



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

SKYCLARYS (omaveloxolone)

Traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus

Projet d'avis - 17 septembre 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	7
1.1.4. Conclusion de la commission	7
1.1.5. Données complémentaires	8
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	11
3. Complément B. Tableaux de synthèse	13
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	13
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	28
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	33
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	38
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience	40
4.1. Présentation de la méthodologie	40
4.1.1. Modélisation	40
4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	48
4.1.3. Mesure et valorisation des coûts	52
4.1.4. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts	54
4.1.5. Validation	54
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	58
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	58
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	58
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	65
5.1. Présentation de la méthodologie	65
5.1.1. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	65
5.1.2. Synthèse des choix méthodologiques proposés par l'AIB	65
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	66
5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	66
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	67
Table des annexes	70
Table des illustrations et des tableaux	79

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 – septembre 2024 – ISBN :978-2-11-172689-5

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 Biogen, soutient une demande de première inscription de SKYCLARYS (omaveloxolone) sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus dans le traitement de l'ataxie de Friedreich (AF). La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 9 février 2024 en procédure centralisée. Omaveloxolone a reçu une désignation de médicament orphelin le 27 juin 2018 dans le traitement de l'AF.

L'industriel estime la population cible à 1 850 patients par an.

L'indemnité d'omaveloxolone dans le cadre de son accès précoce est de 23 200 € par boîte de 90 gélules.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu important par rapport à la prise en charge actuelle des patients atteints d'ataxie de Friedreich ;
- un RDCR de 4 734 491 €/QALY de la stratégie de prise en charge par Omaveloxolone + meilleurs soins de support vs. meilleurs soins de support au prix de [REDACTED] € TTC par boîte de 90 gélules retenu dans la modélisation –**non retenu par la CEESP** ;
- un impact budgétaire de 545 millions d'euros sur trois ans au prix de [REDACTED] € TTC par boîte de 90 gélules retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de SKYCLARYS (omaveloxolone) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros HT sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation. Les chiffres d'affaires TTC n'ont pas été fournis par l'industriel.

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

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

L'industriel mentionne qu'un programme pédiatrique pour les enfants de moins de 16 ans atteints d'ataxie de Friedreich est en cours de discussion.

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

Une contribution d'association de patients a été transmise dans le cadre de ce dossier par l'association Française de l'ataxie de Friedreich (AFAF). Cette contribution rappelle que l'ataxie de Friedreich est une maladie neurogénétique rare et évolutive avec de nombreuses atteintes : perte progressive de la marche et de l'écriture, fatigabilité très importante, douleurs liées à la spasticité, troubles d'élocution,

chez 80 % des jeunes, cardiomyopathie et scoliose souvent sévère, pieds creux, et pour 35% une perte d'acuité visuelle et auditive et un diabète insulino-dépendant, etc.

De plus, il est souligné les nombreux impacts sur la vie sociale, affective, scolaire ou professionnelle : une qualité de vie diminuée, des difficultés croissantes pour exécuter les gestes quotidiens (habillage, repas, toilette, déplacements, etc.) et une perte d'autonomie jusqu'à la dépendance totale, en l'absence d'atteinte cognitive des patients.

Le caractère évolutif et incurable avec une très grande dépendance et une espérance de vie réduite est central dans cette pathologie.

