



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec)

Hémophilie A congénitale sévère
sans antécédents d'inhibiteurs du
facteur VIII et sans anticorps dé-
tectables au virus adénoassocié
de sérotype 5 (AAV5)

Validé par la CEESP le 5 mars 2024

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	7
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	24
4. Complément C. de l'analyse de l'efficience	25
4.1. Choix structurants	25
4.1.1. Options comparées	25
4.2. Modélisation	26
4.2.1. Population simulée	26
4.2.2. Structure du modèle	27
4.2.3. Gestion de la dimension temporelle	28
4.2.4. Estimation des probabilités associées aux événements	33
4.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation	35
4.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	36
4.5. Mesure et valorisation des coûts	38
4.6. Validation	41
4.7. Analyse de sensibilité	43
4.8. Résultats dans l'analyse de référence	46
4.9. Exploration de l'incertitude	48
4.9.1. Analyses de sensibilité déterministes	48
4.9.2. Analyses de sensibilité probabilistes	51
4.9.3. Incertitude associée aux choix structurants et aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation	54
Table des annexes	56
Table des illustrations et des tableaux	64
Références bibliographiques	68
Abréviations et acronymes	69

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 
Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle
Haute Autorité de santé – Service communication et information
5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – mars 2024 – ISBN : 978-2-11-172139-5

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 BIOMARIN, soutient une demande de première inscription de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes atteints d'hémophilie A congénitale sévère sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adénoassocié de sérotype 5 (AAV5). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM conditionnelle obtenue le 24/08/2022 en procédure centralisée.

Le médicament est un médicament de thérapie innovante.

L'industriel estime la population cible à 725 patients par an.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) dans la stratégie thérapeutique ;
- au prix de [REDACTED] € TTC par flacon retenu dans la modélisation :
 - un RDCR de valoctocogene roxaparvovec suivi d'une prophylaxie par concentrés de facteur VIII recombinants à demi-vie standard *versus* la prophylaxie par concentrés de facteur VIII recombinants à demi-vie standard de 4 150 801 €/QALY – **invalidé par la CEESP** ;
 - un RDCR de valoctocogene roxaparvovec suivi d'une prophylaxie par concentrés de facteur VIII recombinants à demi-vie prolongée *versus* la prophylaxie par concentrés de facteur VIII recombinants à demi-vie prolongée de 4 444 001 €/QALY – **invalidé par la CEESP** ;
 - une dominance de valoctocogene roxaparvovec suivi d'une prophylaxie par emicizumab *versus* la prophylaxie par emicizumab – **invalidée par la CEESP**.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à [REDACTED] € HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins, sur les pratiques professionnelles et 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

Aucune contribution d'association de patients n'a été transmise dans le cadre de ce dossier

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'efficience de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) suivi d'un traitement en prophylaxie en comparaison à chaque prophylaxie seule, dans le traitement des patients adultes atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables contre le virus adénoassocié de sérotype 5 (AAV5).

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

L'objectif tel que formulé par l'industriel enjoint à la conduite de comparaisons deux-à-deux, ne permettant pas de comparer entre elles les stratégies qui constituent la frontière d'efficience. Cet objectif et l'analyse coût-résultat qui en découle ne se conforment pas aux recommandations méthodologiques et soulèvent ainsi une réserve méthodologique majeure.

De plus, la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat soulève 8 réserves importantes et 2 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves de l'analyse de l'efficience).

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

La réserve méthodologique majeure, portant sur l'objectif et l'analyse coût-résultat qui en découle, invalide cette dernière et ses résultats.

Au-delà de cette réserve méthodologique majeure, les résultats de l'analyse sont associés à une incertitude très forte alimentée par :

La comparaison de l'efficacité des traitements

L'efficacité des traitements est comparée par l'intermédiaire de leur taux de saignements annualisés (TSA) estimés.

- S'agissant du valoctocogene roxaparvovec, l'estimation des TSA évolue dans le temps et repose sur l'activité de synthèse de FVIII, dont les données extrapolées sont à considérer avec précaution (cf. ci-après).
- S'agissant d'emicizumab et des concentrés de facteur VIII recombinants à demi-vie standard (SHL) et à demi-vie prolongée (EHL), l'estimation des TSA reposent sur deux comparaisons indirectes de type *matching-adjusted indirect comparisons* (MAIC) dont la robustesse n'est pas assurée.

La durabilité de l'effet de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec)

Une perte progressive de l'effet du traitement est modélisée à travers la diminution de l'activité de synthèse endogène de facteur VIII. L'effet du valoctocogene roxaparvovec est considéré comme totalement perdu lorsque, conjointement, l'activité de synthèse endogène de facteur VIII est inférieure à 5 UI/dL, au moins deux saignements traités surviennent sur une période de 6 mois, et le patient est de nouveau traité par un régime prophylactique continu.

D'une part, l'extrapolation de l'activité de synthèse endogène de facteur VIII, traduisant la perte progressive d'efficacité, est à considérer avec précaution ; et d'autre part, la plausibilité de la définition de la perte de réponse n'a pas été étayée.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

Selon les termes de l'accord cadre du 5 mars 2021 conclu entre le CEPS et le Leem, lorsque le CA prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix

d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.



1.1.4. Conclusion de la commission

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

- L'analyse économique, fondée sur les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie, est invalidée par la réserve majeure portant sur son objectif. Ce dernier enjoint à la conduite de comparaisons deux-à-deux et ne permet pas de comparer entre elles les stratégies constituant la frontière d'efficience ;
- Au-delà de cette réserve, les résultats de l'analyse sont entachés d'une incertitude très forte, portée par :
 - la comparaison de l'efficacité des traitements à travers la survenue des saignements, se fondant notamment sur des comparaisons indirectes dont la robustesse n'est pas assurée ;
 - l'estimation de la durabilité de l'effet de ROCTAVIAN (valoctocogene roxaparvovec) dans le temps, reposant sur des hypothèses dont la plausibilité clinique n'a pas été étayée, et sur l'extrapolation de la diminution de l'activité de synthèse endogène de facteur VIII dont les données sont à considérer avec précaution.

1.1.5. Données complémentaires

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

- les caractéristiques des patients traités, dont leur âge et leur poids, la durabilité de l'efficacité du traitement dans le temps et l'évolution clinique des patients (incluant les taux de saignements annualisés, l'activité endogène de synthèse de FVIII, la reprise d'une prophylaxie par FVIII ou par emicizumab, les traitements concomitants dont le recours aux immunosuppresseurs/corticoïdes) ;
- le profil de tolérance et en particulier l'évaluation de la tolérance hépatique, les événements thrombotiques, les cancers et l'apparition d'inhibiteurs anti-FVIII ;
- l'observance des patients aux traitements prophylactiques ;
- la qualité de vie des patients.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectif et choix structurants			
L'objectif formulé et l'analyse qui en découle ne permettent pas de comparer entre elles les stratégies qui constituent la frontière d'efficience.			++
L'absence d'analyse coût-efficacité (années de vie gagnées) accompagnant l'analyse coût-utilité n'est pas conforme aux recommandations.		+	
Modélisation			
Structure du modèle			
La structure du modèle proposée en analyse de référence permet une modélisation très simplifiée de l'histoire naturelle de la maladie, qui ne tient pas compte notamment de l'évolution de la pathologie au travers des atteintes articulaires subies par les patients.		+	
Evènement			
La plausibilité clinique de la considération d'un impact sur l'utilité lié aux saignements non-traités n'est pas étayée. L'impact de ce choix sur les résultats est inconnu.		+	
La modélisation des saignements sévères et d'un surrisque de mortalité liée à leur survenue, participant, à travers notamment la réduction des saignements liés à valoctocogene roxaparvovec, à simuler un bénéfice sur la survie qui n'a pas été démontré. L'impact de ce choix n'a pas été exploré en analyse de sensibilité mais est attendu faible compte-tenu des probabilités d'occurrence considérées.	-		
La définition hétérogène selon le traitement des évènements indésirables modélisés n'est pas justifiée et semble en défaveur d'emicizumab.	-		
Gestion de la dimension temporelle			
La plausibilité de la définition de la perte d'effet, à travers une combinaison de 3 critères, relatifs respectivement à l'activité endogène de synthèse de FVIII (<5 IU/dL), à l'accumulation des saignements traités sur une période donnée (au moins 2 saignements traités en 6 mois) et au retour à un régime prophylactique continu, n'a pas été étayée. Les analyses de sensibilité retenant successivement 2 des 3 critères montrent une sensibilité importante des résultats de l'analyse à la définition de la perte de réponse.		+	
Méthode d'estimation			
Le choix des variables d'appariement utilisées dans les comparaisons indirectes (de types MAIC) est insuffisamment argumenté et documenté. La robustesse des comparaisons indirectes n'est pas assurée.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
Le choix de recourir aux données de l'étude observationnelle CHES pour documenter le score d'utilité d'entrée au modèle n'est pas étayé, et la méthode d'estimation sous-jacente n'est pas décrite.		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
L'estimation des désutilités liées aux saignements repose sur une source de données dont la comparabilité à la population française de l'indication n'a pas été discutée, et sur des hypothèses formulées en l'absence de données disponibles compatibles avec les types de crises modélisées.		+	

Mesure et valorisation des coûts

Au regard des données disponibles relatives à l'observance des traitements prophylactiques continus, et compte-tenu de l'impact attendu important et en faveur de valoctocogene roxaparvovec d'une observance totale (100%), une observance moindre aurait dû être retenue en analyse de référence et l'incertitude entourant ce paramètre aurait dû être explorée en analyse de sensibilité.		+	
---	--	---	--

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	ROCTAVIAN 2 x 10 ¹³ génomes vecteurs/mL, solution pour perfusion
Laboratoire	BIOMARIN
Domaine thérapeutique	SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM conditionnelle, obtenue à l'issue d'une procédure centralisée, en date du 24/08/2022. Traitement de l'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adénoassocié de sérotype 5 (AAV5).
Indication demandée au remboursement	Traitement de l'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5).
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	ASMR modérée (III) dans la stratégie thérapeutique
Statut particulier	Médicament orphelin (désignation le 21/03/2016) Médicament de thérapie innovante
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	Sans objet.
Prix retenu dans la simulation	Coût par flacon : ████████ € TTC 28 flacons par patient
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	– Chiffre d'affaires (HT) : ████████ € en année 1, ████████ € en année 2, ████████ € en année 3. – Population rejointe : █ patients en année 1, █ patients en année 2 (cumul : █), █ patients en année 3 (cumul : █).
Population cible revendiquée	Population cible : 725 patients.
CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : ████████ d'euros HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : ████████ € par flacon (hors taxe) Espagne : non commercialisé Italie : non commercialisé Royaume-Uni : non commercialisé

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

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

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le valoctocogene roxaparvovec est un vecteur dérivé d'un virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5) recombinant non réplcatif contenant l'ADNc de la forme SQ dépourvue du domaine B du gène du facteur VIII de coagulation humain, sous le contrôle d'un promoteur spécifique du foie. Le facteur hFVIII-SQ exprimé remplace le facteur VIII de coagulation déficitaire nécessaire à une hémostasie efficace. Après la perfusion de valoctocogene roxaparvovec, l'ADN du vecteur est traité in vivo pour former des transgènes épisomiques pleine longueur qui persistent sous des formes stables d'ADN permettant la production à long terme du facteur hFVIII-SQ.
Pathologie concernée	Hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) chez les patients adultes sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adénoassocié de sérotype 5 (AAV5).
Prise en charge thérapeutique	L'objectif de la prise en charge thérapeutique de l'hémophilie A est de contrôler précocement et/ou de prévenir les épisodes hémorragiques et leurs complications à court et long terme, et plus particulièrement l'arthropathie hémophilique. Les patients peuvent être traités uniquement à la demande (traitement de l'accident hémorragique lorsqu'il survient) ou bien en prophylaxie de façon continue ou intermittente et/ou avant une circonstance favorisant les hémorragies telle qu'une intervention chirurgicale. Le traitement prophylactique au long cours est le traitement de référence chez les enfants présentant une hémophilie sévère. Chez certains patients adultes, la prophylaxie peut être indiquée de manière intermittente ou continue pour limiter l'aggravation d'une arthropathie existante et améliorer la qualité de vie, mais l'intérêt de la prophylaxie systématique n'est pas établi.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Le valoctocogene roxaparvovec est un traitement prophylactique pour les patients adultes atteints d'hémophilie A congénitale sévère sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables au virus adénoassocié de sérotype 5 (AAV5). Le valoctocogene roxaparvovec représente une alternative à la prophylaxie chronique par concentrés de FVIII et/ou emicizumab. En une seule administration, le valoctocogene roxaparvovec fournit aux patients des niveaux thérapeutiques de FVIII endogène, qui entraînent une réduction significative des résultats hémorragiques et une amélioration de la qualité de vie.

Tableau 4. Etudes en cours dans l'indication faisant l'objet de la demande

Nom de l'étude	Schéma de l'étude
Patients adultes atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables contre le virus adéno-associé de sérotype 5 (AAV5)	
Etude 301	Etude de phase 3 dans laquelle le valoctocogene roxaparvovec a été administré à une dose de 6x10 ¹³ vg/kg (population ITT, N=134).
Etude 201	Etude d'escalade de dose de phase 1/2 avec des cohortes de quatre doses (recrutement total, N=15 ; cohorte 6x10 ¹³ vg/kg, n=7).
Etude 902	Etude prospective multicentrique visant à recueillir des informations sur le nombre et le type d'épisodes d'hémorragie (et l'estimation du nombre d'épisodes d'hémorragie dans le temps), le traitement, les PRO et la tolérance chez les patients atteints d'HA sévère dans le cadre de la pratique clinique courante

Tableau 5. Etudes en cours dans des indications différentes

Nom de l'étude	Schéma de l'étude
Étude 203	Etude de phase I/II évaluant le valoctocogene roxaparvovec chez des adultes atteints d'hémophilie A sévère et présentant des anticorps préexistants anti AAV5.
Etude 205	Etude de phase I/II évaluant le valoctocogene roxaparvovec chez des adultes atteints d'HA sévère et présentant des inhibiteurs actifs du FVIII ou des antécédents d'inhibiteurs du FVIII.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficience du valoctocogene roxaparvovec suivi d'un traitement en prophylaxie en comparaison à chaque prophylaxie seule chez les hommes adultes atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et sans anticorps détectables contre le virus adénoassocié de sérotype 5 (AAV5).	L'objectif tel que formulé par l'industriel enjoint à la conduite de comparaisons deux à deux. Ces dernières visent à comparer le traitement par valoctocogene roxaparvovec suivi d'une des alternatives disponibles dans le traitement prophylactique de l'hémophilie A sévère à la prophylaxie seule à travers cette même alternative. Trois comparaisons deux à deux sont présentées (cf. section options comparées). L'objectif formulé et l'analyse qui en découle ne permettent pas de comparer entre elles les stratégies qui constituent la frontière d'efficience. L'industriel a notamment justifié l'objectif de l'analyse lors de l'échange technique en soutenant que l'identification des stratégies constituant la frontière d'efficience ne présente pas d'intérêt dans le cas présent ; le valoctocogene roxaparvovec ayant pour vocation la substitution d'un traitement prophylactique et le report du traitement par ce dernier dans le temps, seule la comparaison à ce traitement donné aurait, selon l'industriel, un intérêt. Cet argument n'est pas acceptable.	Majeure
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU)	Compte tenu de l'impact de la maladie sur la qualité de vie des patients, le choix en analyse de référence d'une analyse de type coût-utilité fondée sur les années de vie ajustées sur la qualité de vie est conforme aux recommandations méthodologiques. Une analyse coût-efficacité fondée sur les années de vie en complément de l'analyse coût-utilité n'a pas été fournie et son absence n'a pas été discutée par l'industriel. Ce choix de l'industriel n'est pas conforme aux recommandations et semble incohérent avec la modélisation d'un surrisque de mortalité liée aux saignements sévères (cf. saignements, section événements).	Importante
Perspective : système de santé	La perspective adoptée est acceptable.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Horizon temporel : 10 ans Le choix de l'horizon temporel repose sur : – l'espérance de vie (estimée à 50,3 ans pour les hommes de 30,0 ans et à 40,0 ans pour les femmes de 40,8 ans) ; – la durée moyenne du suivi de l'essai 270-301 ; – la persistance de l'effet des traitements ; – les horizons temporels considérés dans les analyses des avis économiques de la CEESP, ainsi que les publications de modèles d'efficience dans l'indication (HEMLIBRA 2018 ; Ten Ham <i>et al.</i> 2022 (1) et Machin <i>et al.</i> 2018(2)). <i>Analyses de sensibilité : 10 ans, 20 ans.</i>	La chronicité, l'histoire naturelle de l'hémophilie ainsi que l'âge des patients simulés constituent un faisceau d'arguments en faveur d'un horizon vie entière. Le choix d'un horizon temporel de 10 ans résulte d'un arbitrage qui répond aux recommandations, notamment en tenant compte de la forte incertitude générée par : – les données cliniques disponibles : • essai clinique 270-301 : simple bras évaluant l'efficacité du valoctocogène roxaparvec, âge médian des patients à l'inclusion de 30 ans, suivi moyen de 122 semaines au cut-off du 15 novembre 2022 ; • comparaisons indirectes de type MAIC non ancrées permettant d'estimer l'efficacité des comparateurs ; – les hypothèses nécessaires à la modélisation de(s) : • l'efficacité de valoctocogène roxaparvec ; • niveaux d'activité du FVIII au-delà des données observées (cf. section gestion de la dimension temporelle) ; • la durée avant retour à la prophylaxie par SHL / EHL dans le bras valoctocogène roxaparvec (cf. section événements intercurrents et transitionnels).	Aucune
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% ; 4,5%</i>	Le taux d'actualisation considéré en analyse de référence est conforme aux recommandations méthodologiques.	Aucune
Population d'analyse : patients adultes atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII) sans antécédents d'inhibiteurs du facteur VIII et ne présentant pas d'anticorps détectables contre l'AAV5. La population d'analyse correspond à la population de l'indication demandée au remboursement. Sous-population d'analyse : aucune analyse en sous-groupe n'a été réalisée, en l'absence de sous-groupe d'intérêt identifié et de données disponibles.	La population d'analyse correspond à la population pour laquelle le remboursement est sollicité.	Aucune
Options comparées Identification et sélection des options comparées à partir des recommandations de bonnes pratiques et des recommandations des sociétés savantes (Recommandations de la WFH – Fédération Mondiale de l'Hémophilie), des avis de la HAS (CT et CEESP), de la disponibilité et de l'utilisation en pratique clinique courante dans l'indication (étude de marché Adivo), et à partir d'avis d'experts (cf. Tableau 8).	L'identification des différentes options dans le traitement prophylactique de l'hémophilie sévère est étayée. La distinction entre les concentrés de facteurs VIII selon la durée de leur demi-vie, standard ou prolongée, est pertinente au regard de leur efficacité attendue et de leurs coûts qui diffèrent. Une hypothèse d'équivalence d'efficacité est implicitement formulée entre les traitements à demi-vie standard et prolongée. Cette hypothèse, bien que non-formulée par l'industriel, est acceptable.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Interventions évaluées : valoctocogene roxaparavec suivi d'un régime de prophylaxie continu par : – concentrés de facteur VIII recombinants à demi-vie standard (SHL) ; – concentrés de facteur VIII recombinants à demi-vie prolongée (EHL) ; – emicizumab. Comparateurs respectifs : – prophylaxie par concentrés de facteur VIII recombinants SHL ; – prophylaxie par concentrés de facteur VIII recombinants EHL ; – prophylaxie par emicizumab. Option non-retenue : concentrés de facteurs VIII d'origine plasmatique.	L'exclusion des FVIII dérivés du plasma est acceptable au regard notamment de leur faible utilisation (0,6% du marché d'après l'étude de marché rapportée par l'industriel). Au-delà des comparaisons deux à deux conduites soulevant une réserve méthodologique majeure, le choix des différentes alternatives considérées dans le traitement prophylactique de l'hémophilie A sévère est acceptable au regard des recommandations et de la pratique courante. L'utilisation pour un usage à la demande des patients des traitements disponibles n'a pas été discutée par l'industriel. La proportion de patients ayant recours à cette pratique dans l'indication est inconnue. A titre indicatif, parmi les patients français de l'étude CHESS, 42% d'entre eux ne font pas l'objet d'une stratégie prophylactique.	

