxie par FIX exogènes | 3                  | 0                                                                                            | 0,725             | 0,12%                     | -433 726 €         | +3,10%                     | Dominant        |

|                      | Paramètre                  | Analyse principale                                                         | Analyse de sensibilité                                                                               | QALY incrémentaux | % de variation des QALYs* | Coûts incrémentaux | % de variation des coûts** | RDCR     |
|----------------------|----------------------------|----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------|----------------------------|----------|
| Analyse principale   |                            |                                                                            |                                                                                                      | 0,724             | -                         | -420 703 €         | -                          | Dominant |
| AS22                 | Proportion d'arthroplastie | 5,42%                                                                      | 0%                                                                                                   | 0,721             | -0,42%                    | -420 520 €         | -0,04%                     | Dominant |
| AS23                 |                            |                                                                            | 0,79%                                                                                                | 0,722             | -0,36%                    | -420 547 €         | -0,04%                     | Dominant |
| AS24                 |                            |                                                                            | 9%                                                                                                   | 0,726             | 0,26%                     | -420 823 €         | +0,03%                     | Dominant |
| AS24bis              | Arthroplasties             | Appliqué uniquement dans l'état 21-28                                      | Taux d'arthroplasties appliqué aux états 13-20 et 21-28                                              | 0,776             | 7,2%                      | - 424 163 €        | +0,82%                     | Dominant |
| AS25                 | Evènements indésirables    | EI sévères liés au traitement                                              | Absence d'EI                                                                                         | 0,725             | 0,10%                     | -420 755 €         | +0,01%                     | Dominant |
| AS26                 |                            |                                                                            | Tous les stades de sévérité des EI « Augmentation ALAT et ASAT »                                     | 0,724             | 0%                        | -420 646 €         | -0,01%                     | Dominant |
| Paramètres d'utilité |                            |                                                                            |                                                                                                      |                   |                           |                    |                            |          |
| AS27                 | Utilité                    | En fonction du score de Pettersson et selon le bras de traitement (HOPE-B) | En fonction du score de Pettersson (littérature, O'Hara)                                             | 0,224             | -69,13%                   | -420 703€          | 0%                         | Dominant |
| AS28                 |                            |                                                                            | Utilité pour les patients en prophylaxie avec un gain pour les patients HEMGENIX (littérature, ICER) | 0,690             | -4,72%                    | -420 703€          | 0%                         | Dominant |
| AS29                 |                            |                                                                            | Capter l'impact des articulations cibles (Burke et al.)                                              | 1,117             | 54,21%                    | -420 703 €         | 0%                         | Dominant |
| AS30                 | Désutilité saignement      | 0,00553                                                                    | 0,00796                                                                                              | 0,821             | 13,41%                    | -420 703 €         | 0%                         | Dominant |
| AS31                 |                            |                                                                            | 0 (analyse extrême)                                                                                  | 0,503             | -30,54%                   | -420 703 €         | 0%                         | Dominant |
| AS32                 | Durée du saignement        | 12,2 jours                                                                 | 7 jours                                                                                              | 0,630             | -13,02%                   | -420 703 €         | 0%                         | Dominant |

|                     | Paramètre                                 | Analyse principale                                         | Analyse de sensibilité                                                | QALY incrémentaux | % de variation des QALYs* | Coûts incrémentaux | % de variation des coûts** | RDCR     |
|---------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------|----------------------------|----------|
| Analyse principale  |                                           |                                                            |                                                                       | 0,724             | -                         | -420 703 €         | -                          | Dominant |
| AS33                | Désutilité arthroplastie                  | 0,2                                                        | 0,08                                                                  | 0,722             | -0,25%                    | -420 703 €         | 0%                         | Dominant |
| AS34                | Désutilité EI                             | 0,088 appliqué sur la durée de résolution complète de l'EI | 0                                                                     | 0,725             | 0,10%                     | -420 703 €         | 0%                         | Dominant |
| AS35                |                                           |                                                            | 0,088 appliquée sur la durée d'hospitalisation                        | 0,725             | 0,09%                     | -420 703 €         | 0%                         | Dominant |
| Paramètres de coûts |                                           |                                                            |                                                                       |                   |                           |                    |                            |          |
| AS36                | Paielement HEMGENIX                       | Paielement unique au moment de l'administration            | Paielement étalé sur 5 ans                                            | 0,724             | 0%                        | -556 934 €         | +32,38%                    | Dominant |
| AS37                | Répartition des traitements du Bras mixte | HOPE-B                                                     | Etude de marché française                                             | 0,724             | 0%                        | -431 374 €         | +2,54%                     | Dominant |
| AS38                | Posologie des traitements                 | RCP                                                        | Avis d'experts + répartition part de marché français + Observance 85% | 0,724             | 0%                        | -317 408 €         | -24,55%                    | Dominant |
| AS39                |                                           |                                                            | Avis d'experts                                                        | 0,724             | 0%                        | -873 666 €         | +100,67%                   | Dominant |
| AS40                | Coût des EI                               | Pris en compte                                             | Absence de coût                                                       | 0,724             | 0%                        | -420 755 €         | +0,01%                     | Dominant |
| AS41                | Ressources et fréquences prise en charge  | Avis d'expert                                              | O'Hara et al.                                                         | 0,724             | 0%                        | -420 703 €         | 0%                         | Dominant |
| AS42                | Coût des patients finalement non traités  | Prise en compte de tous les examens d'éligibilité          | Non pris en compte                                                    | 0,724             | 0%                        | -421 033 €         | +0,08%                     | Dominant |

\*Une variation positive des QALY incrémentaux reflète une meilleure efficacité d'HEMGENIX, et au contraire, une variation négative des QALYs reflète une moindre efficacité

\*\*Une variation positive du coût incrémental reflète une économie plus importante, au contraire, une variation négative des coûts reflète une plus faible économie

Source : Rapport technique de l'efficience du 08/11/2023 transmis par l'industriel

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

## 5.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

### Population d'analyse et population cible

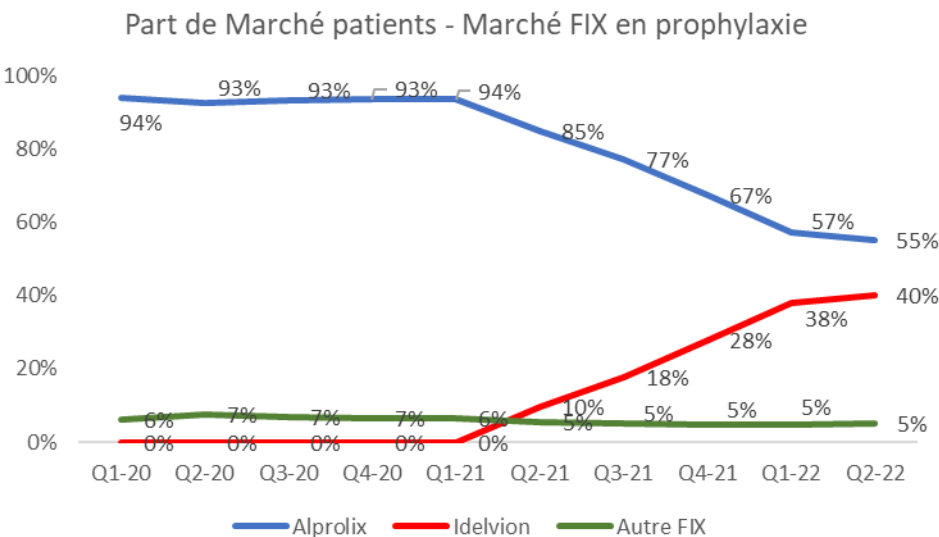
Tableau 107. Population cible

|                  | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|------------------|------|------|------|------|------|
| Population cible | 300  | 301  | 302  | 303  | 304  |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

### Scénarios comparés

Figure 12. Part de marché patients des traitements prophylactiques en France (source : étude de marché Adivo -Q2-2022)



Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 108. Traitements prophylactiques reçus lors de la phase pré-Lead

| Traitement     | HOPE-B         |            | Etude de marché – France | Analyse principale* |
|----------------|----------------|------------|--------------------------|---------------------|
|                | N=54 (pop FAS) | Proportion |                          |                     |
| Alprolix (EHL) | 21             | 39%        | 55%                      | 58%                 |
| Idelvion (EHL) | 8              | 15%        | 40%                      | 42%                 |
| Autres EHL     | 2              | 4%         | <5%                      | 0%                  |
| Benefix (SHL)  | 19             | 35%        |                          | 0%                  |
| Autres SHL     | 4              | 7%         |                          | 0%                  |

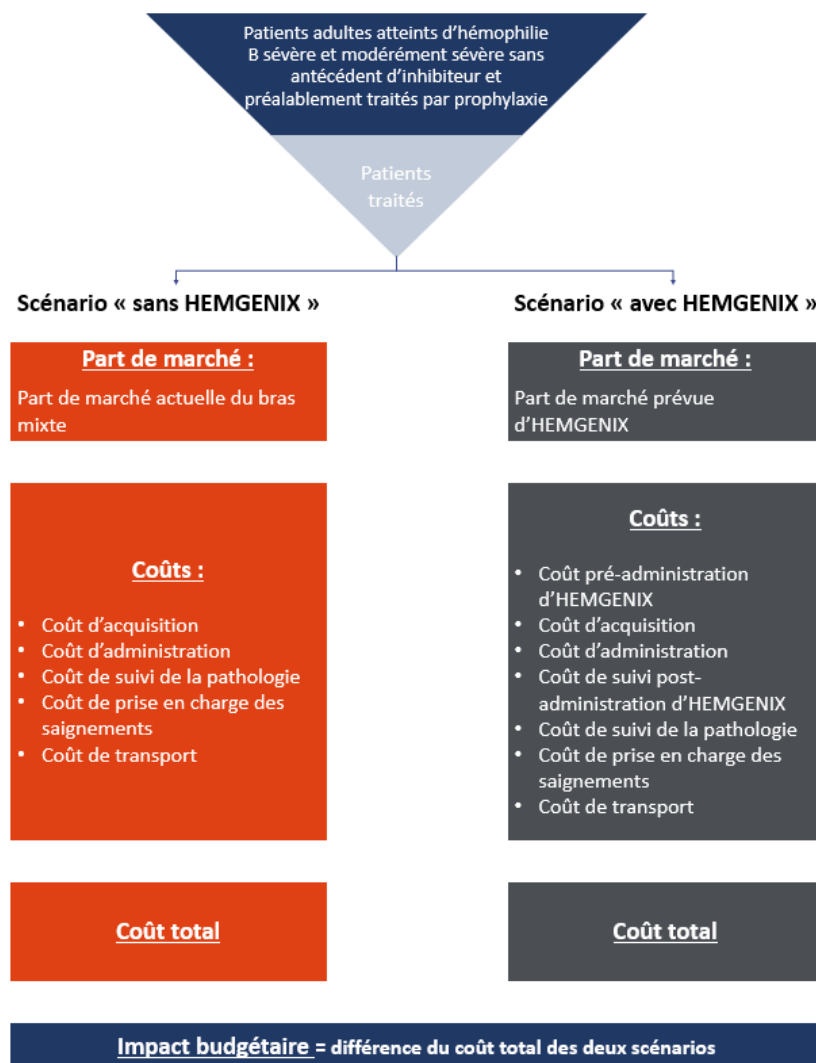
\*Répartition avec pondération des 5% d'utilisation d'autres types de FIX exogène sur Idelvion® et Alprolix®.