En termes de prise en charge, les médicaments symptomatiques ralentissent très légèrement et momentanément certaines complications mais n'arrêtent pas la progression inéluctable de la maladie. Actuellement, la prise en charge globale précoce, multidisciplinaire et symptomatique aide à préserver au maximum l'autonomie et les capacités fonctionnelles. Néanmoins, à ce jour, il n'existe pas de thérapie adéquate pour ralentir la progression de la maladie. Cette contribution souligne l'espoir des patients quant à cette nouvelle thérapie qui pourrait ralentir la maladie et espérer des effets bénéfiques du traitement par rapport à la fatigue, à l'élocution et aux mouvements. Il est souligné l'importance de l'accessibilité de ce traitement aux plus jeunes qui évoluent vite, mais aussi aux patients qui ont une forme tardive qui évolue plus lentement pour qu'ils gardent le plus longtemps possible leur autonomie et une vie sociale et professionnelle. Il est également souligné la forte attente de la part de la communauté des patients et familles.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de l'évaluation est d'analyser l'efficience de l'omaveloxolone dans le traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus, en considérant toutes les options thérapeutiques.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-utilité d'omaveloxolone dans la population de l'indication soulève 8 réserves importantes et 3 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- la transposabilité de la population simulée aux populations issues des études mobilisées dans l'estimation des données de l'analyse économique et à la population susceptible d'être traitée en France, qui est non assurée, en raison de l'analyse de la représentativité de la population simulée non cohérente ;
- la méthode d'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS qui nécessite le recours à une équation non établie et non validée dans la littérature, générant une forte incertitude quant à l'évolution des patients dans le modèle et qui est non explorée en analyse de sensibilité ;
- l'estimation de l'efficacité relative à partir de l'appariement par scores de propension qui n'est pas robuste compte-tenu de nombreux biais, et qui est non explorée en analyse de sensibilité ;
- l'application d'un maintien de l'effet traitement sur toute la durée de simulation qui est incertain et qui est non explorée en analyse de sensibilité ;
- l'application d'une durée de traitement sur tout l'horizon temporel qui est non explorée en analyse de sensibilité, ayant un impact attendu important sur les résultats ;
- le recours à des données de la littérature pour estimer les scores d'utilité alors qu'un algorithme de correspondance SF-36 vers EQ-5D est publié ;

- l'hypothèse considérant la qualité de vie selon une évolution continue et linéaire qui est incertaine et non explorée en analyse de sensibilité ;
- l'approche catégorielle (état de santé selon le score mFARS) retenue pour l'estimation des coûts qui est incertaine, en raison de la forte hétérogénéité individuelle de l'expression clinique en fonction du score mFARS.

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

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Selon les hypothèses de l'industriel, au prix retenu dans la modélisation de [REDACTED] € TTC, le RDCR de l'omaveloxolone + meilleurs soins de support *versus* meilleurs soins de support dans le traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus n'est pas retenu par la CEESP en raison d'une incertitude globale majeure associée à ce résultat. Cette incertitude est portée par un faisceau d'éléments développés ci-dessous, à savoir :

- **L'incertitude quant à la transposabilité de la population simulée**

La définition d'une population simulée par un tirage aléatoire dans le modèle ne permet pas d'assurer une représentativité de la population simulée cohérente avec les caractéristiques de la population pour laquelle est estimée l'efficacité et la qualité de vie, et avec la population attendue en pratique clinique française.

- **L'incertitude sur la modélisation de l'évolution des patients dans le modèle**

La modélisation de l'évolution des patients au travers du scores mFARS, repose sur des hypothèses fortes non validées dans la littérature, qui rendent l'analyse fragile et incertaine.

- **L'incertitude sur l'estimation de l'efficacité relative de l'omaveloxolone + meilleurs soins de support par rapport aux meilleurs soins de support**

La comparaison indirecte introduite dans le modèle comporte des limites méthodologiques, ne permettant pas d'estimer de manière robuste l'efficacité de l'omaveloxolone + meilleurs soins de support par rapport aux meilleurs soins de support. En particulier, l'absence d'intégration de la sévérité de la maladie dans l'estimation du score de propension et l'hétérogénéité en termes d'antériorité au traitement par omaveloxolone dans le bras traitement.