Modélisation

Population simulée : patients inclus dans l'essai 270-301 (âge médian à l'inclusion de 30 ans, âge moyen à l'inclusion de 31,7 ans et sexe ratio de 1). A l'exception du poids (74 kg) des patients, documenté à partir des patients français atteints d'hémophilie A sévère de l'étude CHESS I, une étude européenne, dont l'objectif était d'estimer le poids économique et psychosocial de l'hémophilie sévère dans 5 pays européens dont la France (n=272 patients français, dont 202 atteints d'hémophilie A). Analyse de la représentativité : comparaison (cf. Tableau 30, Tableau 31) des caractéristiques des patients de l'essai 270-301 (sexe ratio, âge et taux de saignements) avec les données issues : – du rapport annuel de France COAG 2021 ; – de l'étude SNDS 2021 ; – de la cohorte observationnelle CHESS I ; – de l'étude Berntorp <i>et al.</i> 2017 (3).	La comparaison des populations proposée par l'industriel porte uniquement sur la proportion d'homme, l'âge et le taux de saignement des patients. L'âge moyen des patients de l'essai 270-301 diffère de celui de FranceCoag rapporté par l'industriel (36,1 ans). Toutefois, les données FranceCoag consultées par le SEM indiquent un âge médian de 29,5 ans dans l'hémophilie A sévère pour un âge médian de 30 ans dans l'essai. Les experts sollicités par l'industriel ont par ailleurs indiqué s'attendre à ce que les patients susceptibles de bénéficier d'une thérapie génique soient âgés d'environ 40 ans. D'autres caractéristiques d'intérêt auraient pu être comparées (notamment les proportions de patients présentant une atteinte articulaire et le recours à des concentrés de facteurs FVIII) et l'éventuel impact de leur différence sur les résultats discuté. Le choix de modéliser le poids à partir des patients français atteints d'hémophilie A de l'étude CHESS I semble acceptable dans la mesure où la posologie du valoctocogene roxaparavec est fonction du poids. Mais l'industriel n'a pas rapporté le poids des patients dans l'essai 270-301, qui semble être de 77,5 kg, un poids supérieur à celui issu de l'étude CHESS I. Il n'a pas discuté de la représentativité des patients français de l'étude CHESS I, atteints d'hémophilie A à la population française de l'indication. Toutefois, il apparaît notamment que : – l'âge moyen des patients de CHESS I est comparable à ceux de France Coag (36,3 et 36,1 respectivement) ; – 18% des patients de l'étude CHESS I ont des antécédents d'inhibiteur du facteur VIII, alors que pour ces derniers, valoctocogene roxaparavec n'est pas indiqué. Il n'est pas attendu que cette caractéristique impacte le poids des patients.	Aucune
---	--	--------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	Enfin, dans les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres, le poids figure parmi les paramètres dont la variation impacte le plus les résultats de l'analyse.	
Modèle de micro-simulation à 2 états de santé. Etats de santé : – Vivant – Décédé Le modèle permet de modéliser pour chaque patient l'évolution de leur taux de FVIII endogène (cf. section gestion de la dimension temporelle). Cette donnée est notamment considérée pour estimer la durée de l'effet de ROCTAVIAN dans le temps (cf. section méthode d'estimation des événements). <i>Analyse de sensibilité : modèle à 5 états selon le nombre d'atteintes articulaires accumulées.</i>	Un modèle à 5 états de santé (cf. Figure 1) en fonction du nombre d'atteintes articulaires accumulées (0, 1, 2, 3, 4 atteintes et plus) a initialement été envisagé et développé par l'industriel. La prise en compte des atteintes articulaires n'a pas d'impact sur les résultats du modèle (application de transitions et de paramètres ne différenciant pas ces états) compte tenu de l'absence de données robustes disponibles pour alimenter le modèle. Ces états sont différenciés par l'industriel dans une analyse en scénario, dont les résultats sont à considérer avec précaution compte-tenu du niveau de preuve sur lequel reposent les transitions entre états de santé (avis d'experts). Un modèle constitué de deux états de santé – vivant et décédé – est considéré en analyse de référence. Ces états de santé permettent une représentation très simplifiée de l'histoire naturelle de la maladie, axée sur la modélisation des saignements, mais qui fait abstraction d'une part importante de la maladie impliquant l'évolution des atteintes articulaires que peuvent expérimenter les patients.	Importante
Événements Saignement – Type des saignements pris en compte : • saignement articulaire (traité ou non) ; • saignement non-articulaire (traité ou non) ; • saignement sévère (traité ou non) : associé à un surrisque de mortalité lié à la survenue d'hémorragies intracrâniennes (HIC). – Probabilités d'occurrence différenciées selon le traitement reçu. – Modélisation d'un : • impact sur l'utilité dépendant de la nature des saignements ; • impact sur les coûts uniquement pour les saignement traités ; • surrisque de mortalité pour les saignements sévères. Événements indésirables – Source et sélection des événements indésirables (EI) : • Valoctocogene roxaparavec : EI de grade 3 et plus observés survenus chez plus de 1% de la population ITT de l'essai clinique 270-301 ;	Saignement Le choix de différencier les saignements selon leur localisation et leur prise en charge semble pertinent cliniquement, mais se heurte à un manque de données spécifiques et compatibles avec ces distinctions. De plus, la plausibilité clinique de la considération d'un impact sur l'utilité lié aux saignements non-traités n'est pas étayée, questionne et demeure inconnu en l'absence d'analyse de sensibilité en scénario. Le choix de simuler des saignements qualifiés de « sévères », n'est pas appuyé par les données cliniques de l'essai clinique 270-301. Ce choix a été motivé par les experts consultés par l'industriel et leur survenue est documentée par des données externes (cf. méthode d'estimation des événements intercurrents). Et pour les saignements sévères, la distinction entre saignements traités et non-traités interpelle, compte-tenu du caractère sévère de l'événement. Par ailleurs, aucun bénéfice du valoctocogene roxaparavec sur la mortalité n'a été démontré. A travers l'application de TSA différentes selon le traitement reçu, un bénéfice sur la survie est indirectement modélisé en faveur du valoctocogene roxaparavec. La modélisation des saignements sévères n'est pas explorée en analyse de sensibilité. L'impact attendu de ce choix est toutefois attendu faible compte-tenu des probabilités d'occurrence considérées (cf. méthode d'estimation des événements intercurrents).	Importante Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• FVIII SHL et EHL : EI de grade 3 et plus observés survenus chez plus de 1% de la population ITT de l'essai clinique 270-902 ; • Emicizumab : EI les plus fréquemment rapportés dans l'étude HAVEN-3. – Appliqués au 1^{er} cycle du modèle. Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois.	Événements indésirables Le choix de modéliser des événements indésirables dont la définition est différente selon les traitements : grade 3 pour valoctocogene roxaparvovec, SHL et EHL vs. Les plus fréquemment rapportés pour l'emicizumab n'est pas justifiée par l'industriel et questionne. Ce choix semble être en défaveur d'emicizumab.	Mineure
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 10 ans Cycles : 28 jours Hypothèses d'extrapolation Extrapolation de l'activité de synthèse endogène de FVIII pour les patients ayant reçu le valoctocogene roxaparvovec : – L'activité de synthèse endogène de FVIII est extrapolée dans le temps, après transformation logarithmique, à l'aide d'un modèle de pharmacocinétique se fondant sur un modèle mixte linéaire (<i>linear mixed-effects</i>) (cf. Complément C). – Jeu de données : population mITT (n = 120, exclusion de 14 patients), avec considération des données à partir de la semaine 76 jusqu'à la semaine 104. <i>Analyse de sensibilité : modèle à effets fixes.</i> Extrapolation de la durée avant retour à un régime prophylactique continu (RPC) dans l'essai clinique 270-301 : – analyse du temps écoulé avant retour à la prophylaxie des patients de l'essai clinique (population ITT) ; – extrapolation de la courbe de Kaplan-Meier du RPC au-delà des données observées via une distribution paramétrique Weibull ; • sélection de la distribution Weibull sur la base des critères AIC (<i>Akaike Information Criterion</i>) et BIC (<i>Bayesian Information Criterion</i>), de la convergence des résultats (ayant motivé l'exclusion de la distribution Gompertz) et de la plausibilité clinique. <i>Analyse de sensibilité : extrapolation via une distribution gamma généralisée.</i> Durabilité de l'effet du valoctocogene roxaparvovec dans le temps	Extrapolation de l'activité de synthèse endogène de FVIII pour les patients ayant reçu le valoctocogene roxaparvovec : L'extrapolation dans le temps de l'activité de synthèse endogène de FVIII présente des limites (décrites ci-après), à l'origine d'une incertitude insuffisamment explorée (notamment la période temporelle sur laquelle repose l'extrapolation) et qui auraient dû être à minima discutées par l'industriel. – L'estimation de l'évolution des niveaux d'activité du FVIII au cours du temps reposent sur : • des données dont le recul est limité (3 années de suivi dans l'essai de phase III) ; • une sous-population réduite par rapport à la population ITT, du fait des critères d'exclusion formulés (cf. ci-contre) ; • les données observées de la semaine 76 à 104, en raison du profil temporel des niveaux d'activité du FVIII, qualifié de triphasique par l'industriel (augmentation rapide au cours des 26 premières semaines environ, suivie d'un déclin initial, puis d'un déclin plus progressif à partir de la semaine 76). A partir de la semaine 76, il est fait l'hypothèse que le logarithme de l'activité de synthèse endogène de FVIII suit une évolution linéaire avec le temps. Cette hypothèse semble acceptable durant la période d'observation, mais demeure incertaine au-delà. L'absence d'analyse de sensibilité considérant des périodes alternatives ne permet pas d'explorer l'impact sur les résultats de ce choix. – La comparaison des valeurs prédites aux valeurs observées dans l'essai clinique 270-201 indique (cf. Complément C) : • une sous-estimation des valeurs prédites jusqu'à la semaine 208 ; • puis une surestimation de ces dernières à partir de la semaine 260. Compte-tenu de ces éléments, les données extrapolées d'activité de synthèse endogène de FVIII doivent être considérées avec précaution. Extrapolation de la durée avant retour à un régime prophylactique continu (RPC) dans l'essai clinique 270-301 :	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Une perte progressive de l'effet du traitement est modélisée à travers la diminution de l'activité de synthèse endogène de FVIII (cf. ci-dessus), sur laquelle repose l'estimation des TSA des patients (cf. section méthode d'estimation). – Une perte totale d'effet est supposée, lorsque la combinaison des 3 critères suivants est réunie : • activité endogène de synthèse de de FVIII inférieure à 5 IU/dL ; • deux saignements traités ou plus dans les 6 mois ; • retour à un régime prophylactique continu. – La perte totale d'efficacité suppose une reprise de la prophylaxie (avec le traitement de la comparaison deux-à-deux considéré. Les taux de saignements et les scores d'utilité considérés correspondent à cette prise en charge. <i>Analyse de sensibilité : perte d'effet si 2 critères réunis : retour à un régime prophylactique continu et au moins 2 saignements les 6 mois précédents ; Taux de FVIII < 5% et au moins 2 saignements les 6 mois précédents ; retour à un régime prophylactique continu et taux FVIII < 5%.</i>	La méthode d'estimation du retour à un RPC proposée par l'industriel semble pertinente. Le choix de la distribution Weibull afin d'extrapoler la durée avant un retour à un RPC au-delà de la durée de suivi de l'essai clinique, reposant sur l'ajustement statistique, la convergence et la plausibilité clinique des résultats associés, est acceptable. La réalisation d'analyses de sensibilité combinant les définitions alternatives de la perte de réponse au traitement et une distribution paramétrique différente aurait été informative. <i>Durabilité de l'effet du valoctocogene roxaparvovec dans le temps</i> La considération d'une perte progressive puis totale d'effet, marquant le retour à la prophylaxie est un évènement nécessaire et pertinent compte tenu du recul limité, inhérent aux données cliniques disponibles. En effet, à 3 ans post-administration, 34,3 % des patients de l'étude pivot ayant atteint un taux < 5 UI/dL et 12,7 % ayant repris une prophylaxie conventionnelle. La définition d'une perte totale d'effet du traitement, par la combinaison des 3 critères, n'est pas soutenue explicitement par le RCP, et les arguments cliniques ayant conduit à leur considération ne sont pas détaillés. La transposabilité de ces critères à la prise en charge courante des patients est également incertaine et n'est pas discutée. En l'absence de définition établie de la perte de réponse au traitement, la définition proposée en analyse de référence est source d'incertitude. En particulier, le critère relatif au retour à un régime prophylactique continu suscite des interrogations quant à la définition de la perte d'effet dans l'analyse. La reprise de la prophylaxie semble être une conséquence de la perte d'effet du traitement, bien qu'elle puisse être une volonté du patient malgré le maintien de l'efficacité du traitement. Les analyses de sensibilité en scénario, explorant une perte d'effet via deux des trois critères proposés en analyse de référence, soulignent l'impact des critères de définition de la perte de réponse sur les résultats. Les résultats sont extrêmement sensibles à la combinaison de critères retenue pour considérer une reprise de la prophylaxie.	Importante
Méthode d'estimation des évènements Saignements Source de données : – essai clinique 270-301, de phase III, multicentrique, en ouvert, simple bras, conduit chez 134 patients ;	Saignements <i>Valoctocogene roxaparvovec</i> La modélisation d'un TSA en fonction du niveau d'activité du FVIII est pertinente compte tenu des données partagées par l'industriel et disponibles dans la littérature. Le choix de recourir à une régression BN repose sur les résultats de l'étude den Uijl <i>et al.</i>, 2011 (4), sans qu'une discussion sur la transposabilité de la méthode de cette étude	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve						
- comparaison indirecte ajustée par appariement non-ancrée (<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>, MAIC) entre valoctocogene roxaparvovec et emicizumab à partir des données des études 270-301 et HAVEN 3. - covariables d'appariement : pourcentage de patients caucasiens, IMC moyen, TSA moyen, pourcentage de patients présentant moins de 9 saignements dans les 24 semaines précédant l'inclusion et pourcentage de patients ayant eu recours à une prophylaxie via FVIII SHL avant l'inclusion ; - détails de la comparaison présentés en complément C. - comparaison indirecte ajustée par appariement non-ancrée (<i>Matching-Adjusted Indirect Comparison</i>, MAIC) entre emicizumab et la prophylaxie par FVIII à partir des données des études HAVEN 3 et 270-902. - covariables d'appariement : âge moyen, ethnique, IMC moyen, TSA moyen, et le pourcentage de patients ayant eu recours à une prophylaxie via FVIII SHL avant l'inclusion ; - détails de la comparaison présentés en complément C. Méthode d'estimation et intégration : - Valoctocogene roxaparvovec : estimation des taux de saignement annualisés à partir des résultats de la régression binomiale négative (BN) réalisée sur les données de la population ITT de l'essai clinique 270-301 (n = 134), selon la méthode décrite dans la publication de den Uijl <i>et al.</i>, 2011 (4) ; - l'ensemble des saignements observés dans le cadre de l'essai clinique 270-301 ont été pris en compte ainsi que les niveaux médians d'activité du FVIII correspondant. - Traitements prophylactiques : - SHL et EHL : à partir des résultats des MAIC ; - Emicizumab : à partir des résultats de la MAIC. - Application de la répartition entre les différents types de saignements issue de l'étude 270-301 à tous les traitements (cf. tableau 7). Tableau 6. TSA intégrés <table> <tr> <th>Traitements</th><th>TSA (ET)</th><th>Source</th></tr> <tr> <td></td><td></td><td></td></tr> </table>	Traitements	TSA (ET)	Source				aux données de l'essai clinique 270-301 n'ait été effectuée. Des différences ont pu être observées, notamment en termes : - de type de saignements : l'objectif de l'étude den Uijl <i>et al.</i>, 2011 (4) portait sur les saignements articulaires exclusivement ; - de sévérité de la maladie : les analyses statistiques ont été conduites sur une population dont la sévérité est inférieure à celle de la population de l'essai 270-301. Les patients de l'étude étaient atteints d'hémophilie A légère pour 27% (n = 119) et modérée pour 73% (n = 314). Dans le cadre de l'étude de Uijl <i>et al.</i>, 2011 (4), le choix d'une régression BN a reposé sur les critères d'ajustement statistiques AIC et Vuong (Vuong, 1989 (6)). Compte tenu des difficultés à identifier le modèle statistique à privilégier (cf. les valeurs du critère AIC obtenus via une régression BN [683] et à inflation de zéro binomiale négative [684] dans l'étude de den Uijl <i>et al.</i> [2011]), explorer l'impact d'un modèle alternatif tel qu'un modèle de régression à inflation de zéro (de poisson, binomial négatif) sur les résultats de l'analyse, ou à minima une discussion, aurait été pertinente. L'estimation des TSA associés au valoctocogene roxaparvovec est incertaine compte tenu des limites présentées ci-dessus. Traitements prophylactiques En amont de la présentation des MAIC, le développement d'un argumentaire justifiant l'impossibilité de mener une méta-analyse en réseau (MAR) était attendu. La description au sein du rapport technique des MAIC non ancrées sur lesquelles repose l'estimation des efficacités relatives aux traitements prophylactiques et à l'emicizumab est insuffisante : - les variables d'appariement, identiques entre dans les deux MAIC, ont été présentées par l'industriel, toutefois la justification de leur sélection est insuffisante au regard des nombreuses combinaisons envisagées. L'identification de potentiels facteurs pronostics de la maladie et modificateurs d'effet n'a pas été abordé ; - la cohérence des pseudo-populations issues des ajustements à la population d'analyse n'est pas discutée par l'industriel ; - l'absence d'analyse de sensibilité, explorant l'impact sur les résultats de combinaisons alternatives des variables d'ajustement, questionne compte tenu de la disponibilité de résultats de MAIC considérant des combinaisons de variables alternatives étaient disponibles (cf. rapport des comparaisons indirectes joint par l'industriel).	
Traitements	TSA (ET)	Source						

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM		Réserve
Valoctocogene roxaparvovec	Valeurs dépendantes du niveau d'activité du FVIII, estimées à partir de la régression binomiale réalisée sur données de l'essai 270-301.		En définitive, le choix des variables d'appariement retenues est insuffisamment argumenté et n'est pas exploré en analyses de sensibilité en scénario. La robustesse des comparaisons indirectes menées n'est pas assurée. Les résultats présentés ci-contre doivent être considérés avec précaution. Intégration des données dans l'analyse En définitive, en analyse de référence : - pour valoctocogene roxaparvovec : l'estimation de TSA, évoluant selon l'activité de synthèse de FVIII, repose sur une régression binomiale négative (BN) réalisée sur les données de la population ITT de l'essai 270-301 ; - pour les SHL, les EHL et l'emicizumab : l'estimation des TSA, repose des pseudo-populations résultantes des appariements menés dans le cadre des comparaisons indirectes. ; Ainsi, les comparaisons deux-à-deux respectives des TSA du valoctocogene roxaparvovec et des traitements prophylactiques continus, se fondant sur des populations dont la cohérence n'a pas été discutée, s'apparentent à des comparaisons naïves et posent problème. Surrisque de mortalité liée aux saignements sévères La probabilité de décès appliquée à chaque saignement sévère n'est pas spécifique de l'événement et a été estimée au sein d'une population non transposable à l'indication. En complément des limites inhérentes au choix non-conservateur de modéliser un surrisque de mortalité liée aux saignements sévères (cf. section « événements intercurrents »), s'ajoute l'incertitude relative à l'estimation de cette probabilité. Aussi, il eut été préférable de modéliser ce surrisque de mortalité liée aux saignements sévères dans le cadre d'une analyse de sensibilité. Toutefois, compte tenu des probabilités d'occurrence des saignements sévères, l'impact de cette estimation sur les résultats est attendu faible. Durabilité de l'effet Compte tenu des données cliniques à disposition, de l'incertitude relative à la définition de la perte totale d'effet (cf. gestion de la dimension temporelle), à l'estimation de l'activité de synthèse endogène de FVIII et des TSA en lien avec cette dernière (cf. gestion de la dimension temporelle et ci-dessus), les durées moyennes et médianes estimées d'effet du traitement demeurent incertaines. Par ailleurs, ces durées s'avèrent supérieures à l'horizon temporel défini en analyse de référence.		Importante
SHL	5,38 (1,11)	MAIC			
EHL	4,41 (1,2)	MAIC			
Emicizumab	3,30 (1,22)	MAIC			

Tableau 7. Saignements par cycle				
Type de saignement	Répartition	Nombre de saignements par cycle		
		SHL	EHL	Emicizumab
Articulaire traité	17,31%	0,07	0,06	0,04
Articulaire non-traité	17,31%	0,07	0,06	0,04
Non-articulaire traité	32,67%	0,13	0,11	0,08
Non-articulaire non-traité	32,67%	0,13	0,11	0,08
Sévère traité	0,04%	0,00	0,00	0,00
Sévère non-traité	0,01%	0,00	0,00	0,00

Surrisque de mortalité liée aux saignements sévères :

Probabilité de décès de 53% issue de Zanon E *et al.* 2022 (5) portant sur des patients adultes atteints d'hémophilie A et B sévère-moderée du registre italien EMO.