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## 5.2. Méthode et hypothèses

### Description générale du modèle

Figure 13. Structure du modèle d'impact budgétaire d'HEMGENIX



Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

### Parts de marché

Tableau 109. Parts de marché d'HEMGENIX

|                                                                                            | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 | Justification de la distribution des taux de parts de marché                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Scénario « sans HEMGENIX », part de marché présentée sur la population cible totale</b> |      |      |      |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>HEMGENIX</b>                                                                            | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | 0%   | Dans ce scénario, HEMGENIX n'est pas disponible sur les 5 années de l'horizon temporel. En cohérence avec l'objectif de l'analyse, les patients sont pris en charge par un traitement en prophylaxie. Un bras mixte de traitement par prophylaxie est pris en compte dans l'analyse en tenant compte de la répartition des traitements utilisés en France. |
| <b>Prophylaxie FIX exogène</b>                                                             | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Total</b>                                                                               | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Scénario « avec HEMGENIX », part de marché présentée sur la population cible totale |      |      |      |      |      |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HEMGENIX                                                                            | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ | Hypothèses internes tenant compte de l'expérience de la thérapie génique à acquérir par les centres de référence et de compétence, une éligibilité finale des patients basée sur des critères cliniques et psychosociaux et une démarche d'information et de réflexion du patient. |
| Prophylaxie FIX exogène                                                             | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Total                                                                               | 100% | 100% | 100% | 100% | 100% |                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 110. Proportion de nouveaux patients traités par HEMGENIX par rapport à la population cible totale annuelle

|                                                                   | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|-------------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Proportion de nouveaux patients traités par HEMGENIX chaque année | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Nombre de nouveaux patients traité par HEMGENIX chaque année      | █    | █    | █    | █    | █    |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## Mesure et valorisation des coûts

Tableau 111. Ressources consommées, coûts unitaires et coûts par cycle

| Ressource                                                | Volume/fréquence                                                                                                    | Coût               |                                               | Sources                                |
|----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| Coûts associés à HEMGENIX                                |                                                                                                                     |                    |                                               |                                        |
| Parcours de soin en amont de l'administration d'HEMGENIX | Visite, actes technique, examens biologiques                                                                        | 1 119,27 €         | Coût considéré dans le modèle :<br>2 489,71 € | CSL Behring<br>Avis d'expert           |
| Administration d'HEMGENIX                                | 1 administration unique dans un centre administrateur                                                               | 1 066,76 €         |                                               | ScanSanté<br>CSL Behring               |
| Coût lié aux patients finalement non traités             | Parcours de soin en amont de l'administration d'HEMGENIX complet<br>28% des patients ne sont finalement pas traités | 303,68 €           |                                               | HOPE-B<br>CSL Behring<br>Avis d'expert |
| Coût du traitement par prophylaxie post injection        | 3 semaines                                                                                                          | 12 407,94 €        |                                               | HOPE B                                 |
| Acquisition d'HEMGENIX                                   | 1 dose unique<br>1 prix unique                                                                                      | PPTTC : ████████ € |                                               | CSL Behring                            |
| Suivi post-administration                                | Bilan biologique                                                                                                    | 28,22 € et 32,55 € |                                               | RCP                                    |
|                                                          | Consultations chez l'hématologue                                                                                    | 29 €               |                                               | BdM_IT                                 |
|                                                          | Consultation chez le psychologue                                                                                    | 30 €               |                                               |                                        |
|                                                          | Actes techniques                                                                                                    | 83,74 €            |                                               |                                        |

|                                       |                                              |            |                                 |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|------------|---------------------------------|
| Coûts liés aux patients non-réponders | Traitements prophylactiques par FIX exogènes | 7 955,55 € | HOPE-B<br>RCP, Orphée<br>BdM_IT |
|---------------------------------------|----------------------------------------------|------------|---------------------------------|

#### Coûts associés aux comparateurs

|                |                                                                                |                                                                       |                 |
|----------------|--------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------|
| Acquisition    | RCP pondéré à la répartition des traitements dans le bras mixte                | 215 014,82 €/cycle                                                    | RCP<br>BdM_IT   |
| Administration | 85% des patients en auto-administration<br>15% des patients par une infirmière | 1,08€/ administration x 52 administrations annuelles<br>56,16 €/cycle | Experts<br>NGAP |

#### Coûts associés à la prise en charge – Suivi clinique

|                                       |                                                                     |         |                              |
|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|---------|------------------------------|
| Gastro-entérologue                    | 1x/an                                                               | 29 €    | Expert<br>Ameli.fr           |
| Hématologue                           | 2x/an                                                               | 58 €    | Expert<br>Ameli.fr           |
| Médecine physique et de réadaptation  | 0,5x/an                                                             | 14,5 €  | Expert<br>Ameli.fr           |
| Masseur-kinésithérapeute              | 12x/an                                                              | 16,13 € | Expert<br>NGAP               |
| Rhumatologue                          | 0,5x/an                                                             | 14,5 €  | Expert<br>NGAP               |
| Orthopédiste                          | 0,5x/an                                                             | 14,5 €  | Expert<br>NGAP               |
| Podologue<br>(Renouvellement semelle) | 1x/an                                                               | 28 €    | Expert<br>Site internet Qare |
| Psychologue                           | 2x/an                                                               | 30 €    | Expert<br>Assurance Maladie  |
| Examens biologiques                   | 2x/an                                                               | 75,47 € | Expert<br>NABM               |
| Actes techniques                      | Radiologie articulaire : 0,5x/an<br>Echographie articulaire : 1x/an | 57,75 € | Expert<br>CCAM               |

#### Coûts associés aux saignement liés à l'hémophilie B

|                              |                                                    |                                       |                                                                                             |
|------------------------------|----------------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
| Traitement correctif par FIX | Méthodologie identique au coût d'acquisition (RCP) | 4 307,65 €<br>Tous saignements : 100% | Pondération en fonction de la répartition entre Idelvion® et Alprolix®<br>Experts<br>BdM_IT |
| Hématologue                  | Une consultation pour 5% des patients              | Coût unitaire : 29 €                  | Experts<br>PNDS                                                                             |

|              |                         |                                                                                                     |                         |
|--------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
|              |                         | Coût pour 5% des patients : 1,45 €<br>Tous saignements : 100%                                       | Ameli.fr                |
| Echographies | Digestive et musculaire | Coût unitaire : 90,25 €<br>Coût pour 5% des patients : 4,51 €<br>Saignements non articulaires : 75% | Experts<br>PNDS<br>CCAM |

#### Coûts des hospitalisations

|                                        |                      |            |                            |
|----------------------------------------|----------------------|------------|----------------------------|
| Hospitalisations liées aux saignements | 7,5% des saignements | 3 387,46 € | Experts<br>ATIH, ScanSanté |
|----------------------------------------|----------------------|------------|----------------------------|

#### Autres coûts

|                                                 |                                                                                            |                         |                                              |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|
| Coût des EI : Augmentation ALAT et ASAT         | EI sévère                                                                                  | 1 395,43 €              | Tarifs 2022<br>ScanSanté                     |
| Coût de transport dans le centre administrateur | Tarif kilométrique : 0,89 €/km<br>Distance moyenne entre logement et centre administrateur | 712 €                   | Publication de l'état<br>Hypothèse<br>Calcul |
| Coût de transport                               | Associé aux différentes ressources nécessitant une hospitalisation (par exemple, les EI)   | 115,64 € (Aller-retour) | Cour des comptes 2019                        |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