- **L'incertitude liée à l'intégration de la qualité de vie et des coûts de prise en charge des patients**

Compte-tenu de la structure du modèle retenue, l'intégration de la qualité de vie et des coûts de prise en charge est non cohérente. Il est retenu l'hypothèse d'une évolution continue et linéaire de la qualité de vie non plausible cliniquement, qui n'est pas démontrée statistiquement dans la littérature. A contrario, l'intégration des coûts de prise en charge selon une approche catégorielle (état de santé selon le score mFARS) ne permet de pas de refléter la forte hétérogénéité individuelle de l'expression clinique en fonction du score mFARS et par conséquent la variabilité de la prise en charge des patients.

- **L'incertitude liée au maintien de l'effet traitement et de la durée de traitement à long terme**

L'absence d'arrêt de traitement liés aux EI après 3 ans pour l'ensemble des patients est une hypothèse forte, peu représentative de la pratique clinique attendue et non explorée en analyse de sensibilité. De plus, l'application du maintien de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel de 20 ans pour toute la cohorte de patients est incertaine à ce jour.

Au regard de l'incertitude identifiée sur plusieurs aspects de la modélisation, l'exercice de validation externe conduit est limité, et ne permet pas de soutenir les hypothèses fortes retenues dans l'analyse économique.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie relatif à l'introduction sur le marché français de SKYCLARYS (omaveloxolone) dans le traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

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

- la méthode d'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS qui nécessite le recours à une équation non établie et non validée dans la littérature, générant une forte incertitude quant à l'évolution des patients dans le modèle et qui est non explorée en analyse de sensibilité ;
- l'estimation de l'efficacité relative à partir de l'appariement par scores de propension qui n'est pas robuste compte-tenu de nombreux biais, et qui est non explorée en analyse de sensibilité ;
- l'approche catégorielle (état de santé selon le score mFARS) retenue pour l'estimation des coûts qui est incertaine, en raison de la forte hétérogénéité individuelle de l'expression clinique en fonction du score mFARS.

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

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

- Selon les choix et hypothèses de l'industriel, l'introduction de SKYCLARYS (omaveloxolone) dans la population évaluée entraîne un impact budgétaire cumulé à 3 ans estimé à 545 millions d'euros. L'impact budgétaire est porté [REDACTED] par le coût d'acquisition des traitements, qui représente environ [REDACTED] % des dépenses totales.
- Contrairement à l'analyse de l'efficacité, certaines hypothèses n'impactent pas de manière significative les résultats de l'analyse de l'impact budgétaire, compte-tenu de l'horizon temporel de 3 ans. L'évolution des patients dans le modèle simulée au travers de l'évolution du score mFARS repose sur des hypothèses fortes non validées dans la littérature, qui rendent l'analyse fragile et incertaine. De plus, l'appariement par scores de propension introduit dans le modèle est source de nombreux biais ne permettant pas d'estimer de manière robuste l'efficacité de l'omaveloxolone + meilleurs soins de support *versus* meilleurs soins de support.
- D'autre part, les analyses de sensibilité déterministes soulignent l'impact non négligeable de la valeur moyenne de progression annuelle chez les patients ambulatoires (score mFARS) sur les résultats. Par ailleurs, les résultats de l'analyse de sensibilité en scénario sont sensibles à l'observance au traitement, administré au long court quotidiennement.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- l'évaluation déposée par l'industriel ne permet pas d'évaluer l'efficacité de SKYCLARYS (omaveloxolone) pour le traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus en raison d'une incertitude globale majeure entourant les résultats. Plusieurs réserves méthodologiques importantes ont été émises sur les différents

aspects de la modélisation (notamment sur la transposabilité de la population simulée, l'estimation de l'efficacité et de son extrapolation, la qualité de vie et les coûts), conduisant à des résultats non interprétables ou très incertains. En effet, bien que cette analyse économique s'inscrive dans un contexte de maladie rare, les hypothèses fortes cliniques sur lesquelles repose la modélisation entraîne de l'incertitude quant à la modélisation de l'évolution des patients atteints d'ataxie de Friedrich, ne permettant pas de se positionner sur les résultats économiques avec un niveau de confiance acceptable.