Durabilité de l'effet

Les hypothèses relatives à la perte de réponse au traitement conduisent à simuler une persistance de l'effet du valoctocogene roxaparvovec de 13,8 ans en moyenne et de 10,2 ans en médiane.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Événements indésirables – L'estimation de la fréquence des EI repose sur : • l'essai clinique 270-301 pour le valoctocogene roxaparvec, sélection sur le grade (3 et plus) et la fréquence (>1%) ; • l'essai clinique 270-902 pour les traitements prophylactiques SHL et EHL (méthode de sélection identique appliquée), hypothèse d'un profil de tolérance identique entre les deux types de prophylaxie ; • l'essai clinique HAVEN 3 pour l'emicizumab (les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ayant été sélectionnés).	Événements indésirables L'estimation des fréquences et la sélection des événements sont présentées pour l'intervention et les traitements prophylactiques SHL et EHL, à la différence de l'emicizumab.	
Validation		
Validation interne : comparaison des courbes des patients n'ayant pas repris la prophylaxie estimée dans le modèle avec celle de Kaplan-Meier issue de l'essai clinique, jusqu'à 234 semaines (cf. Tableau 9). Validation externe : – Comparaison des TSA sous prophylaxie par FVIII issus des MAIC avec ceux rapportés par Berntorp <i>et al.</i> (2017) (3), Carrol <i>et al.</i> (2019) (7) et Kruse-Jarres <i>et al.</i> (2019) (8) (cf. Tableau 10). – Comparaison du score d'utilité de référence dérivé des patients français de la cohorte CHESS (0,7275), avec la valeur rapportée par Carrol <i>et al.</i> (2019) (7) estimée à partir d'une cohorte de patients français et britannique (0,73). Validation croisée : comparaison des résultats de l'analyse avec ceux : – des études publiées par Machin <i>et al.</i> (2018) (2), par Cook <i>et al.</i> (2020) (9) et par Ten Ham <i>et al.</i> (2022) (1) (cf. Tableau 11). – de l'analyse soumise au TLV.	Validation interne : – Jusqu'à la semaine 156, la proportion de patient retournant à la prophylaxie est sous-estimée (écart de maximum 3 points de pourcentage). – Au-delà de la semaine 156, la comparaison entre les données observées et les données simulées est moins informative compte-tenu du faible nombre de sujets à risque (n = 26 et n = 12 respectivement aux semaines 182 et 208). – L'exercice de validation interne proposé souligne la cohérence entre les proportions de patients ne retournant pas à la prophylaxie observées et simulées. Validation externe : – Concernant les TSA sous prophylaxie par FVIII, la comparaison réalisée et les écarts constatés n'ont pas été discutés par l'industriel. – Les estimations ponctuelles des scores d'utilité mentionnés sont comparables. Validation croisée – L'exercice de validation croisée proposée fait intervenir des analyses dans des indications similaire mais spécifiques à des pays étrangers (hors agence), et considérant par ailleurs des structures de modèle différentes. Au regard des éléments présentés, les comparaisons ne sont pas pertinentes. – Concernant l'analyse soumise au TLV, un RDCR de 1,7 millions d'euros est rapporté. Le comparateur est inconnu et les choix structurants ne sont pas décrits par l'industriel.	Aucune

Estimation de l'utilité

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve						
Sources de données - Données de qualité de vie des patients français de l'étude observationnelle CHES II recueillies via le questionnaire EQ-5D-5L. - Valorisation via la matrice des préférences de la population française (Andrade <i>et al.</i> 2020). - Calcul d'un déclin d'utilité lié à l'âge (à partir des données de Szende et al, 2014). Score d'utilité à l'initiation introduit dans le modèle <table><tr><th>Traitement</th><th>Score d'utilité (écart-type)</th></tr><tr><td>Valoctocogene roxaparvovec, SHL, EHL, Emicizumab</td><td>0,7275 (0,2935)</td></tr></table> <i>Analyses de sensibilité : considération d'un incrément d'utilité associé au traitement par valoctocogene roxaparvovec, absence d'ajustement des scores d'utilité sur l'âge des patients.</i> Saignements - Source de données : à partir de Neufeld <i>et al.</i> (2012) (10), estimation d'une différence entre les scores d'utilité (EQ-5D-3L) des jours avec saignement et sans saignement (-0,2) et avis d'expert. - Méthode d'estimation : - saignements traités (articulaires et non-articulaires) : à partir de Neufeld <i>et al.</i> (2012) (10), soit (-0,2), pondéré par la durée de l'évènement. - saignements non-traités : supposé égal à la moitié du décrémentation issu de Neufeld <i>et al.</i> (2012) (10), soit (-0,1), pondéré par la durée de l'évènement ; - saignements sévères : hypothèse (-0,3) pondéré par la durée de l'évènement. - Estimation de la durée des saignements : 4,5 jours, estimée à partir de l'étude de l'ICER sur HA sévère (2020). Désutilités associées aux épisodes de saignement intégrées dans le modèle <table><tr><th>Saignements</th><th>Décrément</th></tr></table>		Traitement	Score d'utilité (écart-type)	Valoctocogene roxaparvovec, SHL, EHL, Emicizumab	0,7275 (0,2935)	Saignements	Décrément	L'estimation du score d'utilité à l'initiation, reposant sur les données de qualité de vie collectées issues de l'étude observationnelle CHES II, suscitent les critiques suivantes : - l'industriel n'a ni justifié le recours aux données de l'étude CHES, préférées aux données de qualité de vie recueillies au cours de l'essai 270-301, ni conduit d'analyse de sensibilité mobilisant ces dernières ; - la transposabilité des caractéristiques des patients de l'étude CHES II à ceux de la population française n'a pas été discutée par l'industriel ; - l'estimation semble reposer sur des patients atteints d'hémophilie A et B, l'impact de ce choix n'a pas été discuté par l'industriel ; - la version du questionnaire administré (3L vs. 5L) est incertaine ; - la méthode d'estimation mise en œuvre n'a pas été décrite. Saignements La méthode d'estimation des désutilités liées aux saignements suscite notamment les critiques suivantes : - la source de données Neufeld et al. (2012) n'est pas décrite et la comparabilité avec la population de l'analyse n'est pas discutée ; - des hypothèses sont formulées en l'absence de données disponibles compatibles avec les différents types de crises modélisées. Evènements indésirables Les sources de données retenues sont présentées et suscitent les remarques suivantes : - le choix de retenir les durées et désutilités associées à chaque événement indésirable de précédentes évaluations du NICE est acceptable en l'absence de données françaises spécifiques ; - la prise en compte de désutilités et de durées en fonction de la nature des événements indésirables, et ce, indépendamment du traitement reçu est pertinente. Il en résulte que l'impact de la tolérance sur les résultats du modèle est principalement lié aux fréquences considérées (cf. section - Méthode d'estimation des événements, événements indésirables) ; - la pertinence d'appliquer la durée d'un événement indésirable de grade 3 ou plus (hypertension), à des événements observés dans le cadre de l'essai clinique HAVEN 3 (dont la sévérité n'est pas documentée, cf. section événement) n'est pas	Importante Importante
Traitement	Score d'utilité (écart-type)								
Valoctocogene roxaparvovec, SHL, EHL, Emicizumab	0,7275 (0,2935)								
Saignements	Décrément								

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve
Saignement traités (articulaire et non-articulaire)	0,002	discutée. L'estimation de la durée de l'hypertension aurait pu faire l'objet d'analyse de sensibilité afin d'en explorer l'impact sur les résultats.	
Saignement non-traités (articulaire et non-articulaire)	0,001		
Saignement sévère	0,004		
Evénements indésirables – Sources de données : avis du NICE TA487 et TA426 ; Mattock <i>et al.</i> 2021 ; Lloyd <i>et al.</i> 2006 ; Rapport de l'ICER (<i>Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value</i> (11)); Burch <i>et al.</i> 2009 ; Xu <i>et al.</i> 2011 – Durée de l'évènement : Avis d'experts ; Avis du NICE ; Hypothèse d'équivalence à l'hypertension (cf. Tableau 9). – Désutilité et durée d'un événement indésirable indifférenciés selon les traitements (cf. Tableau 49).			

Estimation des coûts

Les coûts ont été actualisés, si nécessaire, en Euros₂₀₂₂ selon l'indice des prix à la consommation pour les services de santé de l'INSEE.

Coûts d'acquisition des traitements : posologie d'après les RCP des produits, en considérant le poids moyen des patients français de l'étude CHES I (73,89 kg). Hypothèse de partage des reliquats. Hypothèse d'une observance totale (100%) par les patients de leur traitement.

- valoctocogene roxaparavec: coût pour l'injection unique par patient de ████████ € TTC. Correspondant à l'acquisition de 28 flacons de 8mL (dont le coût unitaire est de ████████ €).
- SHL : 182 128 € par an. Estimation à partir du coût et de la posologie d'ADVATE, SHL dont la part de marché et la plus importante.
- EHL : 189 717 € par an. Estimation à partir du coût et de la posologie d'ELOCTA, unique EHL remboursé en France.
- Emicizumab : 468 395 € par an. (71 814,16 € pour le premier cycle, puis 35 907,07 € pour les cycles suivants).
- Immunosuppresseur (uniquement pour les patients ayant reçu ROCTAVIAN) : Coût par cure de 731 €. 2,1 cures considérées (essai pivot 207-301).

Analyse de sensibilité : hypothèse d'absence de partage des reliquats.

Concernant l'observance thérapeutique des patients, les données rapportées par l'industriel ne font pas état d'une observance totale dans les études sur lesquelles repose, à travers les MAIC, l'estimation de l'efficacité des traitements prophylactiques dans :

- l'étude 270-902, l'observance médiane est de 91,2% ;
- l'étude HAVEN 3, le seuil d'observance a été fixé à au moins 80 % de la fréquence ou de la dose prescrite.

Dans les analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres, toutes choses égales par ailleurs, ceux dont l'impact sur les résultats est le plus important sont : le nombre de jours de traitement par cycle, et le poids des patients pour emicizumab.

Au regard des données relatives à l'observance des traitements prophylactiques continus, et compte-tenu de l'impact attendu important et en faveur de valoctocogene roxaparavec d'une observance totale (100%), une observance moindre aurait dû être retenue en analyse de référence et l'incertitude entourant ce paramètre aurait dû être explorée en analyse de sensibilité.

Concernant les coûts relatifs à l'administration des traitements :

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Coût d'administration : – Roctavian : administration en perfusion intraveineuse à l'hôpital. Valorisation à partir des tarifs des GHS (incertitude entourant l'estimation des coûts de l'ENC trop importante). Considération de coûts de transports valorisés via le DAMIR 2021, IGAS et IRDES 2017. – Autres traitements : hypothèse d'auto-administration pour 100% des patients. Suivi médical : – Consultations auprès de l'hématologue : fréquence différenciée entre Roctavian (à partir du RCP) et la prophylaxie (à partir des données de patients français hémophiles A sévères de l'étude CHESS II). – Autres postes : documentés par l'étude CHESS II, à savoir « autres spécialités » « autres examens et actes » « autres professionnels de santé (dont infirmiers) » « médicaments non remboursés » « médecines alternatives » « dispositifs médicaux » « transports ». – Examens sanguins (uniquement pour les patients ayant reçu ROCTAVIAN) : fréquences reprises du protocole de l'essai clinique 207-301 et du RCP. Valorisation via tarif CCAM et TNB. Prise en charge des saignements : 1 868,90€ par épisode de saignements. Supposant qu'1,5 injections de facteur VIII est nécessaire pour une résolution complète Hanley <i>et al.</i> 2017(12)). Prise en charge des évènements indésirables : hypothèse d'une prise en charge hospitalière. Valorisation à partir des tarifs 2022. Détails présentés dans le complément C – cf. section « Mesure et valorisation des coûts ».	– la méthode proposée pour l'estimation des coûts de transports conduit à une valeur pouvant apparaître faible (65€ Aller/Retour), notamment au regard du nombre de centres de référence et de la distance des patients à ces derniers ; – l'hypothèse d'une auto-administration des concentrés de FVIII et de l'emicizumab pour l'ensemble des patients n'est ni étayé, ni testée en analyse de sensibilité. Cette hypothèse est toutefois conservatrice en comparaison à une auto-administration moindre. Concernant les coûts relatifs au suivi médical documentés par l'étude CHESS II, l'industriel n'a pas décrit les ressources considérées. Par ailleurs, dans le modèle Excel, des postes de coûts supplémentaires sont identifiés, pouvant notamment se recouper avec les consultations auprès de l'hématologue et des examens sanguins. En l'absence de présentation de tableau récapitulatif des coûts par cycle, il n'est pas aisé de vérifier les coûts considérés, in fine, dans l'analyse. Enfin, la description de l'estimation des coûts relatifs aux examens sanguins est confuse. Les coûts considérés sont toutefois faibles comparativement à l'acquisition de valoctocogène roxaparavec.	

Exploration de l'incertitude

Analyse déterministe sur la variabilité des paramètres : – Bornes inférieures et supérieures des IC95% lorsqu'elles étaient disponibles (TSA, 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) : répartition des types de saignements, TSA selon le traitement, sur-mortalité associée aux saignements catastrophiques, paramètres liés à la forme	Les variables pour lesquelles les intervalles de confiance sont disponibles ne sont pas indiquées dans le rapport technique mais ont été retrouvées dans le modèle. L'exploration de l'incertitude liée à la durabilité de l'effet du traitement dans l'analyse de sensibilité probabiliste, via la pente et la constante de la spécification statistique modèle pharmacocinétique d'activité du FVIII, est entachée des limites soulevées précédemment quant à l'estimation de la durabilité du traitement (cf. section gestion de la	Pas de réserve (cf. section gestion de la
--	--	--

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
du modèle pharmacocinétique d'activité du FVIII, fréquence des EI, coûts (acquisition, administration, acquisition, suivi de la maladie, prise en charge des EI), score d'utilité à l'initiation, désutilités liées aux saignements selon le type de saignements, désutilités liées aux EI. Analyses de sensibilité en scenario déterministes – Choix structurants : horizon temporel, taux d'actualisation, structure du modèle (cf. ci-avant). – Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation (liste complète et détaillée présentée en complément C) : effet du modèle d'extrapolation des taux de facteurs VIII, critères cumulatifs correspondant à une perte de réponse, distribution pour l'extrapolation du retour à la prophylaxie, incrément d'utilité pour les patients ayant reçu valoctocogene roxaparvovec, absence d'estimation de l'efficacité de valoctocogene roxaparvovec à partir de la MAIC, considération des désutilités liées aux EI et liées aux saignements, absence de considération de l'ajustement de l'utilité liée à l'âge, absence de partage des reliquats. – prix d'acquisition de valoctocogene roxaparvovec (PPTTC) : -10%, -20%, -30%. Analyse probabiliste sur la variabilité des paramètres : – Analyse semblant être fondée sur 500 simulations de second ordre de Monte Carlo ; – Distributions statistiques associées aux différentes catégories de variables présentées en complément C. Analyse en termes du BMN – 200 simulations individuelles (correspondants à 200 patients) ont été réalisées et la valeur moyenne du bénéfice monétaire net (BMN) a été calculée.	dimension temporelle). De plus l'implémentation des paramètres sur la durabilité dans l'analyse de sensibilité probabiliste n'est pas claire. Le nombre de simulations de premier ordre du modèle de micro-simulation n'est ni explicitement spécifié ni justifié par l'industriel. Dans le rapport technique, la description du nombre de simulations de l'analyse probabiliste (2e ordre) n'est pas claire, et la convergence des estimations probabilistes ne sont pas discutées. L'industriel n'a pas discuté le choix de présenter les résultats par l'intermédiaire de la métrique du bénéfice monétaire net (BMN), alors que les résultats de l'analyse de référence sont présentés par la métrique du RDCR.	dimension temporelle)

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

Les résultats présentés ci-après sont issus de comparaisons menées deux-à-deux.

Résultats (horizon temporel : 10 ans)

Résultats de l'analyse de référence coût-utilité – Valoctocogene roxaparvovec suivi de la prophylaxie SHL vs. prophylaxie SHL

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)
Prophylaxie SHL	1 653 177	6,16	-
Valoctocogene roxaparvovec → Prophylaxie SHL	1 954 420	6,23	4 150 801

Résultats de l'analyse de référence coût-utilité – Valoctocogene roxaparvovec suivi de prophylaxie EHL vs. prophylaxie EHL

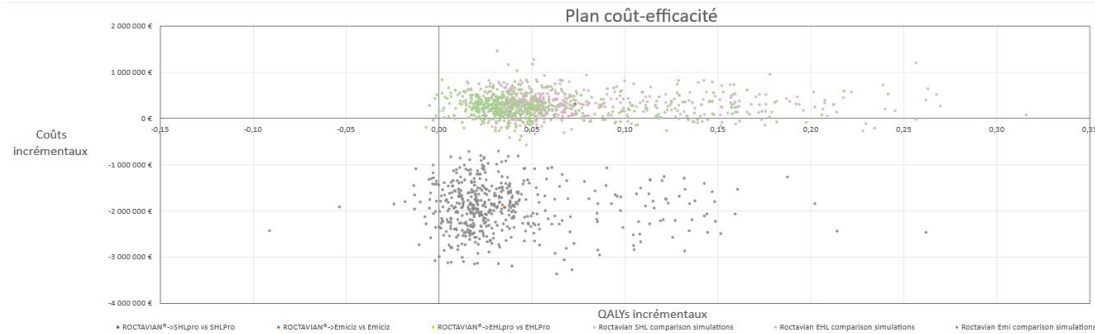
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)
Prophylaxie EHL	1 712 303	6,18	-
Valoctocogene roxaparvovec → Prophylaxie EHL	1 954 420	6,23	4 444 001

Résultats de l'analyse de référence coût-utilité – Valoctocogene roxaparvovec suivi d'emicizumab vs. emicizumab

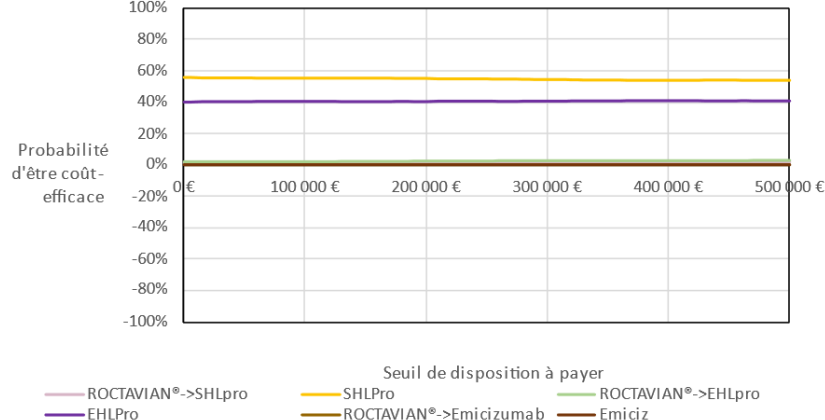
Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)
Emicizumab	4 178 336	6,20	-
Valoctocogene roxaparvovec → Emicizumab	2 245 319	6,23	Dominant

Analyses probabilistes associées

Plan coût-efficacité des analyses probabilistes Valo-vec suivi d'une prophylaxie vs prophylaxie seule



Courbe d'acceptabilité multiple



Chaque analyse est une comparaison deux-à-deux, la CEAC ne doit donc pas être interprétée comme une réelle comparaison multiple entre les six comparateurs.