**Tableau 9. tableau de synthèse sur les choix méthodologiques de l'AIB du produit évalué**

|                              | Choix méthodologiques                                                                                                                                                                                                | Argumentaire/hypothèses                                                                                                            | Références : guide HAS ou autres                                                                 |
|------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Perspective</b>           | Assurance maladie obligatoire                                                                                                                                                                                        | Conformément au guide HAS de l'analyse de l'impact budgétaire                                                                      | Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB                                                              |
| <b>Horizon temporel</b>      | 5 ans                                                                                                                                                                                                                | Compte tenu du caractère chronique de l'hémophilie B et des effets attendus à long terme de la thérapie génique                    | Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB                                                              |
| <b>Actualisation</b>         | Résultats de l'AIB non actualisés                                                                                                                                                                                    | /                                                                                                                                  | Guide HAS sur l'évaluation de l'AIB                                                              |
| <b>Populations d'intérêt</b> | Patients adultes atteints d'hémophilie B sévère et modérément sévère sans antécédent d'inhibiteur et préalablement traités par prophylaxie par FIX exogènes<br><br>Poids des patients de la cohorte Orphée : 79,2 kg | Population réduite par rapport à la population demandée au remboursement mais attendue celle majoritairement traitée en vie réelle | Essai clinique, avis CT<br><br>Cohorte Orphée, patients français adultes atteints d'hémophilie B |

|                                   |                                                                                                                                             |                                                                                                                                             |                                   |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Scénarios à comparer</b>       | HEMGENIX<br>Bras mixte                                                                                                                      | Bras mixte correspondant aux traitements de la phase pré-Lead de l'essai HOPE-B pour l'efficacité                                           | HOPE-B                            |
| <b>Coûts</b>                      | Coût d'HEMGENIX en 1 paiement à l'injection                                                                                                 | Fonctionnement de paiement actuel en France                                                                                                 | AS : Etalement des paiements      |
|                                   | Répartition du bras mixte pour les coûts selon les parts de marché française : 55% Alprolix® et 40% Idelvion®                               | Permet de refléter l'impact économique attendu des traitements prophylactiques car Benefix® est peu utilisé en France                       | Etude de marché – CSL Behring     |
|                                   | Non prise en compte des coûts imputables à l'arthroplastie                                                                                  | A 5 ans, au vue des données cliniques du CEM, aucune arthroplastie ne sera réalisée                                                         | Modèle d'efficience               |
|                                   | Coût de suivi indépendant du traitement reçu                                                                                                | Les patients traités par HEMGENIX sont attendus avoir le même suivi que tout patient atteint d'une hémophilie B sévère ou modérément sévère | Avis d'expert                     |
|                                   | Administration des concentrés de FIX en prophylaxie :<br>- 85% en auto-administration<br>- 15% par une infirmière                           | Permet de refléter au mieux la prise en charge                                                                                              | Avis d'expert                     |
|                                   | Répartition des saignements :<br>- 65% hémarthroses<br>- 35% saignements non articulaires                                                   | Prises en charge différentes                                                                                                                | Avis d'expert                     |
|                                   | Nombre de kilomètres séparant le domicile du centre administrateur                                                                          | Hypothèse très conservatrice (maximum retenu en moyenne)                                                                                    | /                                 |
| <b>Présentation des résultats</b> | Sous forme d'impact budgétaire non actualisé, en unité monétaire<br><br>Présentation détaillée des coûts par scénario et par poste de coûts | Conformément au guide méthodologique de la HAS pour l'analyse de l'impact budgétaire                                                        | Guide méthodologique de la HAS    |
| <b>Analyses de sensibilité</b>    | Analyse de sensibilité déterministe<br><br>Analyse de sensibilité : Cf.<br><br>.                                                            | Conformément au guide méthodologique de la HAS pour l'analyse de l'impact budgétaire                                                        | Guide méthodologique de la HAS(7) |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## 5.3. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

### 5.3.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

#### Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 112. Effectifs des populations rejointes de l'analyse d'impact budgétaire

| Populations d'intérêt                                                                       | Produit        | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|------|------|------|------|------|
| Population cible                                                                            |                | 300  | 301  | 302  | 303  | 304  |
| Scénario SANS HEMGENIX                                                                      |                |      |      |      |      |      |
| Population cible                                                                            | HEMGENIX       | 0    | 0    | 0    | 0    | 0    |
|                                                                                             | Traitement FIX | 300  | 301  | 302  | 303  | 304  |
| Scénario AVEC HEMGENIX                                                                      |                |      |      |      |      |      |
| Population re-<br>jointe totale                                                             | HEMGENIX       | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Population re-<br>jointe traitée au<br>cours de l'année<br>(nouveaux pa-<br>tients traités) |                | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |
| Population re-<br>jointe                                                                    | Traitement FIX | ■    | ■    | ■    | ■    | ■    |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

#### Coûts totaux et désagrégés par poste

Tableau 113. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario

| Années                                                                        | 2024         | 2025         | 2026         | 2027         | 2028         | Cumul         |
|-------------------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| <u>Scénario « sans HEMGENIX »</u>                                             |              |              |              |              |              |               |
| <u>Coût total</u>                                                             | 69 705 909 € | 69 938 262 € | 70 170 615 € | 70 402 968 € | 70 635 321 € | 350 853 075 € |
| Coûts associés aux patients traités par les FIX                               |              |              |              |              |              |               |
| Coût d'acquisition                                                            | 64 504 445 € | 64 719 459 € | 64 934 474 € | 65 149 489 € | 65 364 504 € | 324 672 371 € |
| Coût d'administra-<br>tion                                                    | 16 848 €     | 16 904 €     | 16 960 €     | 17 016 €     | 17 073 €     | 84 802 €      |
| Coût de suivi de la<br>pathologie et de<br>prise en charge<br>des saignements | 5 184 616 €  | 5 201 898 €  | 5 219 181 €  | 5 236 463 €  | 5 253 745 €  | 26 095 903 €  |
| <u>Scénario « avec HEMGENIX »</u>                                             |              |              |              |              |              |               |
| <u>Coût total</u>                                                             | ■            | ■            | ■            | ■            | ■            | ■ €           |

| Années                                                               | 2024         | 2025         | 2026         | 2027         | 2028         | Cumul         |
|----------------------------------------------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| Coût d'acquisition                                                   |              |              |              |              |              | €             |
| Coût d'administration                                                | 91 055 €     | 165 038 €    | 268 423 €    | 401 098 €    | 518 426 €    | 1 444 041 €   |
| Coût de suivi de la pathologie et de prise en charge des saignements | 5 167 485 €  | 5 147 407 €  | 5 100 249 €  | 5 017 920 €  | 4 902 606 €  | 25 335 667 €  |
| Coûts des EI                                                         | 244 €        | 489 €        | 831 €        | 1 270 €      | 1 661 €      | 4 495 €       |
| Coûts associés aux patients traités par FIX                          |              |              |              |              |              |               |
| Coût d'acquisition                                                   | 63 429 370 € | 61 494 237 € | 58 054 000 € | 52 678 630 € | 45 583 141 € | 281 239 378 € |
| Coût d'administration                                                | 16 567 €     | 16 062 €     | 15 163 €     | 13 759 €     | 11 906 €     | 73 457 €      |
| Coût de suivi de la pathologie et de prise en charge des saignements | 5 098 206 €  | 4 942 668 €  | 4 666 155 €  | 4 234 103 €  | 3 663 769 €  | 22 604 927 €  |
| Coûts associés aux patients traités par HEMGENIX                     |              |              |              |              |              |               |
| Coût d'acquisition                                                   |              |              |              |              |              |               |
| Coût d'administration                                                | 74 488 €     | 148 977 €    | 253 260 €    | 387 339 €    | 506 520 €    | 1 370 584 €   |
| Coût de suivi de la pathologie et de prise en charge des saignements | 69 279 €     | 204 740 €    | 434 094 €    | 738 816 €    | 1 238 811 €  | 2 730 740 €   |
| Coûts des EI                                                         | 244 €        | 489 €        | 831 €        | 1 270 €      | 1 661 €      | 4 495 €       |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## Impact budgétaire

Tableau 114. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction d'HEMGENIX dans la population de l'indication demandée au remboursement

| Années                                                               | 2024                   | 2025                    | 2026                     | 2027                      | 2028                      | Cumul                       |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------------|
| <u>Coût total</u>                                                    |                        |                         |                          |                           |                           |                             |
|                                                                      |                        |                         |                          |                           |                           | (62,76%)*                   |
| Coût d'acquisition                                                   |                        |                         |                          |                           |                           |                             |
| Coût d'administration                                                | 74 207 €<br>(440,45%)* | 148 134 €<br>(876,32%)* | 251 463 €<br>(1482,65%)* | 384 082 €<br>(2 257,12%)* | 501 353 €<br>(2 936,59%)* | 1 359 240 €<br>(1 602,85%)* |
| Coût de suivi de la pathologie et de prise en charge des saignements | -17 132 €<br>(-0,33%)* | -54 491 €<br>(-1,05%)*  | -118 931 €<br>(-2,28%)*  | -218 543 €<br>(-4,17%)*   | -351 138 €<br>(-6,68%)*   | -760 235 €<br>(-2,91%)*     |

| Années       | 2024     | 2025    | 2026    | 2027    | 2028    | Cumul   |
|--------------|----------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Coûts des EI | 244,30 € | 489 €   | 831 €   | 1 270 € | 1 661 € | 4 495 € |
|              | (100%)*  | (100%)* | (100%)* | (100%)* | (100%)* | (100%)* |

\*% de variation du poste de coût/dépense par rapport au scénario sans HEMGENIX.

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

### 5.3.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 115. Analyses de scénario sur les parts de marché d'HEMGENIX

| Analyse en scénarios sur la distribution des parts de marché | 2024 | 2025 | 2026 | 2027 | 2028 |
|--------------------------------------------------------------|------|------|------|------|------|
| Analyse en scénario 1 :                                      |      |      |      |      |      |
| Parts de marché HEMGENIX                                     | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Nombre de nouveaux patients traités par HEMGENIX             | █    | █    | █    | █    | █    |
| Nombre de patients cumulé traités par HEMGENIX               | █    | █    | █    | █    | █    |
| Parts de marché FIX                                          | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Analyse en scénario 2 :                                      |      |      |      |      |      |
| Parts de marché HEMGENIX                                     | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |
| Nombre de nouveaux patients traités par HEMGENIX             | █    | █    | █    | █    | █    |
| Nombre de patients cumulé traités par HEMGENIX               | █    | █    | █    | █    | █    |
| Parts de marché FIX                                          | ████ | ████ | ████ | ████ | ████ |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 116. Analyses de scénario sur le prix d'HEMGENIX

|                     | Prix d'HEMGENIX |
|---------------------|-----------------|
| Analyse principale  | ████ €          |
| Diminution de -2,5% | ████ €          |
| Diminution de -5%   | ████ €          |
| Diminution de -7,5% | ████ €          |
| Diminution de -10%  | ████ €          |
| Diminution de -15%  | ████ €          |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 117. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation

|                                      | Paramètres | Analyse principale | Analyse de sensibilité | IB | % variation |
|--------------------------------------|------------|--------------------|------------------------|----|-------------|
| IB de l'analyse principale : █████ € |            |                    |                        |    |             |