- selon les choix et hypothèses de l'industriel, l'introduction de SKYCLARYS (omaveloxolone) dans la population évaluée entraîne un impact budgétaire cumulé à 3 ans estimé à 545 millions d'euros pour [REDACTED] patients traités. Certaines limites de l'analyse de l'efficience n'impactent pas de manière significative les résultats de l'analyse d'impact budgétaire à 3 ans. Le coût d'acquisition du traitement omaveloxolone représente la [REDACTED] des dépenses totales. Par ailleurs, au regard de l'administration du traitement, la durée de traitement par omaveloxolone ainsi que l'observance au traitement sont des paramètres clés pouvant fortement impacter les coûts de prise en charge en vie réelle.

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 recueillies en vie réelle, visant notamment à documenter :

- l'efficacité relative de l'omaveloxolone versus les meilleurs soins de support ;
- l'évolution de la qualité de vie des patients à long terme ;
- la durée de traitement par omaveloxolone et le maintien de l'effet traitement à long terme ;
- la survenue des manifestations cliniques et leurs conséquences à long terme.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Population simulée Transposabilité de la population simulée aux populations issues des études mobilisées et à la population susceptible d'être traitée en France, non assurée, en raison de l'analyse de la représentativité de la population simulée non cohérente.		+	
Evènements intercurrents Application d'un maintien de l'effet traitement sur toute la durée de simulation incertain, conjugué à une absence d'analyse de sensibilité explorant l'incertitude entourant ce choix.		+	

Libellé de la réserve	-	+	++
Application d'une durée de traitement sur tout l'horizon temporel non explorée en analyse de sensibilité, ayant un impact attendu important sur les résultats. Absence d'analyse de sensibilité explorant le choix de retenir uniquement les EI graves comme proxy des EI nécessitant une prise en charge hospitalière.	-	+	
Méthodes d'estimation des paramètres de la modélisation Méthode d'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS qui nécessite le recours à une équation non établie et non validée dans la littérature, générant une forte incertitude quant à l'évolution des patients dans le modèle, et qui est non explorée en analyse de sensibilité. Manque de justification quant aux choix des fonctions de distribution pour l'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS. Estimation de l'efficacité relative à partir de l'appariement par scores de propension non robuste compte-tenu de nombreux biais, et non explorée en analyse de sensibilité.	-	+	
Mortalité Absence de justification du choix de la fonction d'extrapolation de la mortalité spécifique.	-		
Validation Validation externe insuffisante et s'apparentant à une validation interne ne permettant pas de soutenir les hypothèses fortes retenues dans la modélisation	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Hypothèse considérant la qualité de vie selon une évolution continue et linéaire incertaine et non explorée en analyse de sensibilité. Recours à des données de la littérature pour estimer les scores d'utilité alors qu'un algorithme de correspondance du SF-36 (collecté dans l'essai pivot MOXIe Partie 2) vers EQ-5D-3L a été publié.		+	
Mesure et valorisation des coûts			
Méthode d'estimation de la fréquence des ressources consommées liées aux manifestations cliniques reposant essentiellement sur l'avis d'expert, ayant un impact sur les résultats jugé faible.	-		
Approche catégorielle (état de santé selon le score mFARS) retenue pour l'estimation des coûts incertaine et non cohérente, en raison de la forte hétérogénéité individuelle de l'expression clinique en fonction du score mFARS.		+	

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Méthodes d'estimation des paramètres de la modélisation Méthode d'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS qui nécessite le recours à une équation non établie et non validée dans la littérature, générant une forte incertitude quant à l'évolution des patients dans le modèle, et qui est non explorée en analyse de sensibilité. Manque de justification quant aux choix des fonctions de distribution pour l'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS. Estimation de l'efficacité relative à partir de l'appariement par scores de propension non robuste compte-tenu de nombreux biais, et non explorée en analyse de sensibilité.	-	+	
Evènements intercurrents Absence d'analyse de sensibilité explorant le choix de retenir uniquement les EI graves comme proxy des EI nécessitant une prise en charge hospitalière.	-		