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

4.1. Choix structurants

4.1.1. Options comparées

Tableau 8. Taux d'utilisation en pratique courante des interventions comparées (selon l'étude de marché Adivo).
Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

NOM (DCI) Laboratoire	Taux d'utili- sation en pra- tique courante en France	Données cliniques disponibles (cf. 2.3)	Inclus dans l'ana- lyse	Justification	Impact sur la portée de la conclusion
Facteurs VIII recombinants					
KOGENATE BAYER (octocog alfa) Bayer Healthcare	2.6%	X	X	Tous les produits sont remboursés, les parts de marché variant d'une période à l'autre.	La synthèse des 6 produits disponibles en un seul bras de traitement limite les comparaisons détaillées avec les formulations individuelles de FVIII. Tous les produits représentent la même efficacité, profil de la tolérance et coût de traitements pour l'Assurance maladie.
HELIXATE NEXGEN (octocog alfa) CSL Behring	1.2%	X	X		
ADVATE (octocog alfa) Baxter	6.6%	X	X		
REFACTO AF (moroctocog alfa) Pfizer	1.3%	X	X		
NOVOEIGHT (turoctocog alfa) Novo Nordisk	1.5%	X	X		
NUWIQ (simoctocog alfa) Octapharma	1.1%	X	X		
ELOCTA (efmoroctocog alfa) Swedish Orphan Biovitrum	40.4%	X	X	Remboursé et utilisé largement	

NOM (DCI) Laboratoire	Taux d'utili- sation en pra- tique courante en France	Données cliniques disponibles (cf. 2.3)	Inclus dans l'ana- lyse	Justification	Impact sur la portée de la conclusion
Facteurs VIII d'origine plasmatique					
FACTANE (FVIII de coagula- tion humain) LFB- Biomédicaments	0,3%	X	Exclus	Les facteurs VIII déri- vés du plasma ont été exclus car ils représen- tent moins de 1% des parts de marché.	
OCTANATE (FVIII decoagula- tion humain) Octapharma	0,3%	X	Exclus		
Anticorps monoclonal					
HEMLIBRA (Emicizumab) Roche	44,9%	X	X	Remboursé et utilisé largement	

4.2. Modélisation

4.2.1. Population simulée

Tableau 9. Caractéristiques des patients atteints d'hémophilie A en France, données FranceCoag 2021. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

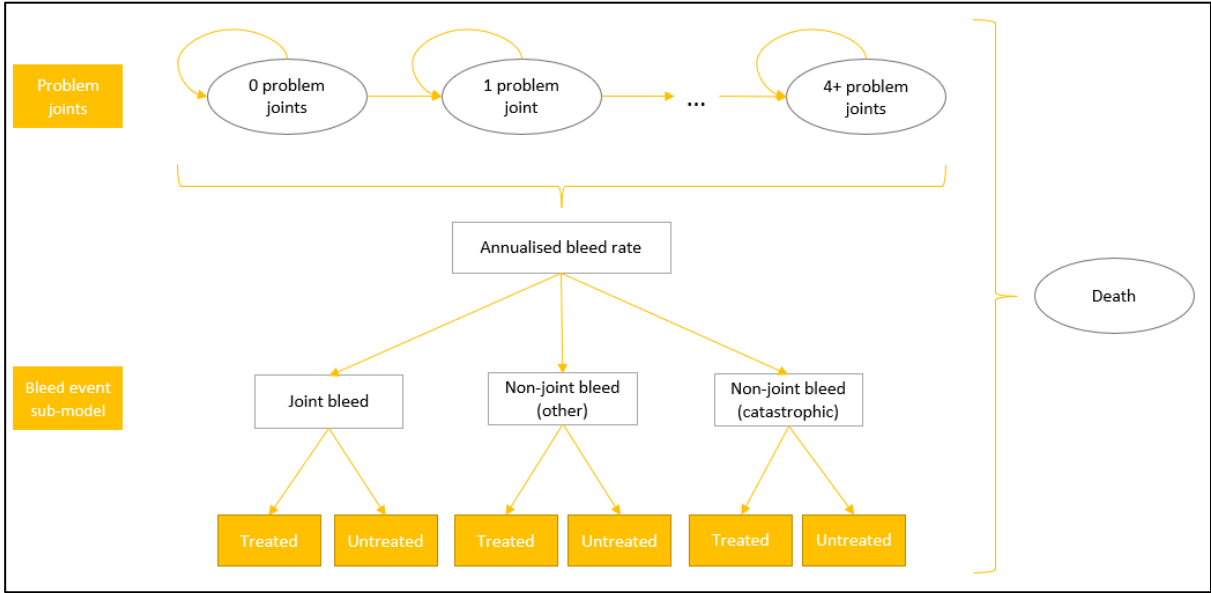
	Données – France- Coag2021	Données de l'essai cli- nique	Données SNDS 2021
Patients recensés	7 134	134	5 507
Proportion d'hommes	93,9 %	100 %	97.3%
Âge moyen (années)	36,1	31,7	35.8 (21.9) 27.9 (18.4) pour les patients sur pro- phylaxie régulière and sans inhibiteurs
Âge médian (années)	33,8	30,0	-
Âge minimum (années)	0,2	18,0	-
Âge maximum (années)	106,9	70,0	-

Tableau 10. Caractéristiques des patients atteints d’hémophilie A en France (données sur les saignements), issues de Berntorp et al. 2017 et l’étude CHESS I. Source : rapport technique de l’industriel (novembre 2024)

	France – Berntorp et al. 2017 (3)	CHESS I Cohorte française	Essai clinique
Patients recensés	35	114	134
Sévère : toute localisation – nombre de patients	34	57	-
Sévère : toute localisation – TSA moyen (écart-type)	8,0 (9,4)	3.11 (2.22)	5.97 (11,06)
Sévère : toute localisation – TSA médian (Q1, Q3)	4.0 (1 ; 12)	3 (min, max 0;12)	2,79 (0,0 ; 104,6)

4.2.2. Structure du modèle

Figure 1 : Schéma de la structure du modèle. Source : rapport technique de l’industriel (novembre 2024)



4.2.3. Gestion de la dimension temporelle

4.2.3.1. Durabilité de l'effet du valoctocogene roxaparvovec dans le temps

Niveau d'activité du FVIII <5 UI/dL (CSA)

Tableau 11. Activité médiane du FVIII jusqu'à la semaine 156 dans l'étude 301 (semaine 208 pour les participants directement inclus ; essai CS). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

		Directement inclus (N=22)	Rollover (N=112)	mITT (N=132)	ITT (N=134)
Semaines 49-52					
Niveau d'activité FVIII (IU/dL)	Moyenne (SD)	36.48 (45.95)	43.53 (45.34)	42.78 (45.55)	42.37 (45.34)
	Médiane	23.53	24.15	23.93	23.93
	Min, Max	0.0, 207.4	0.0, 231.2	0.0, 231.2	0.0, 231.2
Semaine 104					
Niveau d'activité FVIII (IU/dL)	Moyenne (SD)	20.86 (27.04)	23.00 (34.01)	22.94 (33.04)	22.64 (32.89)
	Médiane	11.40	11.58	11.65	11.58
	Min, Max	0.0, 110.6	0.0, 187.1	0.0, 187.1	0.0, 187.1
Semaine 156					
Niveau d'activité FVIII (IU/dL)	Moyenne (SD)	15.55 (21.53)	18.67 (32.16)	18.41 (30.79)	18.16 (30.62)
	Médiane	8.25	8.15	8.25	8.15
	Min, Max	0.0, 74.5	0.0, 217.7	0.0, 217.7	0.0, 217.7
Niveau d'activité FVIII (IU/dL), n (%)	<5 IU/dL	8 (36.4)	38 (33.9)	44 (33.3)	46 (34.3)
	≥5—<40 IU/dL	11 (50.0)	63 (56.3)	74 (56.1)	74 (55.2)
	≥40 IU/dL	3 (13.6)	11 (9.8)	14 (10.6)	14 (10.4)
Semaine 208					
N		19			
Niveau d'activité FVIII (IU/dL)	Mean (SD)	13.70 (20.78)			
	Median	5.90			
	Min, Max	0.0, 80.4			
Niveau d'activité FVIII (IU/dL), n (%)	<5 IU/dL	7 (36.8)			
	≥5—<40 IU/dL	10 (52.6)			
	≥40 IU/dL	2 (10.5)			

Source : BioMarin, EMA Annexe Section 2.5, 2023. Réf. Tableau 2.5.3.1.3.1.1

Figure 2. Profil de l'activité du FVIII au cours du temps. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

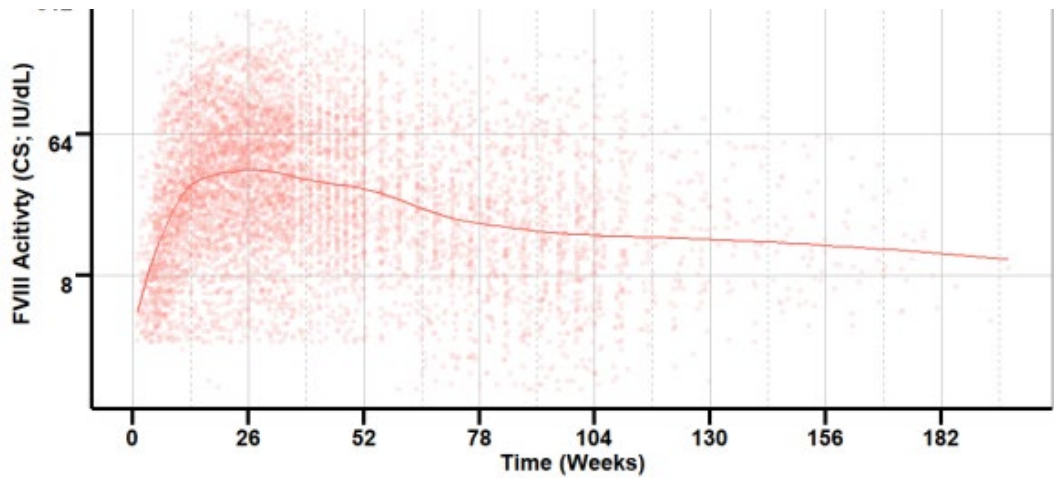


Tableau 12. Estimation des paramètres pour le modèle linéaire à effets mixtes. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Effets fixes	Paramètre	Valeur	SE (%)	Borne basse IC 95%	Borne haute IC 95%
Effets aléatoires	Intercept	3.29	4.67	2.98	3.59
	Pente	-0.00603	21.1	-0.00852	-0.00352
	Groupes	Nom	Variance	SD	Corr
	SUBJID	(Intercept)	1.839	1.36	
		Temps (Semaines)	0.0007371	0.00859	-0.64
	Résidus		0.0767	0.277	

SD standard deviation ; SUBJID subject ID

Figure 3. Courbes révélant la qualité de l'ajustement pour le modèle linéaire final à effets mixtes. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

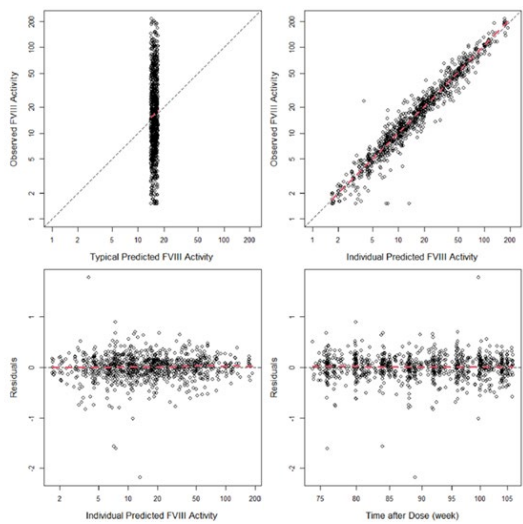


Figure 4. Graphique de contrôle visuel de la qualité prédictive du modèle linéaire final à effets mixtes. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

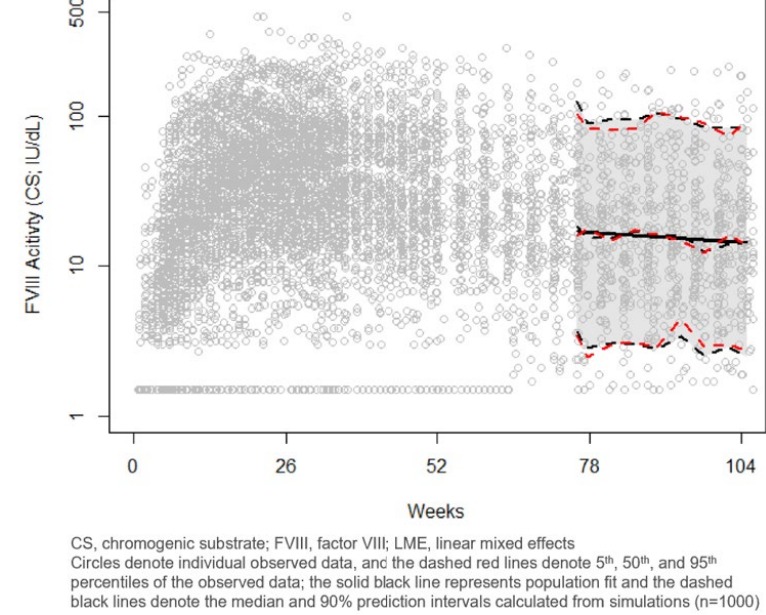


Tableau 13. Activité FVIII extrapolée (CSA) pour des patients 270-301 6E13 vg/kg. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Visite	Activité estimée du FVIII (CSA) (IU/dL) N=131		Activité observée du FVIII (CSA) (IU/dL) N=134	
	Moyenne (SD)	Médiane (min, max)	Moyenne (SD)	Médiane (min, max)
Année 2	22.3 (29.9)	11.2 [BLQ, 173]	23.5 (33.2)	11.7 [BLQ, 187]
Année 3	17.0 (25.6)	8.83 [BLQ, 160]	18.7 (30.8)	8.3 [BLQ, 218]
Année 4	13.5 (23.1)	6.38 [BLQ, 149]	-	-
Année 5	11.4 (21.4)	5.04 [BLQ, 139]	-	-

CSA chromogenic substrate assay

Tableau 14. Comparaison des valeurs annuelles observées et estimées pour les sujets 270-201 6e13 vg/kg (N=7). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Visite	Activité du FVIII estimée (CSA) (IU/dL)		Activité du VIII observée (CSA; IU/dL)	
	Moyenne (SD)	Médiane [min, max]	Moyenne (SD)	Médiane [min, max]
Semaine 104	36.1 (22.2)	30.8 [6.44, 73.6]	36.8 (27.8)	26.2 [3.90, 90.3]
Semaine 156	26.6 (16.5)	26.8 [4.72, 55.8]	33.0 (34.5)	18.2 [4.10, 105]
Semaine 208	21.2 (15.3)	16.3 [3.47, 42.3]	24.6 (24.3)	15.8 [5.62, 71.2]
Semaine 260	18.4 (19.5)	9.88 [BLQ, 55.6]	11.6 (12.2)	8.20 [BLQ, 35.0]

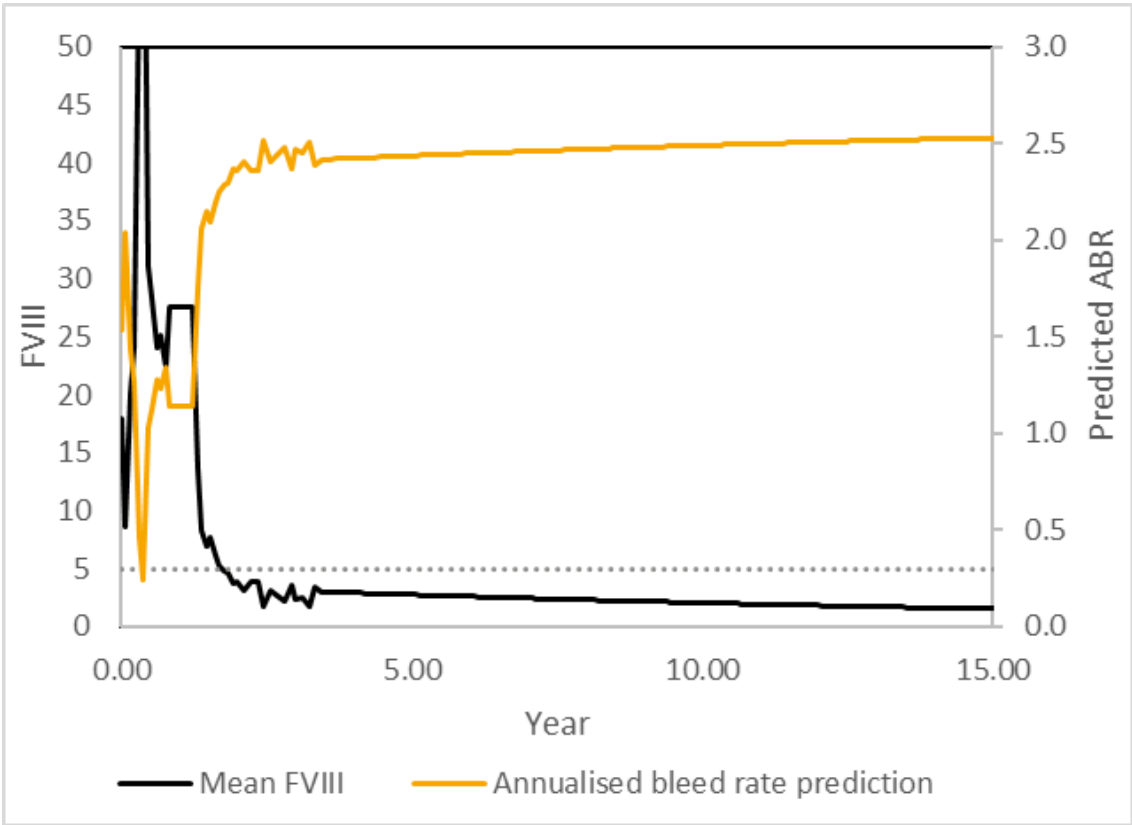
CSA chromogenic substrate assay

Au moins 2 saignements traités dans les 6 mois précédant l’administration du traitement

Tableau 15. Saignements par cycle. Source : rapport technique de l’industriel (novembre 2024)

Type de saignement	Distribution	Nombre de saignements par cycle			
		ROCTAVIAN®	SHLpro	EHLpro	Emicizumab
Saignement articulaire - traité	17,31%	0,02	0,07	0,06	0,04
Saignement articulaire - non traité	17,31%	0,02	0,07	0,06	0,04
Saignement non articulaire – traité	32,67%	0,03	0,13	0,11	0,08
Saignement non articulaire - non traité	32,67%	0,03	0,13	0,11	0,08
Saignement sévère - traité	0,04%	0,00	0,00	0,00	0,00
Saignement non sévère - non traité	0,01%	0,00	0,00	0,00	0,00