|      |                                                                                                          |                                  |                                                                                                                                  |          |         |
|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------|---------|
| AS 1 | Comparateurs                                                                                             | Alprolix® et Idelvion®           | Bras mixte d'HOPE-B                                                                                                              | ██████ € | 0,07%   |
| AS 2 |                                                                                                          |                                  | Alprolix® (comparaison indirecte)                                                                                                | ██████ € | 2,89%   |
| AS3  |                                                                                                          |                                  | Idelvion® (comparaison indirecte)                                                                                                | ██████ € | -2,97%  |
| AS4  | Poids de la population simulée                                                                           | HOPE-B : 79,2 kg                 | CEPS : 70 kg                                                                                                                     | ██████ € | 2,27%   |
| AS 5 |                                                                                                          |                                  | HOPE-B : 85,1 kg                                                                                                                 | ██████ € | -1,45%  |
| AS 6 |                                                                                                          |                                  | FranceCoag : 75 kg                                                                                                               | ██████ € | 1,04%   |
| AS 7 | Population simulée                                                                                       | Population FAS                   | Population mFAS                                                                                                                  | ██████ € | -0,84%  |
| AS8  | Nombre de saignement pour Alprolix® et Idelvion®                                                         | Phase pré-Lead de l'essai HOPE-B | Patients traités par EHL dans la période pré-Lead de l'essai HOPE-B                                                              | ██████ € | 0,34%   |
| AS9  | Reprise de la prophylaxie                                                                                | Pour un taux de FIX < 3%         | Pour un taux de FIX < 2%                                                                                                         | ██████ € | 0,00%   |
| AS10 |                                                                                                          |                                  | Prophylaxie pour un taux de FIX < 5%                                                                                             | ██████ € | 0,01%   |
| AS11 | EI                                                                                                       | EI sévère pris en compte         | EI non pris en compte                                                                                                            | ██████ € | -0,002% |
| AS12 |                                                                                                          |                                  | Prise en compte des EI selon une approche par patient intégrant tous les stades de sévérité des EI « Augmentation ALAT et ASAT » | ██████ € | 0,0002% |
| AS13 | Observance                                                                                               | 100%                             | Posologie : RCP<br>Observance : 85%                                                                                              | ██████ € | 2,96%   |
| AS14 |                                                                                                          |                                  | Posologie : expert<br>Observance : 85%                                                                                           | ██████ € | 0,65%   |
| AS15 | Arthroplastie                                                                                            | 0%                               | Données issues du CEM                                                                                                            | ██████ € | -1,11%  |
| AS16 | Coût HEMGENIX                                                                                            | 1 paiement à l'injection         | Coût étalé sur 5 ans                                                                                                             | ██████ € | -67,00% |
| AS17 | Coût de prise en charge des patients dont l'éligibilité est testée, mais qui sont finalement non traités | Pris en compte                   | Non pris en compte                                                                                                               | ██████ € | -0,01%  |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

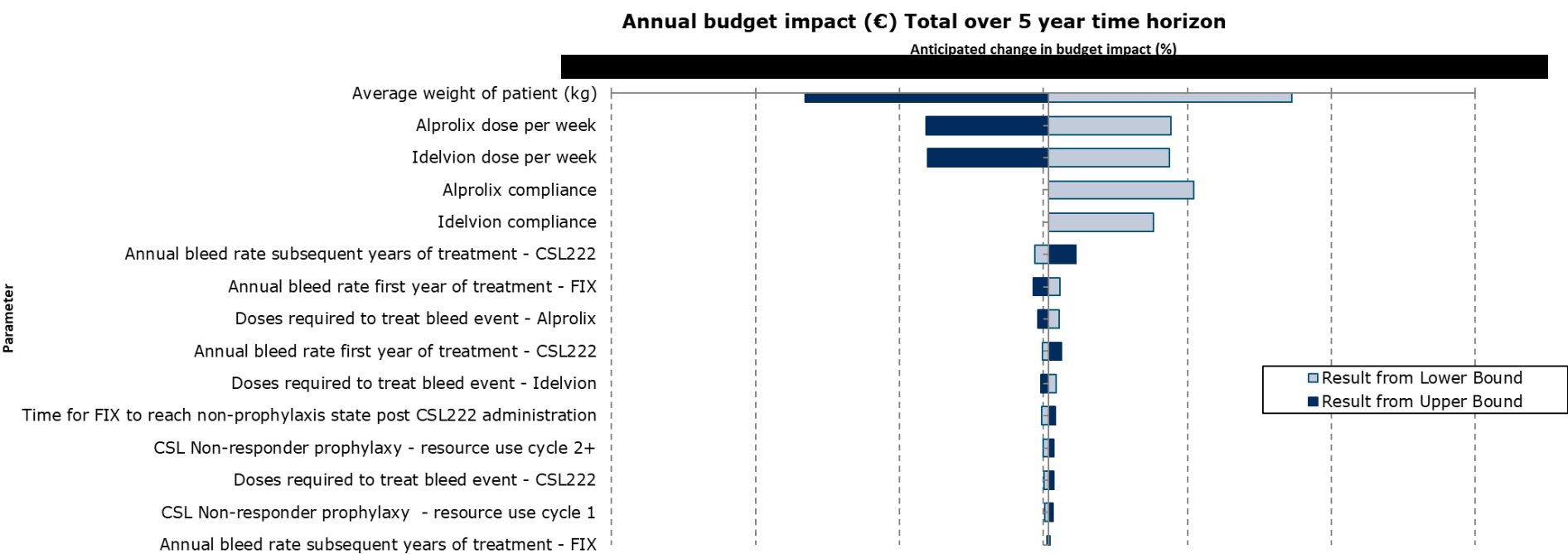
**Tableau 118. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe - 15 premiers paramètres**

| Paramètres | Valeur de référence | Analyses déterministes |             | Impact budgétaire |             | % variation                         |                                     |
|------------|---------------------|------------------------|-------------|-------------------|-------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
|            |                     | Borne basse            | Borne haute | Borne basse       | Borne haute | Variation associée à la borne basse | Variation associée à la borne haute |

| Analyse principale : IB = ██████████                                          |       |       |       |        |                     |        |        |
|-------------------------------------------------------------------------------|-------|-------|-------|--------|---------------------|--------|--------|
| Poids des patients                                                            | 79,2  | 63,36 | 95,04 | ██████ | ██████ €            | 3,84%  | -3,84% |
| Alprolix® – Dose par semaine                                                  | 2 600 | 2 080 | 3 120 | ██████ | ██████ €            | 1,93%  | -1,93% |
| Idelvion® - Dose par semaine                                                  | 1 820 | 1 456 | 2 184 | ██████ | ██████              | 1,91%  | -1,91% |
| Observance – Alprolix®                                                        | 100%  | 80%   | 100%  | ██████ | ██████ €            | 2,29%  | 0,00%  |
| Observance – Idelvion®                                                        | 100%  | 80%   | 100%  | ██████ | ██████              | 1,66%  | 0,00%  |
| Taux de saignement annuel les années suivantes - HEMGENIX                     | 0,99  | 0,48  | 2,03  | ██████ | ██████ €            | -0,21% | 0,44%  |
| Taux de saignement annuel la 1ère année – FIX                                 | 3,65  | 2,82  | 4,74  | ██████ | ██████              | 0,18%  | -0,24% |
| Fréquence – Dose de FIX en cas de saignement – Alprolix®                      | 1     | 0,8   | 1,2   | ██████ | ██████              | 0,17%  | -0,17% |
| Taux de saignement annuel la 1ère année - HEMGENIX                            | 0,99  | 0,48  | 2,03  | ██████ | ██████              | -0,10% | 0,20%  |
| Fréquence – Dose de FIX en cas de saignement – Idelvion®                      | 1     | 0,8   | 1,2   | ██████ | ██████              | 0,12%  | -0,12% |
| Nombre de semaine pour arrêter la prophylaxie après administration d'HEMGENIX | 3     | 2,4   | 3,6   | ██████ | ██████              | -0,10% | 0,10%  |
| HEMGENIX – Patients non-répondeurs (cycle 2+)                                 | 1     | 0,8   | 1,2   | ██████ | ██████ 355<br>129 € | -0,08% | 0,08%  |
| Fréquence – Dose de FIX en cas de saignement - HEMGENIX                       | 1     | 0,8   | 1,2   | ██████ | ██████              | -0,08% | 0,08%  |
| HEMGENIX – Patients non-répondeurs (cycle 1)                                  | 1     | 0,8   | 1,2   | ██████ | ██████              | -0,07% | 0,07%  |
| Taux de saignement annuel les années suivantes - FIX                          | 3,65  | 2,82  | 4,74  | ██████ | ██████              | 0,02%  | -0,02% |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Figure 14. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe



Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 119. Résultats des analyses de scénario sur l'évolution des parts de marché

|                                 | Parts de marché                                                                                                                                                                           | Impact budgétaire | Variation de l'impact budgétaire |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------------------------|
| <b>Analyse principale</b>       | <ul style="list-style-type: none"> <li>— 2024 : [REDACTED]</li> <li>— 2025 : [REDACTED]</li> <li>— 2026 : [REDACTED]</li> <li>— 2027 : [REDACTED]</li> <li>— 2028 : [REDACTED]</li> </ul> | [REDACTED] €      | NA                               |
| <b>Analyse de sensibilité 1</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>— 2024 : [REDACTED]</li> <li>— 2025 : [REDACTED]</li> <li>— 2026 : [REDACTED]</li> <li>— 2027 : [REDACTED]</li> <li>— 2028 : [REDACTED]</li> </ul> | [REDACTED] €      | 26,09%                           |
| <b>Analyse de sensibilité 2</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>— 2024 : [REDACTED]</li> <li>— 2025 : [REDACTED]</li> <li>— 2026 : [REDACTED]</li> <li>— 2027 : [REDACTED]</li> <li>— 2028 : [REDACTED]</li> </ul> | [REDACTED] €      | -23,85%                          |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

Tableau 120. Résultats des analyses de scénario sur le prix d'HEMGENIX

|                           | Prix d'HEMGENIX | Impact budgétaire | Variation de l'impact budgétaire |
|---------------------------|-----------------|-------------------|----------------------------------|
| <b>Analyse principale</b> | [REDACTED]      | [REDACTED]        | NA                               |
| <b>Diminution de 2,5%</b> | [REDACTED]      | [REDACTED]        | -2,99%                           |
| <b>Diminution de 5%</b>   | [REDACTED]      | [REDACTED]        | -5,97%                           |
| <b>Diminution de 7,5%</b> | [REDACTED]      | [REDACTED]        | -8,96%                           |
| <b>Diminution de 10%</b>  | [REDACTED]      | [REDACTED]        | -11,95%                          |
| <b>Diminution de 15%</b>  | [REDACTED]      | [REDACTED]        | -17,92%                          |

Source : Rapport technique de l'AIB du 08/11/2023 transmis par l'industriel

## Table des annexes

---

|           |                                     |     |
|-----------|-------------------------------------|-----|
| Annexe 1. | Documents supports                  | 110 |
| Annexe 2. | Échange technique avec l'industriel | 111 |

## Annexe 1. Documents supports

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

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

- rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 20/03/2023 puis version actualisée le 08/11/2023) ;
- rapport technique de l'analyse économique (version du 20/03/2023 puis actualisée le 08/11/2023) ;
- version électronique du modèle économique au format Excel (version 20/03/2023 puis actualisée le 08/11/2023) ;
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version du 20/03/2023 puis actualisée le 08/11/2023) ;
- version électronique du modèle économique au format Excel (version du 20/03/2023 puis actualisée le 08/11/2023) ;
- réponses aux questions techniques adressées le 08/11/2023.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- documents supports.

## Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 08/11/2023 et n'a pas sollicité un échange lors du groupe technique.

---

### ANALYSE D'EFFICIENCE

---

#### DONNEES CLINIQUES

1. Quelle est la durée de suivi médian des patients au *cut-off* de 2 ans de suivi dans l'essai clinique HOPE-B, et quel est le nombre total de patients ayant eu un suivi effectif de 2 ans ?
2. Depuis le dépôt du dossier, disposez-vous de données de l'essai clinique HOPE B présentant une durée de suivi plus longue ?

#### CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

##### Type d'analyse et choix du critère de résultat

1. A titre exploratoire, en complément des analyses coût-utilité et coût-efficacité retenant la durée de vie, pouvez-vous envisager de conduire une analyse coût-efficacité retenant un autre résultat de santé (par exemple les saignements) ?

##### Comparateurs

1. Dans le rapport technique de l'analyse de l'efficacité, il est indiqué que dans la population de l'indication française, la proportion de patients traités par concentrés de FIX exogène à la demande est « *faible, en diminution et au maximum de 20%* ».
  - a. Pouvez-vous davantage décrire et discuter le profil des patients faisant appel à un traitement à la demande, et pouvez-vous davantage discuter l'impact de l'exclusion de cette modalité de traitement sur les conclusions de l'analyse ?
  - b. Par ailleurs, existe-t-il des études comparant l'efficacité d'un traitement à la demande à celle d'un traitement prophylactique ?

##### Horizon temporel

1. **Compte-tenu du recul actuel sur la durabilité de l'effet du traitement, et de l'incertitude liée notamment aux choix et hypothèses de modélisation relatif à l'extrapolation de la durabilité de l'efficacité du traitement, pouvez-vous, sauf argumentation contraire solide, envisager une réduction de la durée de l'horizon temporel en analyse de référence (et conduire des analyses de sensibilité en scénario autour de ce nouvel horizon temporel) ?**  
**Cette question devra notamment être traitée en lien avec les réponses apportées aux questions relatives à la durabilité de l'effet du traitement.**

---

### CHOIX DE MODELISATION

#### Population simulée

3. **Pouvez-vous approfondir la discussion sur la comparabilité du poids des patients de l'essai HOPE B à celui des patients de la population française de l'indication, au regard notamment des données françaises à disposition, et des résultats des analyses de sensibilités conduites ? A l'aune des éléments de discussion développés, le poids de la population simulée en analyse de référence pourra être modifié.**
4. Pouvez-vous justifier statistiquement et cliniquement le choix d'une distribution normale centrée sur la valeur 11 du score de Pettersson à l'initiation de la modélisation ?

5. Disposez-vous de données permettant de comparer, parmi les patients porteurs d'anticorps préexistants dirigés contre la capsid du vecteur de l'AAV5, la répartition des titres d'anticorps entre les patients de l'essai HOPE-B et les patients de la population de l'indication française ?

En lien avec la question 3, pouvez-vous discuter de l'impact sur les résultats de l'analyse, et de l'incertitude générée par une éventuelle différence en matière de titre d'anticorps ?

## Choix et structure du modèle

### Structure du modèle

6. Un modèle de Markov, dont la structure repose sur le score de Pettersson et par conséquent sur les saignements articulaires a été retenu.

**Pouvez-vous davantage justifier le choix de la structure du modèle, préféré notamment à un modèle basé sur les types de saignements ou autres critères ? Avez-vous envisagé des structures de modèle se fondant sur d'autres scores utilisés dans l'hémophilie (par exemple le score hémorragique ISTH BATH, ou le score d'atteinte articulaire HJHS) ? L'argumentaire développé devra aborder les éléments suivants :**

- la justification de la définition des états de santé et leur degré de pertinence pour refléter la démonstration de l'efficacité observée dans l'essai clinique, l'histoire de la pathologie et l'évolution du parcours du soins du patient en pratique réelle ;
- l'hypothèse selon laquelle le score d'utilité est indépendant des états de santé du modèle ;
- l'absence actuelle d'utilisation du score de Pettersson en pratique clinique courante et sa focalisation sur les saignements articulaires uniquement
- le recours à des hypothèses et des sources de données externes, pour l'estimation du score de Pettersson à l'initiation d'une part, et pour la modélisation de l'évolution du score de Pettersson d'autre part.

### Evènements intercurrents

7. **Pouvez-vous explicitement indiquer et justifier les types de saignements modélisés (tous saignements, saignements traités, saignements articulaires), et éventuellement faire le lien avec les critères de jugement de l'essai HOPE-B ? Pouvez-vous indiquer si, dans le modèle, l'impact sur la qualité de vie et les coûts relatifs à leur prise en charge diffèrent selon le type de saignements ? En particulier, les saignements non-traités ont-ils un retentissement sur la qualité de vie de patients ?**
8. Dans le modèle, la chirurgie ne peut survenir que pour l'état PS 21-28, or, comme précisé dans le tableau 25 du rapport technique d'efficience, les experts consultés indiquent qu'elle peut également intervenir dans l'état PS 13-20.
- Est-il envisageable et pertinent, en vous appuyant sur les données à disposition, de modéliser l'arthroplastie dans l'état PS 13-20 en analyse de référence ? Sinon, pouvez-vous conduire une analyse de sensibilité en scénario ?
  - Le cas contraire, pouvez-vous a minima discuter l'impact de l'absence de modélisation de la chirurgie dans l'état PS 13-20 sur les résultats de l'analyse de référence ?

## Estimation des probabilités d'occurrence et de transition

- Pouvez-vous indiquer si les saignements articulaires, dont les taux sont présentés dans les tableaux 18 et 19 du rapport technique, sont une sous-catégorie des saignements traités ?**
- Pouvez-vous davantage justifier le choix du recours aux avis d'experts préféré aux sources de données identifiées pour modéliser le taux d'arthroplastie ? A défaut d'une argumentation robuste, le recours à des données issues de la littérature est attendu.**

3. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique et de l'incertitude générée par l'hypothèse formulée selon laquelle l'espérance de vie des patients atteints d'hémophilie B est similaire à la population générale française ? Disposez-vous de données relatives à la survie des patients dans l'indication ou dans l'hémophilie B ?
4. Pouvez-vous décrire la méthode de calcul des probabilités de transition, et présenter les probabilités de transition ?

### Gestion de la dimension temporelle

1. L'utilisation de la méthode d'extrapolation de la durabilité fondée sur Shah et al. (2023) est sujette aux questions suivantes :
  - a. Une documentation (ou une annexe) technique sur l'utilisation de cette approche dans l'analyse est attendue. En particulier, il est attendu de décrire les modèles statistiques retenus (programme, variables à expliquer, covariables, description des diagnostics statistiques) et de fournir les données individuelles (si possible) utilisées dans les estimations.
  - b. Des analyses de sensibilité en scénarios (notamment avec comme covariable supplémentaire l'élévation des ALT) et a minima une discussion approfondie des limites du modèle mixte retenu dans la publication sur les résultats du modèle sont attendues. A titre indicatif et non exhaustif, l'analyse de l'impact de l'hypothèse « *d'une évolution linéaire de la transformation logarithmique du facteur IX dans le temps* » sur l'incertitude associé aux résultats du modèle est attendu.
  - c. L'exploration de la forte variabilité observée au niveau des valeurs élevées du facteur IX (page 235, Shah et al, 2023) et qui est susceptible d'entraîner un biais dans les prévisions relatives à ce paramètre est attendue, et a minima une discussion approfondie devrait être fournie.
  - d. L'approche bayésienne a été préférée à l'approche fréquentiste sur la base des critères d'ajustement statistiques AIC et BIC. Pouvez-vous argumenter davantage ce choix de l'approche bayésienne et présenter ces données d'ajustement statistiques et de manière générale toute information complémentaire documentant ces approches ?
  - e. Une hypothèse d'absence d'imputation des données manquantes est posée, pouvez-vous présenter et décrire la répartition des données manquantes par patient et dans le temps ? Des méthodes alternatives de gestion des données manquantes avaient-elles été envisagées ?
2. Pouvez-vous discuter de la robustesse des données extrapolées issues de Shah et al. (2023) et de l'incertitude générée par la mobilisation de ces dernières pour estimer la durabilité de l'effet du traitement par etranacogene dezaparvovec à long terme ?
3. Pouvez-vous discuter de l'incertitude quant à la transposabilité des résultats de l'extrapolation issues de Shah et al. (2023) chez des patients qui seront traités en pratique courante dont le taux d'anticorps neutralisants anti-AAV5 à l'instauration du traitement est supérieur à un titre de 1:678 ?
4. Pouvez-vous développer un tableau comparant à différents points temporels, la proportion de patients concernée par une reprise de la prophylaxie selon différents seuils de FIX ?
5. Compte-tenu de l'incertitude relative au seuil de facteur IX à partir duquel la prophylaxie par FIX est réinstaurée, de l'impact de ce choix sur les résultats de l'analyse, et de l'absence de consensus concernant la définition de l'hémophilie modérément sévère, pouvez-vous rediscuter le choix du seuil et envisager un seuil plus élevé en analyse de référence ?
6. Pouvez-vous discuter de l'incertitude liée à l'application des taux de saignements, observés respectivement à 6 mois en phase pré-lead pour la prophylaxie par FIX et à 24 mois pour etranacogene dezaparvovec, sur l'ensemble de la durée de l'horizon temporel ?