Figure 5. Estimation du taux de saignement annualisé en fonction du taux de FVIII pour ROCTAVIAN®. Source : rapport technique de l’industriel (novembre 2024)



Retour à la prophylaxie continue

Figure 6. Délai de retour à la prophylaxie (courbe KM). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

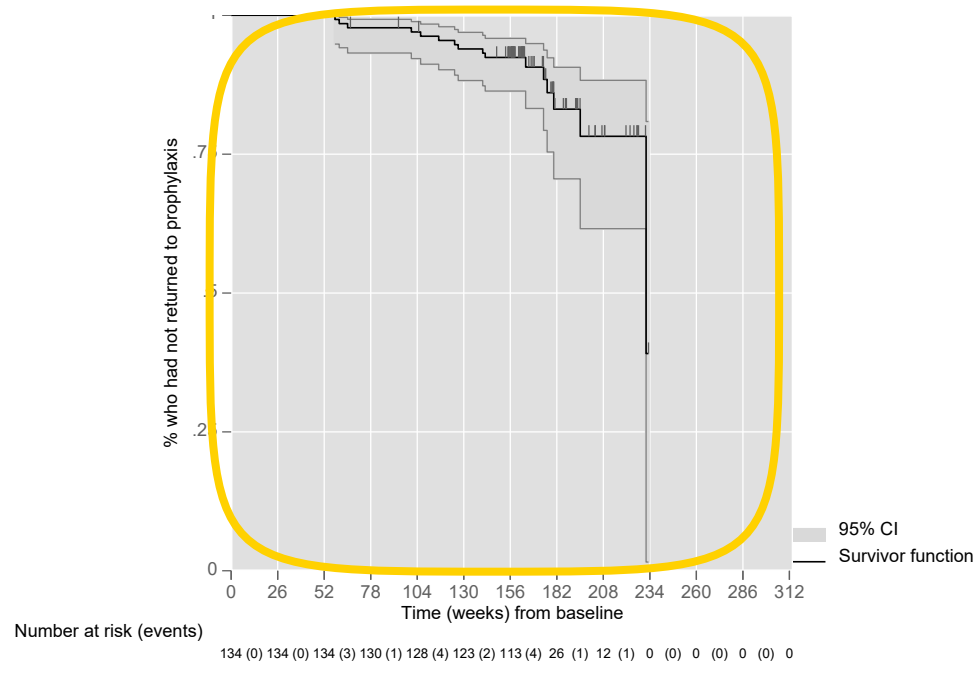


Figure 7. Extrapolations suivant les différentes lois de distribution. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

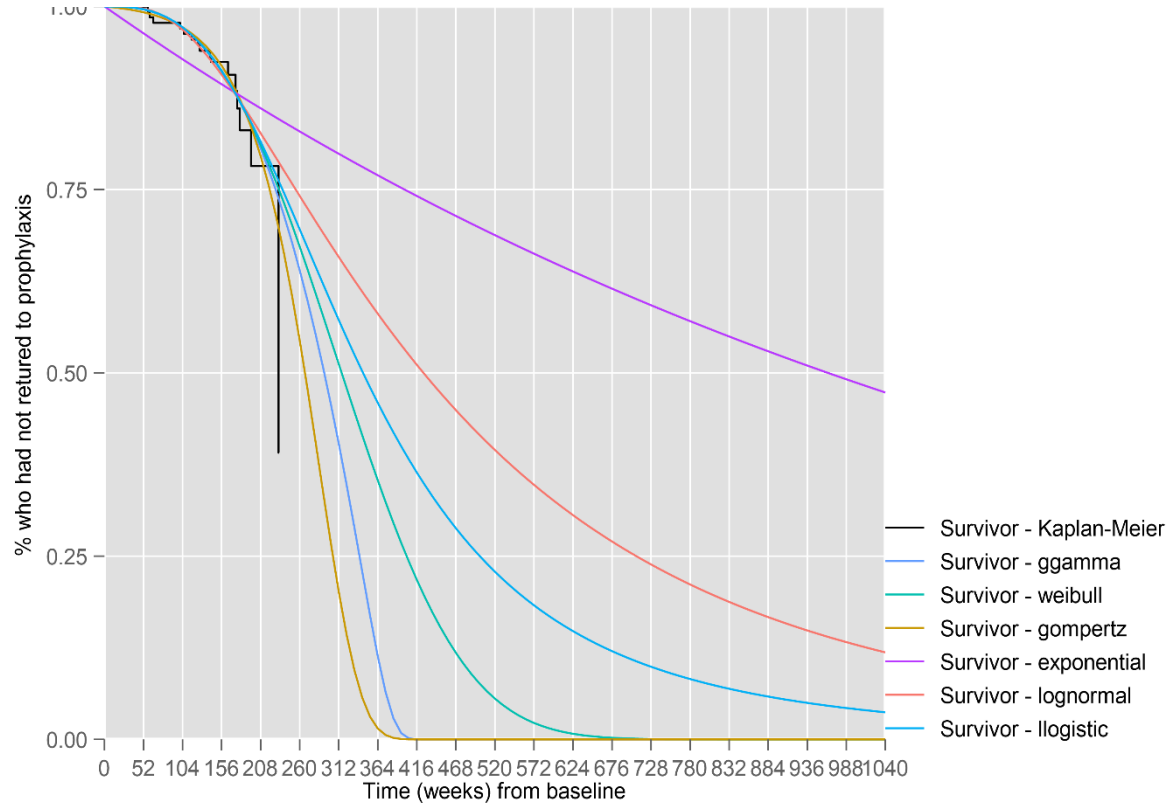


Tableau 16. Diagnostic des modèles. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

	N	dl	AIC	BIC
Gamma généralisé	134.0	3.0	100.5	109.2
Weibull	134.0	2.0	98.8	104.6
Gompertz	134.0	2.0	98.7	104.5
Exponentiel	134.0	1.0	111.0	113.9
Log-normal	134.0	2.0	99.8	105.6
Log-logistique	134.0	2.0	99.1	104.9

4.2.4. Estimation des probabilités associées aux événements

4.2.4.1. Événements indésirables

Tableau 17. Fréquence des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Événement indésirable	Proportion de patients			
	ROCTAVIAN®	SHLpro	EHLpro	Emicizumab
Augmentation de l'alanine aminotransferase	8.2%	0.0%	0.0%	0.0%
Augmentation de l'aspartate aminotransferase	3.7%	0.0%	0.0%	0.0%
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	1.5%	0.0%	0.0%	0.0%
Gastro-entérite	1.5%	0.0%	0.0%	0.0%
Grippe	0.7%	0.0%	0.0%	6.0%
Diarrhée	1.5%	0.0%	0.0%	0.0%
Hypertension	2.2%	0.0%	0.0%	0.0%
Réaction au point d'injection	0.0%	0.0%	0.0%	25.3%
Infection des voies respiratoires supérieures	0.0%	0.0%	0.0%	10.7%
Nasopharyngite	0.0%	0.0%	0.0%	12.0%
Arthralgie	0.0%	0.0%	0.0%	18.7%
Maux de tête	0.0%	0.0%	0.0%	10.7%

Tableau 18. Durée des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Evénements indésirables	Durée (jours)	Sources (durée)
Augmentation de l'alanine amino-transferase	100,00	Avis d'experts
Augmentation de l'aspartate amino-transferase	28,00	Supposée équivalente à l'hypertension
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	28,00	
Gastro-entérite	28,00	
Grippe	28,00	
Diarrhée	19,46	
Hypertension artérielle	28,00	NICE TA581 (moyenne de NIVO+IPI et sunitinib)
Réaction au point d'injection	28,00	Supposée équivalente à l'hypertension
Infection des voies respiratoires supérieures	28,00	
Nasopharyngite	28,00	
Arthralgie	28,00	
Maux de tête	28,00	

4.2.4.2. Episodes de saignement

Tableau 19. Taux de saignement annualisés associés à chaque traitement (données à 3 ans pour ROCTAVIAN®). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

	ROCTAVIAN®*	SHLproErreur ! Si-gnet non défini.	EHLproErreur ! Si-gnet non défini.	Emicizumab
TSA (SE)	1,36 (1,14) *	5,38 (1,11)	4,41 (1,2)	3,30 (1,22)

Tableau 20. Saignements par cycle. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Type de saignement	Distribution	Nombre de saignements par cycle			
		ROCTAVIAN®	SHLpro	EHLpro	Emicizumab
Saignement articulaire – traité	17,31%	0,02	0,07	0,06	0,04
Saignement articulaire - non traité	17,31%	0,02	0,07	0,06	0,04
Saignement non articulaire – traité	32,67%	0,03	0,13	0,11	0,08
Saignement non articulaire - non traité	32,67%	0,03	0,13	0,11	0,08
Saignement sévère – traité	0,04%	0,00	0,00	0,00	0,00
Saignement sévère - non traité	0,01%	0,00	0,00	0,00	0,00

4.3. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Tableau 21. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Libellé	Hypothèse retenue Analyse de référence	Justification / Référence	Analyse de scénario
Modélisation			
Structure du modèle	Modèle markovien de micro-simulation	Reflète l'histoire naturelle de la pathologie, le parcours du patient et la pratique clinique réelle.	--
	Cinq états de santé : 0, 1, 2, 3, 4+ atteintes articulaires pris en compte dans la dimension Markovienne, mais non pris en compte par des utilités ou coûts additionnels	Reflète des variations aléatoires dans la progression de la maladie et des variations inter-individuelles.	Modèle d'atteinte articulaire multi-états
	Sous-modèle de saignements	Cohérent avec les structures des modèles publiés pour la HAS et ICER	
	Cycles de 28 jours	Adapté aux données disponibles et à la pathologie	--
Population simulée			
Population simulée	Population d'analyse : patients inclus dans l'essai pivot 270-301	Préconisations HAS Population transposable à la population française	--
Données cliniques			
Extrapolations des taux de FVIII	Modèle pharmacocinétique à effets aléatoires	Meilleur ajustement aux données qu'un modèle à effets fixes	Modèle pharmacocinétique à effets fixes
Retour à la prophylaxie	Loi de Weibull	Critères visuels, de plausibilité clinique et d'ajustement statistique (AIC/BIC)	Lois Gamma-Généralisé
Perte de réponse	3 critères cliniques conditionnant la perte de réponse : RTP, FVIII < 5%, au moins 2 saignements dans les 6 mois précédents	Plausibilité clinique Critères d'évaluation de l'essai pivot 270-301	2 critères cliniques conditionnant la perte de réponse : RTP & FVIII < 5% RTP & au moins 2 saignements dans les 6 mois précédents FVIII < 5% & au moins 2 saignements dans les 6 mois précédents
TSA associés à ROCTAVIAN®/ Prophylaxies	ROCTAVIAN® : Valeurs dépendantes du taux de FVIII Prophylaxies : TSA moyens Emicizumab : 3,30 EHLpro : 4,41	ROCTAVIAN® : TSA estimés à l'aide d'une régression binomiale négative Prophylaxies : Valeurs issues de la MAIC 2022	ROCTAVIAN® : TSA estimé à l'aide de la MAIC avec données à 3 ans d'étude 301 Prophylaxies : Valeurs issues de la MAIC 2022

	SHLpro : 5,38		
Tolérance			
Prise en compte des événements indésirables	Les EI de grade ≥ 3 survenant chez plus de 1% des patients	Validation de ces hypothèses lors du comité scientifique	--
	Les EI sont valorisés en une seule fois à l'entrée du modèle	Hypothèse du modèle : cohérence avec la survenue des EI juste après l'administration des traitements	
Prise en compte des épisodes de saignements	Approche par nombres aléatoires	Saignements considérés comme des événements Prise en compte des saignements traités et non traités	--

4.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Tableau 22. Durée des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Evénements indésirables	Durée (jours)	Sources (durée)
Augmentation de l'alanine amino-trans-ferase	100,00	Avis d'experts
Augmentation de l'aspartate amino-transferase	28,00	Supposée équivalente à l'hypertension
Augmentation de la créatine phosphoki-nase sanguine	28,00	
Gastro-entérite	28,00	
Grippe	28,00	
Diarrhée	19,46	
Hypertension artérielle	28,00	NICE TA581 (moyenne de NIVO+IPI et sunitinib)
Réaction au point d'injection	28,00	
Infection des voies respiratoires supérieures	28,00	Supposée équivalente à l'hypertension
Nasopharyngite	28,00	
Arthralgie	28,00	
Maux de tête	28,00	

Tableau 23 : Désutilités associées aux événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Événements indésirables	Désutilité (Moyenne, IC)	Sources (désutilité)
Augmentation de l'alanine aminotransférase	-0,05 (-0,04, -0,06)	Hypothèses formulées dans divers TA du NICE : TA487, TA426, lorsque la désutilité est inconnue
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	-0,05 (-0,04, -0,06)	
Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	-0,05 (-0,04, -0,06)	
Gastro-entérite	-0,10 (-0,09, -0,12)	
Grippe	-0,48 (-0,41, -0,55)	Mattock 2021 (Mattock et al., 2021)
Diarrhée	-0,10 (-0,09, -0,12)	Lloyd 2006 (Lloyd, Nafees, Narewska, Dewilde, & Watkins, 2006)
Hypertension artérielle	-0,05 (-0,04, -0,06)	Hypothèses formulées dans divers TA du NICE : TA487, TA426, où la désutilité est inconnue
Réaction au point d'injection	0,00	US-ICER 2017 {Institute for Clinical and Economic Review, 2017 #364}
Infection des voies respiratoires supérieures	-0,15 (-0,13, -0,17)	Burch 2009 (Burch et al., 2009)
Nasopharyngite	-0,05 (-0,04, -0,06)	Hypothèses formulées dans divers TA du NICE : TA487, TA426, où la désutilité est inconnue
Arthralgie	-0,05 (-0,04, -0,06)	
Maux de tête	-0,14 (-0,12, -0,16)	Xu 2011 (Xu, Insinga, Golden, & Hu, 2011)

4.5. Mesure et valorisation des coûts

Tableau 24. Estimation du coût de ROCTAVIAN® par patient. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

	Valeur	Calcul
Coût par flacon	██████ €	Prix facial TTC simulé dans l'analyse de référence
Poids moyen des patients	73,89 kg (SD=7,73)	Poids moyen des patients français HA sévère de l'étude CHES I (N=188)
mL requis	221,67	Le facteur de multiplication 3 représente la dose par kilogramme (6 × 1013 vg/kg) divisée par la quantité de génomes du vecteur par mL de la solution ROCTAVIAN® (2 × 1013 vg/mL) (RCP ROCTAVIAN®)
Nombre de flacons requis par patient	28	Le facteur de division 8 représente le volume minimum de ROCTAVIAN® extractible d'un flacon (8 mL) (RCP ROCTAVIAN®)
Coût par patient	██████ €	TTC

Tableau 25. Coût d'emicizumab. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Paramètre	Valeur	Source
Poids moyen des patients (kg)	73,89 (7,73)	Poids moyen des patients français HA sévère de l'étude CHES I (N=188)
Emicizumab mg/unité	60mg (150mg/mL dans flacon 0,4mL)	RCP HEMLIBRA®
Emicizumab coût/unité dont honoraires de dispensation (délivrance en pharmacie de ville)	4 859,53 €	BDPM

Tableau 26. Coût du SHLpro. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Paramètre	Valeur	Source
SHLpro UI/unité	250	RCP ADVATE®
SHLpro coût/unité	140,59 €	Tarif de responsabilité unifié JORF, 28 mars 2023

Tableau 27. Coût des EHLpro. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Paramètre	Valeur	Source
EHLpro UI/unité	250	RCP ELOCTA®
EHLpro coût/unité	140,59 €	Tarif de responsabilité unifié JORF, 28 mars 2023

Tableau 28. Répartition de l'utilisation des immunosuppresseurs dans l'étude 270-301. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Immunosuppresseurs	N	% utilisation des immunosuppresseurs
Prednisolone	67	50.0%
Tacrolimus	24	17.9%
Mycophenolate	13	9.7%
Methylprednisolone	7	5.2%
Budesonide	6	4.5%
	117 au total	87.31% (117 des 134 patients de la population ITT)

Tableau 29. Posologie et coût des immunosuppresseurs. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Immunosuppresseurs	Unités/paquet	Coût par paquet	Dose journalière/Hypothèses de réduction
Prednisolone	20,00	€4,11	60 mg par jour pour les semaines 1-2, 40 mg par jour pour les semaines 3-5, 30 mg par jour pour la semaine 6, 20 mg par jour pour la semaine 7, 10 mg par jour pour la semaine 8.
Tacrolimus	30,00	€227,83	16,72 mg
Mycophenolate	50,00	€51,52	2 500 mg
Methylprednisolone	30,00	€35,87	750 mg
Budesonide	20,00	€25,22	9 mg

Tableau 30. Calcul pour l'estimation du coût de transport non remboursé. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

	Valeurs
Distance moyenne domicile-hôpital (km)	25.6
Coût/km	0,636
Coût d'un transport non remboursé	16,28€
Aller-retour (€ 2021)	32,56€

Tableau 31. Fréquences de consultation de suivi chez un hématologue. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Cycle du modèle	Fréquence de suivi		
	ROCTAVIAN®	SHL/EHLpro	Emicizumab
Cycles 0 à 4 (16 semaines)	Une fois par semaine	5 fois/an	5 fois/an
Cycles 5 à 6 (semaine 17 à semaine 24)	Une fois par semaine		
Cycles 7 à 13 (semaine 25 à 1 an)	Toutes les 2 à 4 semaines, soit environ toutes les 3 semaines		
Cycles 14 à 26 (année 2)	Tous les 3 à 6 mois, soit environ tous les 4,5 mois		
Cycle 27 et suivants (à partir de la troisième année)	Tous les 3 à 6 mois, soit environ tous les 4,5 mois		

Tableau 32. Valorisation d'une consultation de suivi chez un hémатолоgue. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Médecin	Nombre total d'actes réalisés - 2021	Honoraires totaux - 2021	Coût moyen calculé par consultation (en € 2021)	Coût actualisé (en € 2022), sans transport
Hématologue	178667	8 689 152,49 €	48,63 €	48,59 €

Tableau 33. Fréquence et coût des examens biologiques. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

	Fréquence (selon le protocole)	Coût unitaire	Coût total
Examens de laboratoire au cours des semaines 1 à 26			
Test hépatique (ASAT, ALAT)	26	€ 1,62	€ 42,12
Échantillons pour l'analyse du FVIII	26	€ 13,50	€ 351,00
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	26	€ 4,59	€ 119,34
Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	26	€ 1,35	€ 35,10
Prélèvement d'échantillon sanguin	26	€ 5,73	€ 148,91
Examens de laboratoire au cours des semaines 27 à 52			
Test hépatique (ASAT, ALAT)	9	€ 1,62	€ 7,29
Échantillons pour l'analyse du FVIII	9	€ 13,50	€ 60,75
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	9	€ 4,59	€ 41,31
Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	9	€ 1,35	€ 12,15
Prélèvement d'échantillon sanguin	9	€ 5,73	€ 51,54
Examens de laboratoire au cours des années 2 à 5			
Test hépatique (ASAT, ALAT)	11	€ 1,62	€ 17,82
Échantillons pour l'analyse du FVIII	11	€ 13,50	€ 148,50
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient	11	€ 4,59	€ 50,49
Forfait de sécurité pour échantillon sanguin	11	€ 1,35	€ 14,85
Prélèvement d'échantillon sanguin	11	€ 5,73	€ 63,00

4.6. Validation

Validation interne

Tableau 34. Comparaison des extrapolations du délai de retour à la prophylaxie avec les courbes de Kaplan-Meier .
Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Semaines	Pourcentage de patients ne retournant pas à la prophylaxie (extrapolations – loi de Weibull)	Pourcentage de patients ne retournant pas à la prophylaxie (KM)
0	100%	100%
26	100%	100%
52	100%	98%
78	99%	97%
104	97%	94%
130	95%	93%
156	91%	90%
182	87%	89%
208	81%	88%
234	75%	88%