7. Pour le bras traité par etranacogene dezaparvovec, l'hypothèse est faite qu'en l'absence de reprise de la prophylaxie par FIX à partir du seuil de FIX endogène <2%, le TAS reste constant quel que soit le taux de FIX endogène. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique de cette hypothèse et de son impact sur les résultats ?
8. Une hypothèse d'absence de retraitement implicite est formulée. Pouvez-vous discuter l'éventualité d'un retraitement des patients à moyen ou long terme ?

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

9. Pouvez-vous effectuer une discussion approfondie de la comparabilité des sources de données mobilisées en analyse de référence à la population d'analyse ? Pouvez-vous notamment développer un tableau synthétisant pour chacune des sources de données mobilisées en analyse de référence, la méthode d'élicitation des préférences, les caractéristiques de la population étudiée (indication, âge, nationalité) ?

### Etats de santé

10. De manière générale, une description des étapes du processus d'estimation des scores d'utilité est attendue.
11. **Pouvez-vous indiquer la fréquence de l'administration des questionnaires de qualité de vie au cours de l'essai HOPE-B, et pouvez-vous présenter le taux de réponse au cours du temps ainsi que l'éventuelle méthode de gestion des données manquantes ?**
12. Concernant les estimations présentées dans les tableaux 26 et 27 du rapport technique ?
  - a. Pouvez-vous fournir la documentation technique des modèles statistiques sur lesquelles ont reposées ces estimations ?
  - b. En particulier, pouvez-vous décrire et justifier cliniquement le choix des covariables retenues ?
  - c. Pouvez-vous décrire la méthode de détermination du seuil de significativité ( $p < 0,0185$ ) mentionnée en note du tableau 27 ?
  - d. Pouvez-vous présenter l'estimation du score d'utilité correspondant à pré-lead baseline ?
13. **Pouvez-vous comparer et discuter les valeurs des scores d'utilité issus de l'essai HOPE-B, avec celles de la population générale, et avec celles des patients atteints d'hémophilie (hors saignements) rapportés par les études identifiées et mobilisées dans l'analyse ?**
14. Le bénéfice du traitement par etranacogene dezaparvovec sur l'utilité est modélisé à travers :
  - a. la différenciation de l'utilité des patients selon le traitement reçu,
  - b. la réduction de la fréquence des saignements pour lesquels des désutilités sont associées.

**Pouvez-vous discuter et apporter une justification approfondie quant à la considération du bénéfice d'etranacogene dezaparvovec simultanément à travers ces deux approches ?**

- D'autres approches de modélisation ont-elles été envisagées (par exemple : approche du scénario 25, ou en fonction du temps passé dans chaque état de santé tel qu'observé dans l'étude de l'ICER 2022 portant sur etranacogene dezaparvovec et Roctavian) ?
  - **A la lumière des éléments de réponse apportés, et du caractère ouvert de l'essai HOPE-B, une modification de l'analyse de référence visant à proposer une approche robuste pourra être envisagée.**
15. Pouvez-vous davantage décrire la méthode et les sources de données mobilisées dans l'analyse de sensibilité en scénario 25 ?
  16. Pouvez-vous discuter l'absence d'évolution des scores d'utilité en fonction de l'âge de la cohorte ?

## Saignements

17. Pouvez-vous justifier le recours aux avis d'experts pour l'estimation de la durée des saignements ? Des données ont-elles été identifiées dans la littérature ? Pouvez-vous explorer l'incertitude liée à la durée des saignements en analyse de sensibilité ?
18. Pouvez-vous discuter de l'impact sur les résultats et de l'incertitude générée par l'ensemble des choix et hypothèses formulées relatifs à la modélisation des désutilités liées aux saignements ?

## L'arthroplastie

19. La perte de qualité de vie liée à l'arthroplastie semble être appliquée durant un cycle, soit une année.
  - a. Pouvez-vous documenter et justifier la durée du retentissement de cet événement ?
  - b. Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité sur cette durée ?

---

## IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

20. Pouvez-vous clarifier la source considérée pour définir la durée de maintien de la prophylaxie par FIX en post-administration de etranacogene dezaparovec ? La durée de 3 semaines mentionnée dans le rapport technique (section 5.7.2.1 page 100), est-elle une moyenne observée dans l'essai HOPE B ou s'agit-il d'une durée fixe préalablement définie ?
21. **Disposez-vous de données d'observance de la prophylaxie par FIX issues de l'essai HOPE B ? Pouvez-vous justifier, l'application en analyse de référence d'un taux d'observance de 100% pour la prophylaxie par FIX exogène ?**  
**Sauf argumentation contraire, il est attendu que l'observance modélisée soit cohérente avec les données de l'essai sur lesquelles repose la modélisation de l'efficacité de la prophylaxie par FIX.** Au regard de l'impact important de ce paramètre sur les résultats de l'analyse, des analyses de sensibilité en scénario sont attendues.
22. Pouvez-vous fournir les questionnaires complétés par les experts qui ont été mobilisés dans l'estimation de la mesure des ressources consommées ? Pouvez-vous discuter la représentativité des experts consultés par rapport à la pratique française ?
23. Concernant l'estimation des coûts relatifs aux prises en charge hospitalières, pouvez-vous discuter la validité des coûts de séjours estimés à partir de l'étude nationale des coûts au regard du taux de sondage et de l'erreur relative de l'échantillonnage (cf. guide méthodologique) ?
24. Le coût d'une consultation auprès d'un psychologue paraît faible. Pouvez-vous vous assurer que le coût retenu correspond à la perspective retenue ?

---

## ANALYSES DE SENSIBILITE

25. Pouvez-vous expliquer ce qu'il est entendu tableau 25 page 71 du rapport technique par « *La structure est testée par le biais de choix ne prenant pas en compte l'évolution de la maladie mais seulement l'impact direct des saignements.* », à quelle analyse est-il fait référence ?
26. Pouvez-vous décrire la méthode sur laquelle repose l'analyse de sensibilité AS9 portant sur l'intégration des EHL uniquement ?
27. Pouvez-vous discuter et interpréter les résultats de l'analyse de sensibilité en scénario 35 ?
28. Pouvez-vous fournir une analyse de sensibilité testant uniquement les posologies basées sur les avis d'experts ? Pouvez-vous détailler les données sur lesquelles reposent cette analyse en présentant explicitement les posologies considérées ?
29. **Pouvez-vous intégrer à l'analyse de sensibilité probabiliste la durabilité de l'effet du traitement d'etranacogene dezaparovec ?**

30. Pouvez-vous retenir des variations de prix plus importantes dans l'analyse de sensibilité sur le prix d'etranacogene dezaparvovec ?

## PRESENTATION DES RESULTATS

31. Dans la présentation des résultats désagrégés, pouvez-vous décomposer et interpréter les gains ou pertes de QALY par événements (saignements traités, saignements articulaires, arthroplasties, événements indésirables) ?
32. Concernant les résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres, **pouvez-vous commenter les paramètres dont la variation entraîne une sensibilité importante des résultats en matière de coûts ou de QALY ?**

---

## ANALYSE D'IMPACT BUDGETAIRE

---

### Population cible

1. Pouvez-vous davantage décrire, documenter et expliciter comment l'effectif de 320 patients est déterminé en année 1 ? Un schéma analytique est attendu.

### Scénario à comparer

#### Prise en charge actuelle

2. En lien avec la question 4 de l'analyse de l'efficacité, pouvez-vous discuter de l'impact sur la conclusion de l'analyse de l'exclusion des traitements prophylactiques par concentré de FIX exogènes à la demande ?

#### Estimation des parts de marché

3. Pouvez-vous détailler davantage les hypothèses internes sur lesquelles reposent l'estimation des parts de marché ?

### Modèle de l'AIB

4. Pouvez-vous justifier le choix du type de modèle (prévalent et incident) et de l'approche analytique retenus et notamment sur la description de l'incidence ?

# Table des illustrations et des tableaux

## Table des figures

|                                                                                                                                                                                                    |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Figure 1 : Parts de marché des prophylaxie par FIX .....                                                                                                                                           | 38        |
| Figure 2. Structure du modèle.....                                                                                                                                                                 | 41        |
| Figure 3. Préviation de la proportion cumulative de participants ayant un niveau d'activité du facteur IX <2% pour 1000 futurs participants .....                                                  | 42        |
| Figure 4. Flowchart de la sélection des manuscrits.....                                                                                                                                            | 58        |
| Figure 5. Sites administrateurs de la thérapie génique HEMGENIX en France.....                                                                                                                     | 66        |
| Figure 6. Proportion cumulée de participants avec des niveaux d'activité du facteur IX estimés (médians) <2% pour les participants observés extrapolés sur 25 ans : Modèle bayésien (N=55) .....   | 70        |
| Figure 7. Proportion cumulée de participants avec des niveaux d'activité du facteur IX estimés (médians) <2% pour les participants observés extrapolés sur 25 ans : Modèle bayésien (N=1000) ..... | 70        |
| Figure 8. Taux moyen de FIX pour les cohortes 1 et 2 de la phase 1/2 de l'AMT-060.....                                                                                                             | 77        |
| Figure 9. Nuage de points sur le plan coût-efficacité de l'analyse principale .....                                                                                                                | 89        |
| Figure 10. Courbe d'acceptabilité de l'analyse principale .....                                                                                                                                    | 90        |
| <b>Figure 11. Part de marché patients des traitements prophylactiques en France (source : étude de marché Adivo -Q2-2022) .....</b>                                                                | <b>96</b> |
| Figure 12. Structure du modèle d'impact budgétaire d'HEMGENIX.....                                                                                                                                 | 97        |
| Figure 13. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe .....                                                                                                                     | 107       |