Validation externe

Tableau 35. Validation externe. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Paramètre	Analyse de référence	Berntorn et al. 2017(3)	Carrol et al. 2019 (7)	Kruse-Jarres et al. 2019 (8)
TSA moyen pour la prophylaxie par FVIII	SHLpro: 5,38 (MAIC) EHLpro (MAIC): 4,41 Emicizumab (MAIC) : 3,30	Sévère : 8,0 Modéré : 5,0	Non reporté	Prophylaxis : 6,2 (tous saignements) – 5,0 (saignements traités)

Validation croisée

Tableau 36. Validation croisée. Source : rapport technique de l’industriel (novembre 2024)

	Analyse de référence	Cook et al. 2020 (9)	Machin et al. 2018 (2)	Ten Ham et al. 2022 (1)
Coûts totaux thérapie génique	1,947,443 €	~ 3 500 000 €	1 000 000 €	2 839 210 €
Coûts totaux emicizumab	4,178,336 €	Non reporté	Non reporté	3 284 690 €
Coûts totaux prophylaxie	1,653,177 € (SHL) 1,712,303 € (EHL)	~ 8 500 000 €	1 700 000 €	4 252 167 €
QALYs totaux thérapie génique	6.23	6,88	8,33	7,03
QALYs totaux emicizumab	6.20	Non reporté	Non reporté	6,90
QALYs totaux prophylaxie	6.16 (SHL) 6.18 (EHL)	6,37	6,62	6,38
RDCR	VS SHLpro 4,150,801 €/QALY VS EHLpro : 4,444,001 €/QALY VS emicizumab : Dominant	Dominant	Dominant	Dominant

4.7. Analyse de sensibilité

Tableau 37. Liste des paramètres utilisés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Catégorie	Paramètres	Valeur de l'analyse de référence	Borne basse	Borne haute	Loi de distribution
Données cliniques	% of bleeds that are treated joint bleeds	0,17	0,14	0,21	Dirichlet
	% of bleeds that are untreated joint bleeds	0,17	0,14	0,21	Dirichlet
	% of bleeds that are treated non-joint bleeds	0,33	0,26	0,39	Dirichlet
	% of bleeds that are untreated non-joint bleeds	0,33	0,26	0,39	Dirichlet
	ROCTAVIAN® TSA - all bleeds	1,36	1,05	1,77	Gamma
	SHL TSA - all bleeds	5,38	3,20	7,56	Gamma
	EHL TSA - all bleeds	4,41	2,06	6,76	Gamma
	Emicizumab TSA - all bleeds	3,30	0,91	5,69	Gamma
	Mortality associated with catastrophic bleeds	0,53	0,42	0,63	Beta
Données de qualité de vie	Treated joint bleed duration	4,50	3,60	5,40	Gamma
	Untreated joint bleed duration	4,50	3,60	5,40	Gamma
	Treated non-joint bleed duration	4,50	3,60	5,40	Gamma
	Untreated non-joint bleed duration	4,50	3,60	5,40	Gamma
	Treated catastrophic bleed duration	9,00	7,20	10,80	Gamma
	Untreated catastrophic bleed duration	9,00	7,20	10,80	Gamma
	Treated joint bleed disutility	0,20	0,16	0,24	Gamma
	Untreated joint bleed disutility	0,10	0,08	0,12	Gamma
	Treated non-joint bleed disutility	0,20	0,16	0,24	Gamma
	Untreated non-joint bleed disutility	0,10	0,08	0,12	Gamma
	Treated catastrophic bleed disutility	0,30	0,24	0,36	Gamma
	Untreated catastrophic bleed disutility	0,30	0,24	0,36	Gamma
Coûts	ROCTAVIAN® cost per vial				Gamma
	Cost of intravenous infusion of ROCTAVIAN® Y1	859,38	687,51	1031,26	Gamma
	Cost of a monitoring visit	48,59	38,87	58,31	Gamma
	Cost in 1st year initial 26 weeks	696,47	557,17	835,76	Gamma
	Cost in 1st year remaining 26 weeks	173,04	138,44	207,65	Gamma
	Cost subsequent years	294,66	235,73	353,59	Gamma
	Average patient weight (kg)	73,89	59,11	88,67	Normale
	Emicizumab number of treatment days per cycle	4,00	3,20	4,80	Normale

Catégorie	Paramètres	Valeur de l'analyse de référence	Borne basse	Borne haute	Loi de distribution
	SHLpro number of treatment days per cycle	11,20	8,96	13,44	Normale
	EHLpro number of treatment days per cycle	7,00	5,60	8,40	Normale
Données cliniques	FVIII infusions required per bleed event	1,50	1,20	1,80	Gamma
	ROCTAVIAN® adverse event proportion - Alanine aminotransferase increased	0,08	0,07	0,10	Beta
	ROCTAVIAN® adverse event proportion - Aspartate aminotransferase increased	0,04	0,03	0,04	Beta
	ROCTAVIAN® adverse event proportion - Blood creatine phosphokinase increased	0,01	0,01	0,02	Beta
	ROCTAVIAN® adverse event proportion - Gastroenteritis	0,01	0,01	0,02	Beta
	ROCTAVIAN® adverse event proportion - Influenza	0,01	0,01	0,01	Beta
	ROCTAVIAN® adverse event proportion - Diarrhoea	0,02	0,01	0,02	Beta
	ROCTAVIAN® adverse event proportion - Hypertension	0,02	0,02	0,03	Beta
	Emicizumab adverse event proportion - Influenza	0,06	0,05	0,07	Beta
	Emicizumab adverse event proportion - Injection site reaction	0,25	0,20	0,30	Beta
	Emicizumab adverse event proportion - Upper respiratory tract infection	0,11	0,09	0,13	Beta
	Emicizumab adverse event proportion - Nasopharyngitis	0,12	0,10	0,14	Beta
	Emicizumab adverse event proportion - Arthralgia	0,19	0,15	0,22	Beta
	Emicizumab adverse event proportion - Headache	0,11	0,09	0,13	Beta
	ROCTAVIAN® immunosuppressant proportion – Prednisolone	0,50	0,40	0,60	Beta
	ROCTAVIAN® immunosuppressant proportion - Tacrolimus	0,18	0,14	0,21	Beta
	ROCTAVIAN® immunosuppressant proportion - Mycophenolate	0,10	0,08	0,12	Beta
	ROCTAVIAN® immunosuppressant proportion - Methylprednisolone	0,05	0,04	0,06	Beta
	ROCTAVIAN® immunosuppressant proportion – Budesonide	0,04	0,04	0,05	Beta
	Baseline EQ-5D	0,75	0,72	0,77	Beta

Catégorie	Paramètres	Valeur de l'analyse de référence	Borne basse	Borne haute	Loi de distribution
Données de qualité de vie	Adverse event disutility - Alanine aminotransferase increased	0,05	0,04	0,06	Beta
	Adverse event disutility - Aspartate aminotransferase increased	0,05	0,04	0,06	Beta
	Adverse event disutility - Blood creatine phosphokinase increased	0,05	0,04	0,06	Beta
	Adverse event disutility - Gastroenteritis	0,10	0,08	0,12	Beta
	Adverse event disutility - Influenza	0,48	0,38	0,57	Beta
	Adverse event disutility - Diarrhoea	0,10	0,08	0,12	Beta
	Adverse event disutility - Hypertension	0,05	0,04	0,06	Beta
	Adverse event disutility - Injection site reaction	0,00	0,00	0,00	Beta
	Adverse event disutility - Upper respiratory tract infection	0,15	0,12	0,18	Beta
	Adverse event disutility - Nasopharyngitis	0,05	0,04	0,06	Beta
	Adverse event disutility - Arthralgia	0,05	0,04	0,06	Beta
	Adverse event disutility - Headache	0,14	0,11	0,17	Beta
Coûts	Adverse event cost - Alanine aminotransferase increased	2148,41	1718,73	2578,09	Gamma
	Adverse event cost - Aspartate aminotransferase increased	2148,41	1718,73	2578,09	Gamma
	Adverse event cost - Blood creatine phosphokinase increased	284,82	227,86	341,79	Gamma
	Adverse event cost - Gastroenteritis	926,05	740,84	1111,26	Gamma
	Adverse event cost - Influenza	2464,63	1971,70	2957,55	Gamma
	Adverse event cost - Diarrhoea	1785,31	1428,24	2142,37	Gamma
	Adverse event cost - Hypertension	2496,91	1997,53	2996,29	Gamma
	Adverse event cost - Injection site reaction	950,45	760,36	1140,54	Gamma
	Adverse event cost - Upper respiratory tract infection	5143,58	4114,86	6172,29	Gamma
	Adverse event cost - Nasopharyngitis	924,46	739,57	1109,35	Gamma
	Adverse event cost - Arthralgia	2026,17	1620,93	2431,40	Gamma
	Adverse event cost - Headache	797,96	638,37	957,55	Gamma

Catégorie	Paramètres	Valeur de l'analyse de référence	Borne basse	Borne haute	Loi de distribution
Durabilité effet traitement	Linear mixed effects pharmacokinetic modeling (slope of line)	-0,01	- 0,0085	- 0,0035	Normale
	Linear mixed effects pharmacokinetic modeling (intercept)	3,29	2,9800	3,5900	Normale

4.8. Résultats dans l'analyse de référence

Tableau 38. Résultats désagrégés en termes de QALYs pour les différentes comparaisons deux à deux. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

	ROCTAVIAN®- > SHLpro	SHLPro	ROCTAVIAN®- > EHLpro	EHLPro	ROCTAVIAN®- > Emicizumab	Emiciz
QALYs actualisés liés à l'état de santé	6,27	6,25	6,27	6,25	6,27	6,26
Perte totale de QALY due aux saignements	-0,04	-0,09	-0,03	-0,07	-0,03	-0,05
QALYs totaux	6,23	6,16	6,23	6,18	6,23	6,19
QALYs incrémentaux	0,07	--	0,05	--	0,04	--

Tableau 39. Résultats en termes de nombre de saignements et d'administrations de facteurs VIII. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

	Saignements	ROCTAVIAN® ->SHLpro	SHLPro	ROCTAVIAN® ->EHLpro	EHLPro	ROCTAVIAN® ->Emicizumab	Emiciz
Addition des taux de saignement	Nombre total de saignements traités	11,40	26,50	10,78	21,74	10,07	16,28
	Nombre total de saignements non traités	11,40	26,49	10,78	21,72	10,07	16,28
Saignements considérés comme des événements	Nombre total de saignements traités	11,39	26,53	10,76	21,78	10,05	16,36
	Nombre total de saignements non traités	11,45	26,40	10,86	21,73	10,11	16,34
Nombre total de perfusions de FVIII (prophylaxie)		187	1 439	117	900	67	515
Nombre total de perfusions de FVIII (traitement des saignements)		17	40	16	33	15	25

Tableau 40. Résultats en termes de perte de réponse. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Résultats de santé	Valeur
Taux moyen de retour à la prophylaxie	2,23%
Délai moyen de perte de réponse clinique (années)	13,76
Délai médian de perte de réponse clinique (années)	10,20
Proportion de patients ayant un niveau de FVIII < 5 à 5 ans	55,20%
Proportion de patients ayant un niveau de FVIII < 5 à 10 ans	75,50%
Proportion moyenne de patients avec perte de réponse à 5 ans	6,40%
Proportion moyenne de patients avec perte de réponse à 8 ans	27,65%
Proportion moyenne de patients avec perte de réponse à 10 ans	48,25%

Tableau 41. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation (10 ans). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Coûts	ROCTAVIAN®->SHLpro	SHLPro	ROCTAVIAN®->EHLpro	EHLPro	ROCTAVIAN®->Emicizumab	Emicizumab
Coût total du traitement, de l'administration et du suivi	1,927,871 €	1,609,216 €	1,935,823 €	1,676,206 €	2,227,817 €	4,149,842 €
Coût total des saignements traités	18,468 €	43,962 €	17,493 €	36,097 €	16,398 €	27,111 €
Coûts totaux	1,947,443 €	1,653,177 €	1,954,420 €	1,712,303 €	2,245,319 €	4,178,336 €
Coûts incrémentaux	294,266 €		242,117 €		-1,933,017 €	

Tableau 42. Résultats de l'analyse de référence coût-utilité (coût/QALY). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

	ROCTAVIAN®->SHLpro	SHLPro	ROCTAVIAN®->EHLpro	EHLPro	ROCTAVIAN®->Emicizumab	Emicizumab
Coûts incrémentaux	294,266 €		242,117 €		-1,933,017 €	
QALYs incrémentaux	0,07		0,05		0,04	
RDCR	-	4,150,801 €	-	4,444,001 €	-	Dominant

4.9. Exploration de l'incertitude

4.9.1. Analyses de sensibilité déterministes

Tableau 43. Résultats des analyses de sensibilité déterministes de ROCTAVIAN® suivi de SHLpro vs SHLpro seul.
Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Paramètres	Borne basse	Δ BMNI par rapport à l'analyse de référence	Borne haute	Δ BMNI par rapport à l'analyse de référence
BMNI de référence	-269941.67 €			
ROCTAVIAN® coût par flacon	██████ €	-126%	██████ €	135%
SHLpro nombre de jours de traitement par cycle	-570056.66 €	111%	-570056.66 €	-93%
Modélisation pharmacocinétique linéaire à effets mixtes (pente de la ligne)	-322974.43 €	20%	-322974.43 €	-3%
Poids moyen des patients (kg)	-242436.05 €	-10%	-242436.05 €	12%
Time dependent 301 and 201 (6E), patient 3002 excluded - Weibull - ln(p)	-275906.33 €	2%	-275906.33 €	-18%
Proportion d'effets indésirables de ROCTAVIAN® - Augmentation de la créatine phosphokinase sanguine	-301185.60 €	12%	-301185.60 €	-7%
EQ-5D de base	-259238.25 €	-4%	-259238.25 €	14%
Coût de l'événement indésirable - Réaction au point d'injection	-273180.77 €	1%	-273180.77 €	19%
SHL ABR - tous les saignements	-295647.92 €	10%	-295647.92 €	-7%
Coût de l'événement indésirable - Diarrhée	-243213.94 €	-10%	-243213.94 €	6%

Figure 8. Diagramme de Tornado de ROCTAVIAN® suivi de SHLpro vs SHLpro seul. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

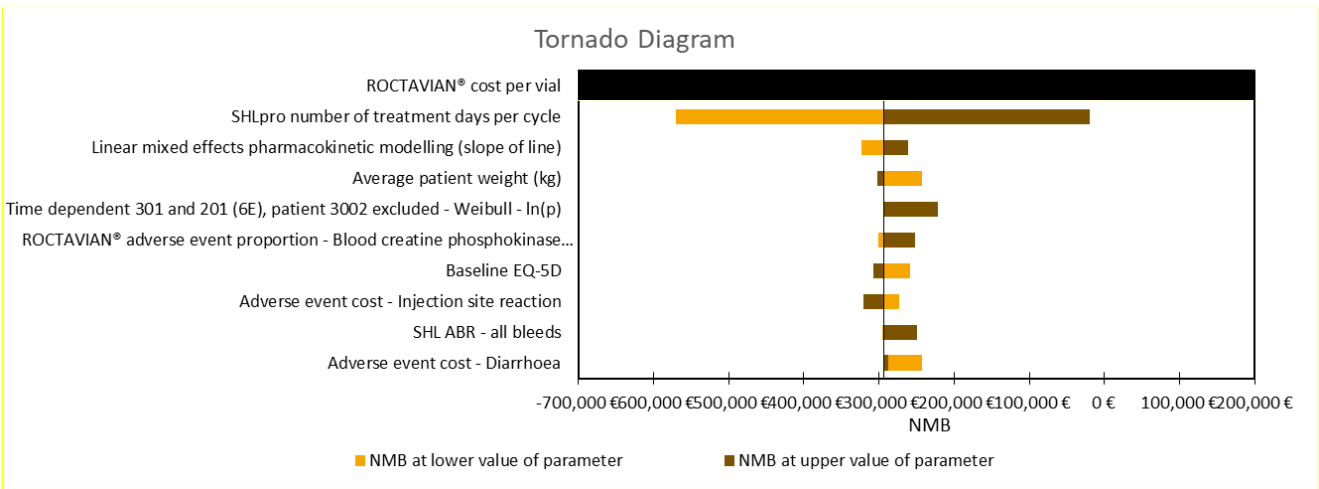


Tableau 44. Résultats des analyses de sensibilité déterministes de ROCTAVIAN® suivi de l'EHLpro vs EHLpro seul. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Parameter	Borne basse	Δ BMNI par rapport à l'analyse de référence	Borne haute	Δ BMNI par rapport à l'analyse de référence
BMNI de référence	-213,459			
ROCTAVIAN® coût par flacon	██████	-164.79%	██████	38.04%
EHLpro nombre de jours de traitement par cycle	-521,549	40.93%	52,487	-406.69%
Poids moyen du patient (kg)	-174,225	122.52%	-268,840	79.40%
EHL ABR - tous les saignements	-259,598	82.23%	-184,948	115.42%
Coût de l'événement indésirable - Infection des voies respiratoires supérieures	-254,338	83.93%	-197,741	107.95%
EHLpro nombre de jours de traitement par cycle	-207,150	103.05%	-255,118	83.67%
Coût de l'événement indésirable - Gastro-entérite	-234,481	91.03%	-189,120	112.87%
Durée des saignements non articulaires traités	-202,436	105.45%	-247,728	86.17%
Coût d'une visite de contrôle	-204,340	104.46%	-248,577	85.87%
Durée des saignements non articulaires non traités	-208,107	102.57%	-251,551	84.86%

Tableau 45. Diagramme de Tornado de ROCTAVIAN® suivi de l'EHLpro vs EHLpro seul. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

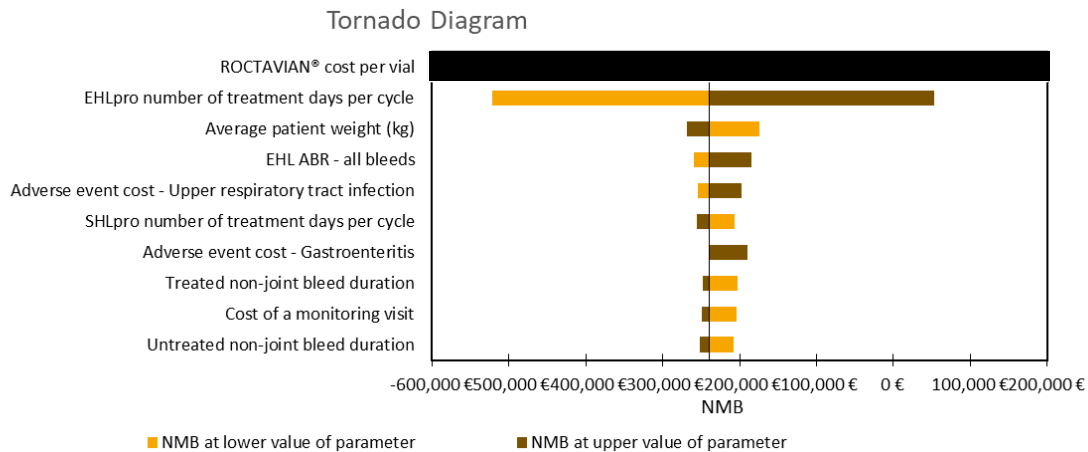
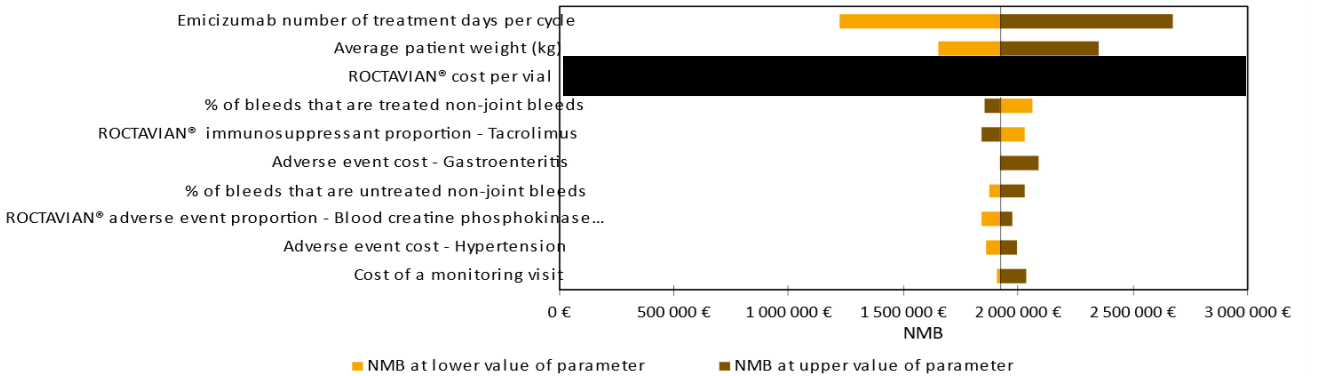