## Table des tableaux

|                                                                                                |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience.....                                 | 7         |
| Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire.....                          | 8         |
| Tableau 3. Contexte administratif* .....                                                       | 9         |
| Tableau 4. Contexte clinique .....                                                             | 10        |
| Tableau 5. Essais cliniques en cours.....                                                      | 10        |
| Tableau 6. Traitements prophylactiques reçus lors de la phase pré-Lead.....                    | 38        |
| <b>Tableau 7. Caractéristiques et résultats des comparaisons indirectes .....</b>              | <b>38</b> |
| Tableau 8. Données issues des comparaisons indirectes.....                                     | 39        |
| Tableau 9. Caractéristiques des patients d'HOPE-B .....                                        | 39        |
| Tableau 10. Population simulée versus données françaises disponibles .....                     | 40        |
| Tableau 11. Hypothèses d'extrapolation des variables du modèle pour l'analyse principale ..... | 41        |
| Tableau 12. Perte d'effet considérée dans le modèle.....                                       | 42        |
| Tableau 13. Taux de facteur IX – HOPE- B .....                                                 | 42        |

|                                                                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 14. Caractéristiques des publications identifiées pour le score de Pettersson à Baseline ...               | 43 |
| Tableau 15. Répartition des patients dans les états de santé à <i>Baseline</i> .....                               | 43 |
| Tableau 16. Caractéristiques des publications identifiées pour l'évolution du score de Pettersson ...              | 43 |
| Tableau 17. Evaluation du critère principal d'efficacité de l'essai HOPE-B à 24 mois, population FAS .....         | 44 |
| Tableau 18. Taux annualisé de saignements articulaires de l'essai HOPE-B à 24 mois, population FAS .....           | 44 |
| Tableau 19. Taux annualisé de saignements articulaires de l'essai HOPE-B à 24 mois, population mFAS (N=52).....    | 44 |
| Tableau 20. Ratio standardisé de mortalité dans la littérature – Shapiro et al. 2022 .....                         | 45 |
| Tableau 21. Els sévères observés sur la période post-administration et lié au traitement par HEMGENIX .....        | 45 |
| Tableau 22. Sources identifiées pour documenter le taux d'arthroplastie.....                                       | 45 |
| Tableau 23. Proportion d'arthroplastie considérée dans le modèle .....                                             | 46 |
| Tableau 24. Score d'utilité EQ-5D-5L collectés dans HOPE-B.....                                                    | 46 |
| Tableau 25. Score d'utilité EQ-5D-5L collectés dans HOPE-B selon le bras de traitement .....                       | 46 |
| Tableau 26. Score d'utilité en fonction du score de Pettersson (analyse de sensibilité) .....                      | 47 |
| Tableau 27. Données d'utilité issues de la publication Burke et al. ....                                           | 47 |
| Tableau 28. Utilités issus de la publication Carroll et al.....                                                    | 47 |
| Tableau 29. Score d'utilité recalculé dans le modèle de l'ICER(28) pour l'arthroplastie.....                       | 47 |
| Tableau 30. Els sévères observés sur la période post-administration et lié au traitement par HEMGENIX .....        | 48 |
| Tableau 31. Avis économique publiés depuis 2022 appliquant une désutilité pour l'augmentation d'ALAT ou ASAT ..... | 48 |
| Tableau 32. Score d'utilité en fonction du bras de traitement en analyse principale.....                           | 48 |
| Tableau 33. Désutilité associée aux saignements.....                                                               | 48 |
| Tableau 34. Désutilité liée à l'arthroplastie.....                                                                 | 49 |
| Tableau 35. Désutilité associée aux EI retenue dans le modèle .....                                                | 49 |
| Tableau 36. Synthèse des données d'utilité considérées en analyse principale.....                                  | 50 |
| Tableau 37. Indice des prix à la consommation pour les biens et services de santé .....                            | 50 |
| Tableau 38. Valorisation du coût d'une consultation chez l'hématologue .....                                       | 50 |
| Tableau 39. Valorisation du coût d'une consultation chez l'hépatologue .....                                       | 51 |
| Tableau 40. Valorisation des actes biologiques réalisés en amont de l'administration d'HEMGENIX.....               | 51 |
| Tableau 41. Valorisation des actes techniques réalisés en amont de l'administration d'HEMGENIX .....               | 53 |
| Tableau 42. Tarif moyen d'une chambre d'hôtel considéré dans le modèle .....                                       | 54 |
| Tableau 43. Coût total générés en amont de l'administration.....                                                   | 54 |

|                                                                                                                                                 |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 44. Coûts considérés dans le modèle pour les patients réalisant les tests en amont de l'administration mais finalement non traités..... | 54 |
| Tableau 45. Coût d'administration correspondant au GHM 28Z17Z.....                                                                              | 54 |
| Tableau 46. Coût total administration + examens réalisés en amont considéré dans le modèle .....                                                | 55 |
| Tableau 47. Valorisation des actes techniques réalisés après l'administration d'HEMGENIX .....                                                  | 55 |
| Tableau 48. Coût suivi post-administration HEMGENIX.....                                                                                        | 55 |
| Tableau 49. Traitements du bras comparateur – Bras mixte de traitements prophylactiques.....                                                    | 55 |
| Tableau 50. Posologies disponibles dans les RCP des traitements du bras comparateur.....                                                        | 56 |
| Tableau 51. Posologies indiquées par les experts des traitements du bras comparateur.....                                                       | 56 |
| Tableau 52. Coût des traitements prophylactiques .....                                                                                          | 56 |
| Tableau 53. Valorisation de l'administration des traitements prophylactiques par l'IDE à domicile ....                                          | 57 |
| Tableau 54. Coût de l'administration des traitements prophylactique considéré dans le modèle.....                                               | 57 |
| Tableau 55. Critères d'inclusion de la SLR .....                                                                                                | 57 |
| Tableau 56. Fréquence de consultation du médecin généraliste.....                                                                               | 58 |
| Tableau 57. Fréquence de consultation du gastro-entérologue.....                                                                                | 58 |
| Tableau 58. Fréquence de consultation chez l'hématologue.....                                                                                   | 58 |
| Tableau 59. Fréquence de consultation en MPR .....                                                                                              | 58 |
| Tableau 60. Fréquence de consultation chez un masseur-kinésithérapeute .....                                                                    | 59 |
| Tableau 61. Fréquence de consultation d'un IDE.....                                                                                             | 59 |
| Tableau 62. Fréquence de consultation chez le psychologue .....                                                                                 | 59 |
| Tableau 63. Fréquence de consultation chez l'infectiologue .....                                                                                | 59 |
| Tableau 64. Fréquence de consultation chez le rhumatologue .....                                                                                | 59 |
| Tableau 65. Fréquence de consultation chez l'orthopédiste.....                                                                                  | 59 |
| Tableau 66. Fréquence de consultation chez le podologue .....                                                                                   | 59 |
| Tableau 67. Valorisation du coût d'une consultation chez l'hématologue .....                                                                    | 60 |
| Tableau 68. Valorisation du coût d'une consultation chez le gastro-entérologue.....                                                             | 60 |
| Tableau 69. Valorisation d'une séance chez le masseur-kinésithérapeute.....                                                                     | 60 |
| Tableau 70. Valorisation du coût d'une consultation chez le médecin MPR.....                                                                    | 60 |
| Tableau 71. Valorisation du coût d'une consultation chez le rhumatologue.....                                                                   | 60 |
| Tableau 72. Valorisation du coût d'une consultation chez l'orthopédiste .....                                                                   | 60 |
| Tableau 73. Examens biologiques réalisés tout au long de la prise en charge du patient.....                                                     | 61 |
| Tableau 74. Actes techniques réalisés tout au long de la prise en charge du patient.....                                                        | 61 |
| Tableau 75. Valorisation des actes biologiques .....                                                                                            | 61 |
| Tableau 76. Valorisation des actes techniques .....                                                                                             | 62 |
| Tableau 77. Coût généré par les patients non-répondeur dans HOPE-B .....                                                                        | 62 |
| Tableau 78. Coût des traitements correctifs pour la prise en charge des saignements .....                                                       | 63 |

|                                                                                                                                               |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tableau 79. Valorisation des actes d'échographie .....                                                                                        | 63 |
| Tableau 80. Fréquence des hospitalisations pour saignement.....                                                                               | 63 |
| Tableau 81. Valorisation des hospitalisations pour saignements .....                                                                          | 63 |
| Tableau 82. Coût d'une arthroplastie .....                                                                                                    | 64 |
| Tableau 83. EI de grade sévère liés au traitement HEMGENIX .....                                                                              | 64 |
| Tableau 84. Schéma thérapeutique recommandé par prednisolone en réponse à des augmentations du<br>taux d'ALAT (RCP HEMGENIX) .....            | 64 |
| Tableau 85. Valorisation des évènements indésirables (EI).....                                                                                | 65 |
| Tableau 86. Prix des corticothérapies .....                                                                                                   | 65 |
| Tableau 87. Coût de la corticothérapie dans le cadre de la prise en charge de l'augmentation<br>d'ASAT et d'ALAT .....                        | 65 |
| Tableau 88. Coût total des EI considéré dans le modèle .....                                                                                  | 65 |
| Tableau 89. Coût de transport jusqu'au centre administrateur .....                                                                            | 66 |
| Tableau 90. Coût de transport .....                                                                                                           | 66 |
| Tableau 91. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle .....                                                                    | 66 |
| Tableau 92. Taux de facteur IX médian .....                                                                                                   | 70 |
| Tableau 93. Caractéristiques des modèles médico-économiques identifiés dans la littérature.....                                               | 71 |
| Tableau 94. Taux annualisé de saignements disponibles dans la littérature .....                                                               | 76 |
| Tableau 95. Scores d'utilité dans Fischer et al. 2016 .....                                                                                   | 77 |
| Tableau 96. Validité croisée du modèle : comparaison des principaux choix structurants, de<br>sources, de modélisation et des résultats ..... | 77 |
| Tableau 97. Résultats de l'analyse principale .....                                                                                           | 80 |
| Tableau 98. Coûts par état de santé et par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée<br>totale de la simulation .....             | 80 |
| Tableau 99. Résultats de santé détaillés de l'analyse principale .....                                                                        | 81 |
| Tableau 100. Résultats de santé détaillés en fonction des éléments de l'analyse principale .....                                              | 81 |
| Tableau 101. Résultats sur les évènements .....                                                                                               | 82 |
| Tableau 102. Résultats actualisés de l'analyse principale en années de vie (AVs) et en QALYs .....                                            | 82 |
| Tableau 103. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et<br>probabilistes .....                                   | 83 |
| Tableau 104. Analyses de sensibilité déterministes sur les choix structurants et les choix de<br>modélisation .....                           | 85 |
| Tableau 105. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste .....                                                                         | 88 |
| Tableau 106. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation .....                                                      | 91 |
| Tableau 107. Population cible .....                                                                                                           | 96 |
| Tableau 108. Traitements prophylactiques reçus lors de la phase pré-Lead.....                                                                 | 96 |
| Tableau 109. Parts de marché d'HEMGENIX .....                                                                                                 | 97 |