Tableau 46. Résultats des analyses de sensibilité déterministes de ROCTAVIAN® suivi d'Emicizumab vs Emicizumab seul. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Paramètres	Borne basse	Δ BMNI par rapport à l'analyse de référence	Paramètres	Borne basse
BMNI de référence	1 921 495 €			
Emicizumab nombre de jours de traitement par cycle	1 221 933 €	-36,4%	2 674 775 €	39,1%
Poids moyen du patient (kg)	1 651 650 €	-14,1%	2 351 571 €	22,3%
ROCTAVIAN® Coût par flacon	██████ €	20,6%	██████ €	-14,8%
% de saignements traités - Saignements non articulaires	2 065 482 €	7,4%	1 852 153 €	-3,7%
ROCTAVIAN® Proportion d'immunosuppresseurs - Tacrolimus	2 027 944 €	5,5%	1 840 144 €	-4,3%
Coût des effets indésirables - Gastro-entérite	1 926 705 €	0,2%	2 089 600 €	8,7%
Pourcentage de saignements non traités et non articulaires	1 875 512 €	-2,5%	2 026 112 €	5,4%
Proportion d'effets indésirables de ROCTAVIAN® - Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang	1 840 045 €	-4,3%	1 977 124 €	2,8%
Coût de l'effet indésirable - Hypertension	1 858 136 €	-3,4%	1 995 039 €	3,8%
Coût d'une consultation de suivi	1 905 760 €	-0,9%	2 036 115 €	5,9%

Figure 9. Diagramme de Tornado de ROCTAVIAN® suivi d'Emicizumab vs Emicizumab seul. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)



4.9.2. Analyses de sensibilité probabilistes

Tableau 47. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sur l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Résultats	ROCTAVIA N®-> SHLpro	SHLpro	ROCTAVIA N®-> EHLpro	EHLpro	ROCTAVIA N®-> Emi-cizumab	Emi-cizumab
Coûts moyens	1 987 390 €	1 677 991 €	1 993 304 €	1 728 343 €	2 311 695 €	4 229 943 €
QALYs moyens	6,23	6,16	6,24	6,18	6,24	6,20
Nombre total de saignements traités - Somme des taux de saignement	13,23	30,14	12,55	25,32	11,62	18,57
Nombre total de saignements non traités - Somme des taux de saignement	9,69	22,08	9,19	18,57	8,50	13,58
Nombre total de saignements traités - Saignements considérés comme des événements	13,23	30,13	12,56	25,32	11,63	18,56
Nombre total de saignements non traités – Saignements considérés comme des événements	9,67	22,08	9,18	18,57	8,49	13,57
Perfusions de FVIII (prophylaxie)	203,08	1450,58	125,93	902,18	72,34	518,95
Perfusions de FVIII (traitement des saignements)	19,78	45,03	18,77	37,82	17,38	27,70

Figure 10. Plan coût-efficacité des analyses probabilistes ROCTAVIAN® suivi d'une prophylaxie vs prophylaxie seule. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

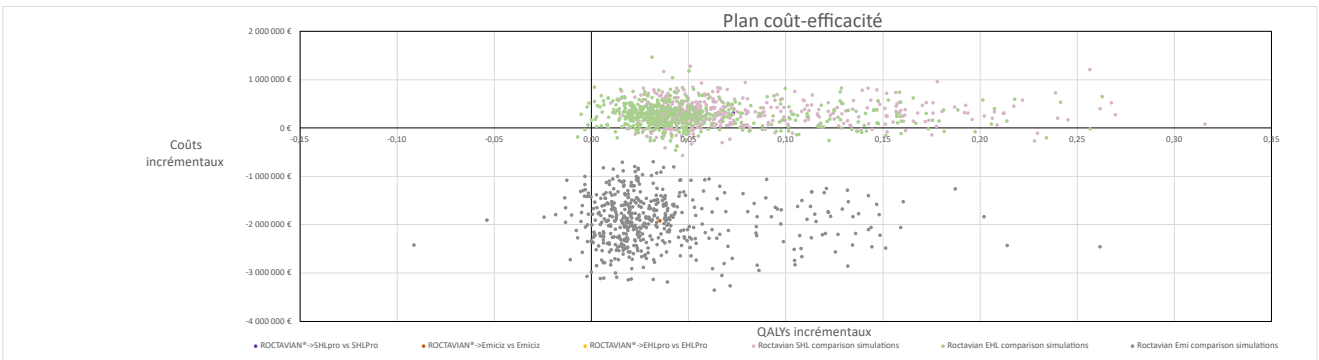


Tableau 48. RDCR selon l'analyse de sensibilité probabiliste. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Résultat	ROCTAVIAN®-> SHLpro	Résultat	ROCTAVIAN®-> SHLpro	Résultat
RDCR probabiliste	4 243 786 €	RDCR probabiliste	4 243 786 €	

Figure 11. Frontière d'efficacité. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

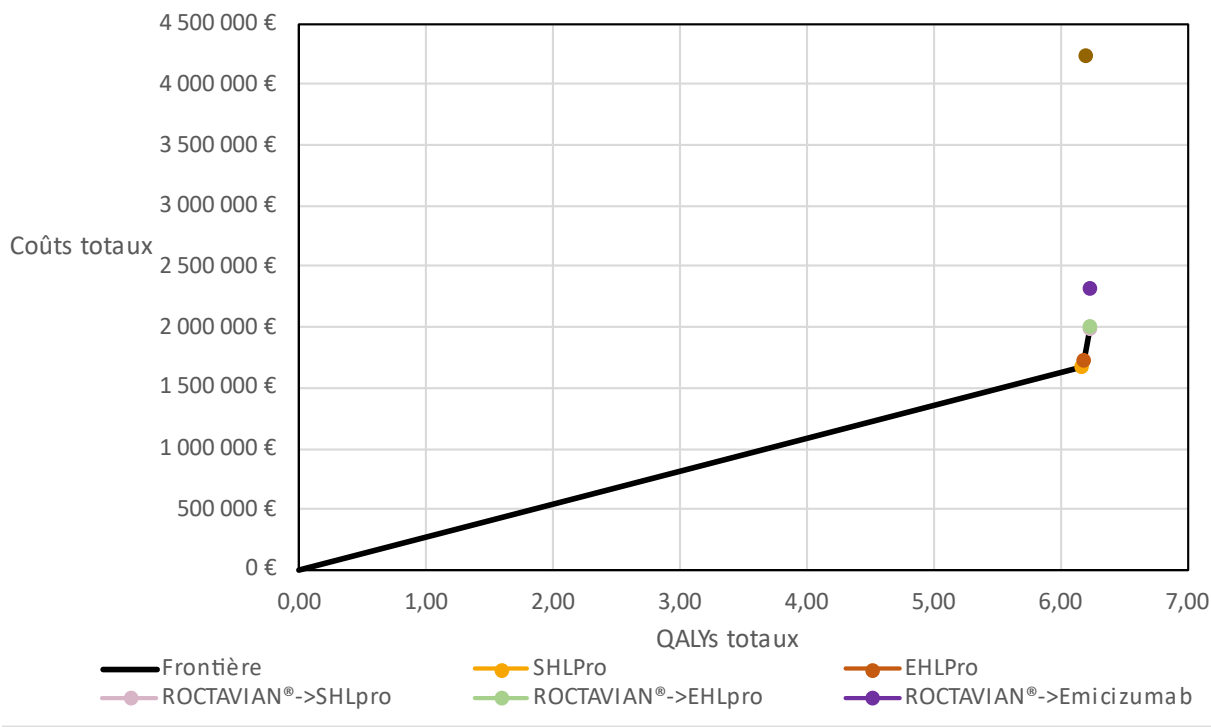


Figure 12. Courbe d'acceptabilité multiple. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

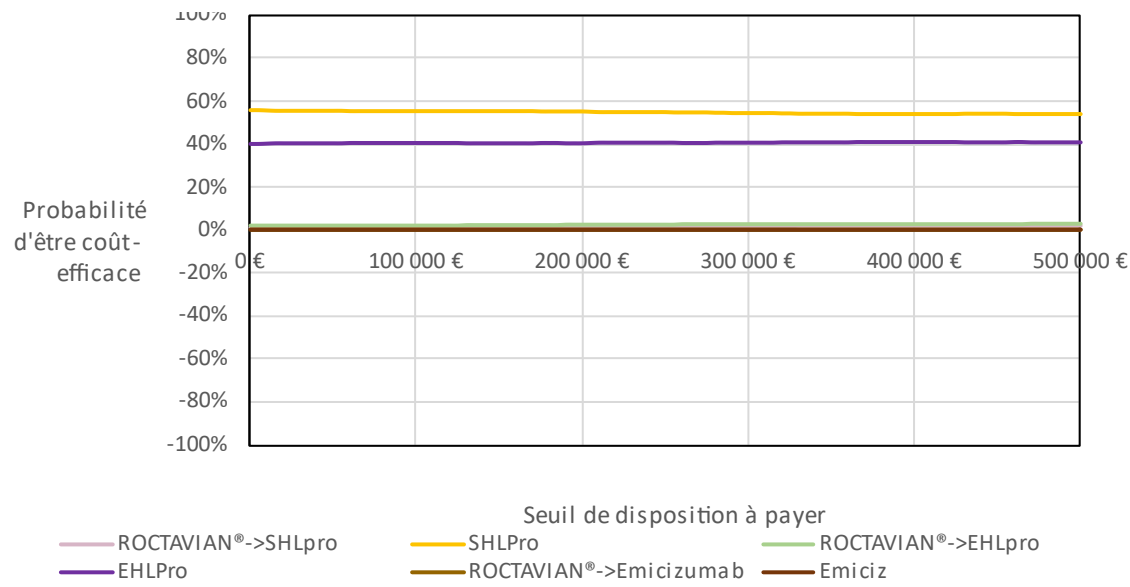


Tableau 49. Probabilité d'être coût-efficace en fonction de la propension à payer. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

Seuil de propension à payer	ROCTAVIA N®-> SHLpro	SHLpro	ROCTAVIA N®-> EHL-pro	EHLpro	ROCTAVIA N®-> Emicizumab	Emicizumab
0 €	2%	56%	2%	40%	0%	0%
5 000 €	2%	56%	2%	40%	0%	0%
10 000 €	2%	56%	2%	40%	0%	0%
50 000 €	2%	56%	2%	40%	0%	0%
70 000 €	2%	56%	2%	41%	0%	0%
130 000 €	2%	56%	2%	40%	0%	0%
140 000 €	2%	56%	2%	40%	0%	0%
175 000 €	2%	55%	2%	41%	0%	0%
200 000 €	2%	55%	2%	40%	0%	0%
215 000 €	2%	55%	2%	41%	0%	0%
245 000 €	2%	55%	2%	41%	0%	0%
300 000 €	2%	54%	3%	41%	0%	0%
500 000 €	2%	54%	3%	41%	0%	0%

4.9.3. Incertitude associée aux choix structurants et aux hypothèses et choix méthodologiques de modélisation

4.9.3.1. Baisse du prix de ROCTAVIAN® de 30%

Tableau 50. Résultats des comparaisons deux-à-deux. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

	ROCTAVIA N®- >SHLpro	SHLPro	ROCTAVIA N®->EHL- pro	EHLPro	ROCTAVIA N®->Emi- cizumab	Emiciz
Coûts totaux	1,433,658 €	1,653,816 €	1,440,670 €	1,714,782 €	1,733,204 €	4,189,596 €
Coûts d'acquisition, d'administration et de suivi	1,413,952 €	1,609,833 €	1,421,942 €	1,678,813 €	1,715,552 €	4,161,355 €
Coûts des épisodes de saignement	18,601 €	43,982 €	17,624 €	35,969 €	16,547 €	26,858 €
QALYs totaux	6.24	6.16	6.25	6.19	6.25	6.21
QALYs actualisés	6.28	6.25	6.28	6.26	6.28	6.27
Perte de QALYs due aux saignements	-0.04	-0.09	-0.03	-0.07	-0.03	-0.05
Coûts incrémentaux	-220,158 €	-	-274,111 €	-	-2,456,392 €	-
QALYs incrémentaux	0,08		0,06		0,04	
RDCR	-	Domi- nant	-	Domi- nant	-	Domi- nant

4.9.3.2. Baisse du prix de ROCTAVIAN® de 20%

Tableau 51. Baisse du prix de ROCTAVIAN® de 20%. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

	ROCTAVIA N®- >SHLpro	SHLPro	ROCTAVIA N®->EHL- pro	EHLPro	ROCTAVIA N®->Emi- cizumab	Emiciz
Coûts totaux	1,607,325 €	1,656,611 €	1,614,453 €	1,715,940 €	1,909,897 €	4,186,789 €
Coûts d'acquisition, d'administration et de suivi	1,587,394 €	1,612,716 €	1,595,460 €	1,679,978 €	1,891,968 €	4,158,359 €
Coûts des épisodes de saignement	18,827 €	43,895 €	17,889 €	35,962 €	16,825 €	27,047 €
QALYs totaux	6.24	6.17	6.24	6.19	6.24	6.21
QALYs actualisés	6.28	6.26	6.28	6.26	6.28	6.27
Perte de QALYs due aux saignements	-0.04	-0.09	-0.04	-0.07	-0.03	-0.05
Coûts incrémentaux	-49,286 €	-	-101,487 €	-	-2,276,892 €	-
QALYs incrémentaux	0.07		0.05		0.03	
RDCR	-	Domi- nant	-	Domi- nant	-	Domi- nant

4.9.3.3. Baisse du prix de ROCTAVIAN® de 10%

Tableau 52. Résultats des comparaisons deux-à-deux. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)

	ROCTAVIA N®- >SHLpro	SHLPro	ROCTAVIA N®->EHL- pro	EHLPro	ROCTAVIA N®->Emi- cizumab	Emiciz
Coûts totaux	1,771,727 €	1,649,407 €	1,778,551 €	1,710,726 €	2,064,107 €	4,178,044 €
Coûts d'acquisition, d'administration et de suivi	1,752,032 €	1,605,423 €	1,759,809 €	1,674,626 €	2,046,448 €	4,149,684 €
Coûts des épisodes de saignement	18,591 €	43,984 €	17,639 €	36,100 €	16,554 €	26,976 €
QALYs totaux	6.23	6.14	6.23	6.17	6.23	6.20
QALYs actualisés	6.27	6.23	6.27	6.24	6.27	6.26
Perte de QALYs due aux saignements	-0.04	-0.09	-0.03	-0.07	-0.03	-0.05
Coûts incrémentaux	122,320 €	-	67,825 €	-	-2,113,937 €	-
QALYs incrémentaux	0.08		0.06		0.04	
RDCR	-	1,451,638 €	-	1,150,478 €	-	Dominant

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	57
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	58

Annexe 1. Documents supports

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

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

- rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (version actualisée partagée le 27/11/2023) ;
- rapport technique de l'analyse économique (version actualisée partagée le 27/11/2023) ;
- version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée partagée le 27/11/2023)
- réponses aux questions techniques, adressées le 10/11/2023 ;

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 et n'a pas sollicité un échange lors du groupe technique du 16/01/2024.

Analyse d'efficience

PREAMBULE

En l'état, la qualité du dossier déposé est insuffisante au regard des recommandations du guide méthodologique¹ et du format du rapport technique. Certaines parties ne sont pas suffisamment détaillées (notamment les sections relatives à la structure du modèle, la prise en compte de la dimension temporelle, l'intégration des données cliniques), voire non décrites (notamment la section relative à la population simulée), et plusieurs choix méthodologiques importants ne sont pas convenablement présentés et justifiés (notamment les sections relatives à l'identification, la mesure et la valorisation des utilités).

Enfin, il est attendu une analyse critique des résultats et analyses de sensibilité associées afin de s'assurer de la cohérence clinique et méthodologique des résultats de l'analyse.

CONTEXTE, DOCUMENTATION ET GENERALITES

1. Pouvez-vous inclure le CSR et les tables brutes de résultats de l'étude 270-301 mentionnée dans la bibliographie du présent dossier ?
2. Une synthèse factuelle et précise des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation est attendue en partie 5.5.

Explication : le tableau 43 du rapport technique doit être cohérent avec le modèle et les éléments présentés dans le corps du rapport technique (entre autres, les choix retenus en termes de structure du modèle - prise en compte des atteintes articulaires ou non), et permettre d'identifier les sujets traités (entre autres, le sujet des extrapolations).

3. Pouvez-vous préciser la méthode de sélection des experts et discuter la représentativité de leurs expériences par rapport à la pratique française ?
4. Pouvez-vous partager les supports de présentation élaborés dans le cadre des échanges avec les experts mentionnés dans le rapport technique. Si absentes des supports, pouvez-vous nous indiquer les libellés des questions adressées aux experts ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Objectif de l'analyse et choix des comparateurs

5. L'analyse développée et les résultats produits ne semblent pas répondre à l'objectif formulé en section 4.1. du rapport technique de l'efficience. En lien notamment avec la doctrine de la CEESP, pouvez-vous formuler un « *objectif clair et précis, en cohérence avec les données mobilisées* » ?

Conformément aux recommandations méthodologiques :

- a. l'impossibilité de construire une frontière d'efficience, doit être explicitement décrite et dûment argumentée ;

- b. l'information apportée par une comparaison deux à deux doit être réexaminée au regard de l'impossibilité de construire une frontière de l'efficacité.
6. En lien avec la question précédente :
- a. Une reformulation claire des comparateurs est attendue. L'usage de la notion de séquences est ambigu au regard de la stratégie thérapeutique actuelle et des données mobilisées dans le modèle ;
 - b. Il est attendu une définition des options thérapeutiques comparées se conformant au caractère completif, substitutif ou modificateur du produit évalué dans la stratégie thérapeutique dans laquelle il s'insère.

Population d'analyse

7. La pertinence de potentielles analyses en sous-population n'est pas discutée dans le rapport technique de l'efficacité. Pouvez-vous justifier et préciser votre choix de ne pas conduire d'analyses en sous-population ?

Horizon temporel

8. Compte-tenu du recul actuel sur la durabilité de l'effet du traitement (suivi médian de 3 ans au dernier gel de base), et de l'incertitude liée notamment aux choix et hypothèses de modélisation relatifs à l'extrapolation de la durabilité de l'efficacité du traitement (maintien de l'effet traitement jusqu'à 13 ans puis absence au-delà), pouvez-vous :
- a. considérer une réduction conséquente de la durée de l'horizon temporel en analyse de référence ?
 - b. conduire des analyses de sensibilité en scénario autour ce nouvel horizon temporel, et en commenter les résultats ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

9. Dans le rapport technique soumis, la population simulée est insuffisamment décrite et une analyse détaillée de sa transposabilité à la population française susceptible de bénéficier de valoctocogène roxaparvovec est attendue.