|                                                                                                                                           |     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 110. Proportion de nouveaux patients traités par HEMGENIX par rapport à la population cible totale annuelle .....                 | 98  |
| Tableau 111. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle .....                                                               | 98  |
| Tableau 112. Effectifs des populations rejointes de l'analyse d'impact budgétaire .....                                                   | 102 |
| Tableau 113. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario .....                                                                  | 102 |
| Tableau 114. Impact budgétaire (IB) relatif à l'introduction d'HEMGENIX dans la population de l'indication demandée au remboursement..... | 103 |
| Tableau 115. Analyses de scénario sur les parts de marché d'HEMGENIX.....                                                                 | 104 |
| Tableau 116. Analyses de scénario sur le prix d'HEMGENIX .....                                                                            | 104 |
| Tableau 117. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation ..                                       | 104 |
| Tableau 118. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe - 15 premiers paramètres .....                                            | 105 |
| Tableau 119. Résultats des analyses de scénario sur l'évolution des parts de marché .....                                                 | 108 |
| Tableau 120. Résultats des analyses de scénario sur le prix d'HEMGENIX .....                                                              | 108 |

# Références bibliographiques

---

1. Shah J, Kim H, Sivamurthy K, Monahan PE, Fries M. Comprehensive analysis and prediction of long-term durability of factor IX activity following etranacogene dezaparvovec gene therapy in the treatment of hemophilia B. *Curr Med Res Opin.* févr 2023;39(2):227-37.
2. O'Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, et al. The impact of severe haemophilia and the presence of target joints on health-related quality-of-life. *Health Qual Life Outcomes.* 2018;16(1):1-8.
3. Burke T, Asghar S, O'Hara J, Chuang M, Sawyer EK, Li N. Clinical, humanistic, and economic burden of severe haemophilia B in adults receiving factor IX prophylaxis: findings from the CHES II real-world burden of illness study in Europe. *Orphanet J Rare Dis.* 2021;16(1):1-9.
4. FranceCoag. Réseau FranceCoag - Bienvenue sur le site web du Réseau FranceCoag [Internet]. [cité 21 oct 2022]. Disponible sur: <https://francecoag.org/SiteWebPublic/public/Accueil.action>
5. ICER. Gene Therapy for Hemophilia B and An Update on Gene Therapy for Hemophilia A: Effectiveness and Value [Internet]. 2022. Disponible sur: [https://icer.org/wp-content/uploads/2022/05/ICER\\_Hemophilia\\_Final\\_Report\\_12222022.pdf](https://icer.org/wp-content/uploads/2022/05/ICER_Hemophilia_Final_Report_12222022.pdf)
6. Fischer K, Pouw ME, Lewandowski D, Janssen MP, van den Berg HM, van Hout BA. A modeling approach to evaluate long-term outcome of prophylactic and on demand treatment strategies for severe hemophilia A. *Haematologica.* mai 2011;96(5):738-43.
7. Coppola A, D'Ausilio A, Aiello A, Amoresano S, Toumi M, Mathew P, et al. Cost-effectiveness analysis of late prophylaxis vs. on-demand treatment for severe haemophilia A in Italy. *Haemophilia.* 2017;23(3):422-9.
8. O'Hara J, Walsh S, Camp C, Mazza G, Carroll L, Hoxer C, et al. The relationship between target joints and direct resource use in severe haemophilia. *Health Econ Rev.* 2018;8(1):1-7.
9. Hoxer CS, Zak M, Benmedjahed K, Lambert J. Utility valuation of health states for haemophilia and related complications in Europe and in the United States. *Haemophilia.* 2019;25(1):92-100.
10. van Hout B, Janssen MF, Feng YS, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* août 2012;15(5):708-15.
11. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics.* avr 2020;38(4):413-25.
12. INSEE. Indice annuel des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France métropolitaine - Service de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001765611>
13. Assurance Maladie. Activité des médecins libéraux APE par département - 2016 à 2020 | [Internet]. [cité 20 déc 2022]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/activite-medecins-liberaux-ape-departement>
14. Ameli.fr. Table Nationale de Biologie [Internet]. [cité 23 févr 2022]. Disponible sur: [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index\\_presentation.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index_presentation.php?p_site=AMELI)
15. DGOS. Le référentiel des actes innovants hors nomenclature de biologie et d'anatomopathologie (RIHN) [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2020 [cité 25 août 2020]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/systeme-de-sante-et-medico-social/recherche-et-innovation/rihn>

16. Assurance Maladie. Infirmiers libéraux - Guide pratique - NGAP [Internet]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/guide-ngap-infi\\_cpam-cote-d-or.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/guide-ngap-infi_cpam-cote-d-or.pdf)
17. CCAM. Classification Commune des Actes Médicaux, version 47 [Internet]. [cité 3 févr 2022]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouver-un-acte/par-mot-cle.php>
18. Trivago. trivago Hotel Price Index - Suivez les tendances des prix des hôtels à travers le monde [Internet]. trivago Business Blog. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://businessblog.trivago.com/fr/trivago-hotel-price-index/>
19. Assurance Maladie. Remboursement de séances chez le psychologue [Internet]. [cité 16 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/remboursements/rembourse/remboursement-de-seances-chez-le-psychologue>
20. Beny K, du Sartz de Vigneulles B, Carrouel F, Bourgeois D, Gay V, Negrier C, et al. Haemophilia in France: Modelisation of the Clinical Pathway for Patients. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(2):646
21. Klamroth R, Hayes G, Andreeva T, Gregg K, Suzuki T, Mitha IH, et al. Global Seroprevalence of Pre-existing Immunity Against AAV5 and Other AAV Serotypes in People with Hemophilia A. *Hum Gene Ther*. avr 2022;33(7-8):432-41.
22. Villarrubia R, Oyagüez I, Álvarez-Román M, Mingot-Castellano M, Parra R, Casado M. Cost analysis of prophylaxis with activated prothrombin complex concentrate vs. on-demand therapy with activated factor VII in severe haemophilia A patients with inhibitors, in Spain. *Haemophilia*. 2015;21(3):320-9.
23. O'Hara J, Hughes D, Camp C, Burke T, Carroll L, Diego DAG. The cost of severe haemophilia in Europe: the CHESS study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):1-8.
24. Schramm W, Royal S, Kroner B, Berntorp E, Giangrande P, Ludlam C, et al. Clinical outcomes and resource utilization associated with haemophilia care in Europe. *Haemophilia*. 2002;8(1):33-43.
25. Qare. Prix d'une consultation chez un podologue : les séances sont-elles remboursées ? [Internet]. Qare. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.qare.fr/sante/teleconsultation/podologue/prix-consultation-podologue/>
26. Randuineau P, Stieltjes N, Perut V, Paubel P, Lopez I. Coût des facteurs antihémophiliques en hospitalisation. In Elsevier; 2018. p. 361-7.
27. République française. Ambulance et véhicule sanitaire léger (VSL) [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://entreprendre.service-public.fr/vosdroits/F22121>
28. Cour des comptes. Rapport de la Cour des compte - Chapitre VI - Les transports programmés dans les secteurs sanitaire et médico-social : des enjeux à mieux reconnaître, une régulation à reconstruire [Internet]. 2020. Disponible sur: <https://www.ccomptes.fr/system/files/2019-10/RALFSS-2019-06-transports-programmes-secteurs-sanitaire-medicosocial.pdf>
29. Berntorp E, Dolan G, Hay C, Linari S, Santagostino E, Tosetto A, et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemoph Off J World Fed Hemoph*. janv 2017;23(1):105-14.

# Abréviations et acronymes

---

|                 |                                                                                               |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AMM</b>      | Autorisation de Mise sur le Marché                                                            |
| <b>AV</b>       | Année de vie                                                                                  |
| <b>CEESP</b>    | Commission d'évaluation économique et de santé publique                                       |
| <b>CNEDIMTS</b> | Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé       |
| <b>EHL</b>      | <i>Extended half-life</i> (demi-vie prolongée)                                                |
| <b>SHL</b>      | <i>Standard half-life</i> (demi-vie standard)                                                 |
| <b>FAS</b>      | <i>Full Analysis Set</i>                                                                      |
| <b>FIX</b>      | Facteur IX                                                                                    |
| <b>HAS</b>      | Haute Autorité de santé                                                                       |
| <b>ICER</b>     | <i>Institute for Clinical and Economic Review</i>                                             |
| <b>IPTW</b>     | <i>Inverse probability of treatment weighting</i>                                             |
| <b>MAIC</b>     | <i>Matching-adjusted indirect comparisons</i> (comparaison indirecte ajustée par appariement) |
| <b>QALY</b>     | Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité de vie)                 |
| <b>RCP</b>      | Résumé des caractéristiques du produit                                                        |
| <b>RDCR</b>     | Ratio différentiel coût-résultat                                                              |
| <b>SEM</b>      | Service évaluation des médicaments                                                            |
| <b>SP</b>       | Score de Pettersson                                                                           |
| <b>TTC</b>      | Toutes taxes comprises                                                                        |

---

Retrouvez tous nos travaux sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

---