Structure du modèle et état de santé

D'une manière générale, il est attendu une description claire et documentée du modèle de décision économique retenu dans l'analyse économique. Le renvoi fréquent à l'utilisation d'un sous-modèle dans l'analyse de référence interroge quant à l'intérêt de la définition d'un modèle global (markovien de microsimulation) et ses probabilités de transition qui ne seront pas intégralement utilisées dans l'analyse de référence. La structure du modèle doit être présentée en français. Une documentation technique complémentaire relative au développement de la structure du modèle est attendue.

10. Concernant la structure du modèle :
- a. Le modèle est décrit comme un modèle « markovien de microsimulation » (p.70 du rapport technique). Pouvez-vous justifier davantage ce type de modèle (i.e. l'articulation entre la dimension markovienne et la dimension de micro-simulation) ?
 - b. Pouvez-vous clarifier les états et sous-états modélisés, ainsi que les transitions entre ces derniers ?

- c. Pouvez-vous clarifier si les atteintes articulaires sont intégrées dans le modèle ? Le cas échéant, pouvez-vous préciser leur intégration dans le modèle et les hypothèses associées ?
11. Pouvez-vous justifier le choix de modéliser un état de santé « saignements sévères », et le discuter au regard des données disponibles afin de le documenter ?
12. Pouvez-vous discuter la plausibilité clinique de l'hypothèse selon laquelle un taux de saignement indépendant des états de santé est appliqué ?

INTEGRATION DES DONNEES D'EFFICACITE

Efficacité des traitements

13. D'une manière générale, il est attendu que les sources de données retenues en analyse de référence soient présentées et justifiées parmi l'ensemble des sources de données disponibles.

En lien avec l'objectif de l'analyse et conformément aux recommandations méthodologiques, si les interventions étudiées n'ont pas été comparées directement, il est attendu que les hypothèses cliniques et choix méthodologiques formulés soient décrits, argumentés et testés en analyses de sensibilité.

En particulier :

- il est attendu que les variables d'ajustement retenues dans les MAIC (*Matching-Adjusted Indirect Comparisons*) menées soient justifiées, discutées et testées en analyses de sensibilité ;
- la cohérence entre les pseudo-populations issues de l'ajustement des données individuelles et de la population d'analyse de l'évaluation doit être systématiquement discutée ;
- si la comparaison du valoctocogène roxaparvovec à la prophylaxie par traitement substitutif de concentrés de FVIII est retenue, il est attendu un effort particulier et approfondi de description, de justification et de discussion de la source de données alors considérée. En l'état la source de données permettant la comparaison de ce traitement n'est pas identifiée dans le dossier déposé.

A la lumière de ces éléments, la robustesse des comparaisons indirectes devra être discutée.

Probabilités de transition et occurrence des événements

14. Pouvez-vous décrire la méthode d'estimation des probabilités de transition entre états et sous-états de santé, et les taux d'occurrence des événements, et les présenter dans un tableau synthétique ?
15. Concernant la définition proposée d'une perte de réponse, à savoir le cumul du taux de FVIII < 5 IU/dL (CSA), de 2 saignements traités ou plus dans les 6 mois, et le « retour à un régime prophylactique continu » :
- a. pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique de ces critères cumulatifs pris en compte afin de définir une perte de réponse des patients ?
 - b. comment ces critères ont-ils été définis ? D'autres critères cumulatifs ont-ils été envisagés ? Le cas échéant, pouvez-vous discuter de leur exclusion de l'analyse ?
 - c. pouvez-vous discuter de leur transposabilité à la pratique courante ?
 - d. pouvez-vous décrire précisément comment la durée à partir de laquelle une perte totale de la réponse au traitement est modélisée ? Et proposer

des scénarios alternatifs à celui considérant une durée de 13 ans en analyse de référence ?

16. Concernant la régression binomiale négative réalisée sur les données de l'étude 270-301 afin d'estimer les taux de saignements annualisés (TSA) pour tout niveau donné de facteur VIII :
- a. la relation quantitative entre le niveau d'activité du FVIII et le nombre de saignements avait-elle déjà été documentée dans la littérature ?
 - b. pouvez-vous justifier le choix d'avoir considéré les saignements indistinctement de leur sévérité afin de conduire la régression ?
 - c. pouvez-vous discuter la robustesse de la relation ainsi estimée et de l'incertitude que génère cette dernière sur les résultats de l'analyse ?

Gestion de la dimension temporelle

17. Compte-tenu des données cliniques disponibles, pouvez-vous développer une argumentation solide (au-delà des critères d'ajustement statistique) soutenant le choix de la distribution pour l'extrapolation de la courbe de retour à la prophylaxie ?

Un choix conservateur est attendu en analyse de référence, accompagné d'analyses de sensibilité complémentaires. La robustesse des résultats de l'analyse devra être discutée à la lumière de ces dernières.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

18. Pouvez-vous 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 et pays) ?
19. Pouvez-vous effectuer une discussion approfondie de la comparabilité des sources de données mobilisées en analyse de référence à la population d'analyse ?
20. Concernant l'étude CHES (en complément de la question précédente) :
- a. pouvez-vous indiquer la référence bibliographique faisant état des 350 patients atteints d'hémophilie A sévère et sans inhibiteurs aux FVIII ?
 - b. pouvez-vous comparer les définitions des atteintes articulaires prises en compte dans le modèle et dans l'étude CHES, et discuter des éventuelles différences ?
 - c. pouvez-vous décrire l'estimation de la valeur d'utilité moyenne considérée dans l'analyse de référence (0,7479) issue des données de l'étude CHES ?
21. Concernant l'incrément d'utilité associé au valoctocogène roxaparavec :
- a. pouvez-vous justifier et discuter de la pertinence et de la plausibilité clinique de modéliser des scores d'utilité spécifiques au traitement reçu ?
 - b. pouvez-vous davantage décrire l'estimation de cet incrément ? Pouvez-vous discuter de la robustesse de l'incrément estimé, notamment à partir de l'étude non comparative 270-301 ?
 - c. la valeur d'utilité moyenne utilisée (0,7479) de la population repose sur la version 3L du questionnaire EQ-5D, tandis que l'incrément d'utilité associé au valoctocogène roxaparavec dans l'essai 270-301 repose sur la version 5L. Compte-tenu notamment des effets d'ancrage connus entre les deux versions du questionnaire EQ-5D, pouvez-vous envisager une

conversion des scores d'utilité valorisés à partir du questionnaire EQ-5D-5L en scores d'utilité EQ-5D-3L ?

22. Pouvez-vous décrire la méthode d'ajustement des scores d'utilité sur l'âge et les présenter explicitement ?
23. Concernant les désutilités appliquées aux épisodes de saignement :
- Pouvez-vous justifier les hypothèses décrites ci-après, et explorer l'impact sur les résultats (désagrégés et non désagrégés) de l'analyse :
 - « la désutilité associée aux saignements articulaires et non articulaires non traités représente la moitié de la désutilité des saignements traités » ;
 - « pour les saignements sévères, une désutilité plus élevée (-0,30 pour les événements traités et non traités) a été supposée » ;
 - le doublement de la durée des épisodes de saignements sévères.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

24. Concernant l'observance des patients aux traitements disponibles dans l'hémophilie A :
- disposez-vous de données d'observance de la prophylaxie par traitement substitutif de concentrés de FVIII et par emicizumab ?
 - est-ce que les posologies considérées traduisent l'utilisation des produits dans les sources de données d'efficacité considérées ?
 - sauf argumentation contraire, il est attendu que l'observance modélisée soit cohérente avec les données sur lesquelles repose la modélisation de l'efficacité de la prophylaxie par traitement substitutif de concentrés de FVIII et par emicizumab. Par ailleurs, des analyses de sensibilité traduisant différents niveaux d'observance aux traitements sont attendues.**
25. Pouvez-vous justifier les hypothèses relatives au gaspillage des reliquats formulées en analyse de référence ?
26. Concernant les consultations de suivi auprès d'un hématologue :
- pouvez-vous justifier la différenciation de la fréquence des consultations selon le traitement reçu ?
 - pouvez-vous décrire explicitement la méthode d'estimation des fréquences présentées dans le tableau 58 ?
27. Concernant les postes de coûts, mentionnés à la page 108, valorisés par le biais de l'étude CHESS II :
- pouvez-vous davantage décrire ces postes de coûts et vous assurer que ces derniers ne se recoupent pas en partie avec d'autres postes de coûts considérés ?
 - pouvez-vous comparer une discussion relative à la comparabilité des données de CHESS II à la population d'analyse ?
28. 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) ?
29. Concernant les coûts relatifs à la prise en charge des saignements traités, pouvez-vous davantage décrire et justifier les hypothèses formulées ?

VALIDATION

30. Pouvez-vous développer les exercices de validation proposés, conformément aux recommandations et aux définitions présentées dans le guide méthodologique¹, concernant :

- a. l'exercice de validation interne, pouvez-vous comparer à différents temps de la simulation, les différents résultats de l'analyse de l'efficacité directement aux données issues de l'essai clinique ?
 - b. l'exercice de validation externe, pouvez-vous comparer explicitement (notamment au moyen d'un tableau comparatif) les résultats du modèle (à différents temps de la simulation) avec les données disponibles dans la littérature ?
 - c. l'exercice de validation croisée, pouvez-vous réaliser un tableau comparatif présentant les différents choix structurants et hypothèses retenus dans les différentes sources présentées, et en discuter les potentielles différences observées ?
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

31. Concernant les analyses sur la variabilité des paramètres, pouvez-vous présenter explicitement les paramètres considérés ? En particulier :

- a. concernant l'analyse déterministe, pour chacun des paramètres, pouvez-vous indiquer comment les bornes de variation sont fixées (p.ex. IC95%, variation arbitraire) ?
- b. concernant l'analyse probabiliste, pour chacun des paramètres, pouvez-vous indiquer les distributions statistiques retenues et leurs paramètres ? Pouvez-vous justifier le choix des distributions ?

PRESENTATION DES RESULTATS

32. Concernant les analyses de sensibilité en scénario, pouvez-vous présenter explicitement les résultats (agrégés et désagrégés) et leur variation par rapport à l'analyse de référence, et les commenter ?

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Schéma de la structure du modèle. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	27
Figure 2. Profil de l'activité du FVIII au cours du temps. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	29
Figure 3. Courbes révélant la qualité de l'ajustement pour le modèle linéaire final à effets mixtes. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	29
Figure 4. Graphique de contrôle visuel de la qualité prédictive du modèle linéaire final à effets mixtes. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	30
Figure 5. Estimation du taux de saignement annualisé en fonction du taux de FVIII pour ROCTAVIAN®. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	31
Figure 6. Délai de retour à la prophylaxie (courbe KM). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	32
Figure 7. Extrapolations suivant les différentes lois de distribution. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	32
Figure 8. Diagramme de Tornado de ROCTAVIAN® suivi de SHLpro vs SHLpro seul. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	48
Figure 9. Diagramme de Tornado de ROCTAVIAN® suivi d'Emicizumab vs Emicizumab seul. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	50
Figure 10. Plan coût-efficacité des analyses probabilistes ROCTAVIAN® suivi d'une prophylaxie vs prophylaxie seule. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	51
Figure 11. Frontière d'efficience. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	52
Figure 12. Courbe d'acceptabilité multiple. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	52

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Contexte administratif*	9
Tableau 3. Contexte clinique	10
Tableau 4. Etudes en cours dans l'indication faisant l'objet de la demande	10
Tableau 5. Etudes en cours dans des indications différentes	10
Tableau 6. TSA intégrés	17
Tableau 7. Saignements par cycle	18
Tableau 8. Taux d'utilisation en pratique courante des interventions comparées (selon l'étude de marché Adivo). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	25
Tableau 9. Caractéristiques des patients atteints d'hémophilie A en France, données FranceCoag 2021. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	26
Tableau 10. Caractéristiques des patients atteints d'hémophilie A en France (données sur les saignements), issues de Berntorp et al. 2017 et l'étude CHESS I. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	27
Tableau 11. Activité médiane du FVIII jusqu'à la semaine 156 dans l'étude 301 (semaine 208 pour les participants directement inclus ; essai CS). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	28
Tableau 12. Estimation des paramètres pour le modèle linéaire à effets mixtes. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	29
Tableau 13. Activité FVIII extrapolée (CSA) pour des patients 270-301 6E13 vg/kg. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	30
Tableau 14. Comparaison des valeurs annuelles observées et estimées pour les sujets 270-201 6e13 vg/kg (N=7). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	30
Tableau 15. Saignements par cycle. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	31
Tableau 16. Diagnostic des modèles. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	33
Tableau 17. Fréquence des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	33
Tableau 18. Durée des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	34
Tableau 19. Taux de saignement annualisés associés à chaque traitement (données à 3 ans pour ROCTAVIAN®). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	34
Tableau 20. Saignements par cycle. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	34
Tableau 21. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	35
Tableau 22. Durée des événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	36
Tableau 23 : Désutilités associées aux événements indésirables. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	37

Tableau 24. Estimation du coût de ROCTAVIAN® par patient. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	38
Tableau 25. Coût d'emicizumab. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	38
Tableau 26. Coût du SHLpro. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	38
Tableau 27. Coût des EHLpro. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	38
Tableau 28. Répartition de l'utilisation des immunosuppresseurs dans l'étude 270-301. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	39
Tableau 29. Posologie et coût des immunosuppresseurs. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	39
Tableau 30. Calcul pour l'estimation du coût de transport non remboursé. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	39
Tableau 31. Fréquences de consultation de suivi chez un hématologue. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	39
Tableau 32. Valorisation d'une consultation de suivi chez un hématologue. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	40
Tableau 33. Fréquence et coût des examens biologiques. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	40
Tableau 34. Comparaison des extrapolations du délai de retour à la prophylaxie avec les courbes de Kaplan-Meier . Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	41
Tableau 35. Validation externe. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	41
Tableau 36. Validation croisée. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	42
Tableau 37. Liste des paramètres utilisés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	43
Tableau 38. Résultats désagrégés en termes de QALYs pour les différentes comparaisons deux à deux. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	46
Tableau 39. Résultats en termes de nombre de saignements et d'administrations de facteurs VIII. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	46
Tableau 40. Résultats en termes de perte de réponse. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	47
Tableau 41. Coûts par poste pour chaque intervention comparée, sur la durée totale de la simulation (10 ans). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	47
Tableau 42. Résultats de l'analyse de référence coût-utilité (coût/QALY). Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	47
Tableau 43. Résultats des analyses de sensibilité déterministes de ROCTAVIAN® suivi de SHLpro vs SHLpro seul. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	48
Tableau 44. Résultats des analyses de sensibilité déterministes de ROCTAVIAN® suivi de l'EHLpro vs EHLpro seul. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	49
Tableau 45. Diagramme de Tornado de ROCTAVIAN® suivi de l'EHLpro vs EHLpro seul. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024)	49

Tableau 46. Résultats des analyses de sensibilité déterministes de ROCTAVIAN® suivi d'Emicizumab vs Emicizumab seul. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024) 50

Tableau 47. Résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sur l'analyse de référence. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024) 51

Tableau 48. RDCR selon l'analyse de sensibilité probabiliste. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024) 51

Tableau 49. Probabilité d'être coût-efficace en fonction de la propension à payer. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024) 53

Tableau 50. Résultats des comparaisons deux-à-deux. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024) 54

Tableau 51. Baisse du prix de ROCTAVIAN® de 20%. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024) 54

Tableau 52. Résultats des comparaisons deux-à-deux. Source : rapport technique de l'industriel (novembre 2024) 55

Références bibliographiques

1. Ten Ham RMT, Walker SM, Soares MO, Frederix GWJ, Leebeek FWG, Fischer K, et al. Modeling Benefits, Costs, and Affordability of a Novel Gene Therapy in Hemophilia A. *Hemasphere*. févr 2022;6(2):e679.
2. Machin N, Ragni MV, Smith KJ. Gene therapy in hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *Blood Adv*. 24 juill 2018;2(14):1792-8.
3. Berntorp E, Dolan G, Hay C, Linari S, Santagostino E, Tositto A, et al. European retrospective study of real-life haemophilia treatment. *Haemophilia*. janv 2017;23(1):105-14.
4. den Uijl IEM, Fischer K, Van Der Bom JG, Grobbee DE, Rosendaal FR, Plug I. Analysis of low frequency bleeding data: the association of joint bleeds according to baseline FVIII activity levels. *Haemophilia*. janv 2011;17(1):41-4.
5. Zanon E, Pasca S, Demartis F, Tagliaferri A, Santoro C, Cantori I, et al. Intracranial Haemorrhage in Haemophilia Patients Is Still an Open Issue: The Final Results of the Italian EMO.REC Registry. *J Clin Med*. 1 avr 2022;11(7):1969.
6. Vuong QH. Likelihood Ratio Tests for Model Selection and Non-Nested Hypotheses. *Econometrica*. 1989;57(2):307-33.
7. Carroll L, Benson G, Lambert J, Benmedjahed K, Zak M, Lee XY. Real-world utilities and health-related quality-of-life data in hemophilia patients in France and the United Kingdom. *Patient Preference Adherence*. 14 juin 2019;13:941-57.
8. Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, Shima M, Kempton CL, Kessler CM, et al. Bleeding and safety outcomes in persons with haemophilia A without inhibitors: Results from a prospective non-interventional study in a real-world setting. *Haemophilia*. mars 2019;25(2):213-20.
9. Cook K, Forbes SP, Adamski K, Ma JJ, Chawla A, Garrison LP. Assessing the potential cost-effectiveness of a gene therapy for the treatment of hemophilia A. *J Med Econ*. mai 2020;23(5):501-12.
10. Neufeld EJ, Recht M, Sabio H, Saxena K, Solem CT, Pickard AS, et al. Effect of acute bleeding on daily quality of life assessments in patients with congenital hemophilia with inhibitors and their families: observations from the dosing observational study in hemophilia. *Value Health*. 2012;15(6):916-25.
11. ICER. Emicizumab for Hemophilia A with Inhibitors: Effectiveness and Value [Internet]. 2018 [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: https://icer.org/wp-content/uploads/2020/10/ICER_Hemophilia_Final_Evidence_Report_041618.pdf
12. Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al. Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia*. juill 2017;23(4):511-20.

Abréviations et acronymes

Abréviations	Définition
AA	Atteintes articulaires
AAV5	Virus adéno-associé de sérotype 5
TSA	Taux de saignement annuel
ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIC	Akaike information criterion
ALD	Affection longue durée
ALAT	Alanine transaminase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASAT	Aspartate aminotransférase
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
BDPM	Base de données publique des médicaments
BIC	Bayesian information criterion
BLOQ	Below the limit of quantification
BMN	Bénéfice monétaire net
BMNI	Bénéfice monétaire net incrémental
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEAC	Cost-effectiveness acceptability curve
CFB	Change from baseline
CPT	Classe pharmaco-thérapeutique
CRD	Conseil de révision des données
CS	Chromogenic substrate
CSA	Chromogenic substrate assay
CSR	Clinical Study Report
CT	Commission de la Transparence
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DAMIR	Dépenses d'assurance maladie inter régimes
DCI	Différence cliniquement importante

Abréviations	Définition
DCI	Dénomination Commune Internationale
EHL	Extended half-life
EHLpro	Extended half-life prophylaxis
EI	Evénement Indésirable
EIG	Evénement Indésirable Grave
EIP	Evènement indésirable d'intérêt particulier
ENCC	Étude nationale de coûts à méthodologie commune
EQ-5D	EUROQOL – 5 dimensions – 5 levels
ESS	Effective sample size (taille d'échantillon effective)
ET	Ecart-Type
FIX	Facteur IX
FVIII	Facteur VIII
GGT	Gamma-glutamyl transférase
GHM	Groupe homogène de malades
hFVIII	Facteur VIII humain
HA	Hémophilie A
HAEMO-QOL-A	Haemophilia-specific quality of life questionnaire for adults
HAL	Haemophilia activities list
HAS	Haute Autorité de Santé
HB	Hépatite B
HIC	Hémorragie intracrânienne
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalle de Confiance
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
IMC	Indice de masse corporelle
INR	International normalized ratio

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