Libellé de la réserve	-	+	++
Mesure et valorisation des coûts			
Méthode d'estimation de la fréquence des ressources consommées liées aux manifestations cliniques reposant essentiellement sur l'avis d'expert, ayant un impact sur les résultats jugé faible.	-		
Approche catégorielle (état de santé selon le score mFARS) retenue pour l'estimation des coûts incertaine et non cohérente, en raison de la forte hétérogénéité individuelle de l'expression clinique en fonction du score mFARS.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	SKYCLARYS (omaveloxolone) 50 mg, boîte de 1 flacon de 90 gélules. La dose recommandée est de 150 mg d'omaveloxolone (3 gélules de 50 mg) une fois par jour.
Laboratoire	BIOGEN France SAS (titulaire de l'AMM : Biogen Pays bas)
Domaine thérapeutique	Neurologie.
Motif de l'examen	Primo-inscription.
Listes concernées	Spécialités remboursables aux assurés sociaux. Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2).
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 09/02/2024. Traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.
Indication demandée au remboursement	Traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	III dans la stratégie.
Statut particulier	Médicament orphelin, le 27 juin 2018.
Accès dérogatoire	Accès précoce en date du 16/11/2023. Indication : traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.
Indemnité maximale d'ATU (si primo-inscription)	L'indemnité d'omaveloxolone dans le cadre de son accès précoce est de 23 200 € par boîte de 90 gélules. Coût de traitement annuel équivalent : non fourni par l'industriel.
Population cible	Population cible : 1 850 patients.
Dépense moyenne/patient	Dépense moyenne : Environ █████ 3 € TTC par an par patient.
Montant remboursable	Montant remboursable dans l'indication : non fourni par l'industriel.
CA annuel	CA dans l'indication : █████ d'euros par an HT (à 2 ans). CA toutes indications confondues : █████ d'euros par an HT (à 2 ans).
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : Oui (prix non fourni par l'industriel). Espagne : en cours. Italie : en cours. Royaume-Uni : en cours.

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de SKYCLARYS est l'omaveloxolone. Le mécanisme précis par lequel l'omaveloxolone exerce son effet thérapeutique chez les patients atteints d'ataxie de Friedreich n'est pas connu. L'omaveloxolone active la voie Nrf2 (<i>nuclear factor erythroid 2 related factor 2</i>) in vitro et in vivo chez l'animal et chez l'homme. La voie Nrf2 est impliquée dans la réponse cellulaire au stress oxydatif.
Pathologie concernée	Ataxie de Friedreich.
Prise en charge thérapeutique	Les troubles et déficits de l'ataxie de Friedreich (AF) affectent la motricité, les déplacements, la communication, l'autonomie dans les actes de la vie quotidienne. À ce jour, il n'existe pas de traitement spécifique de l'AF. Une prise en charge globale et précoce est essentielle pour préserver au maximum les capacités fonctionnelles, l'autonomie, prévenir et traiter certaines complications (neurologiques, ostéo-articulaires, cardiaques, diabétologiques). Elle repose sur un suivi multidisciplinaire, coordonné par le médecin traitant, le neurologue/neuropédiatre ou le neurogénéticien référent. L'évaluation fonctionnelle est coordonnée par un médecin de médecine physique et de réadaptation fonctionnelle en lien avec les rééducateurs paramédicaux (kinésithérapeute, ergothérapeute, orthophoniste, psychomotricien, psychologue, etc.).
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique par l'industriel	Aucune alternative thérapeutique médicamenteuse spécifique à cette pathologie ne dispose de données d'efficacité satisfaisantes et n'est prise en charge. Omaveloxolone est un traitement de première intention pour le traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus.

Tableau 5. Essais cliniques en cours

Essais cliniques en cours
Dans le dossier déposé auprès de la CT, l'industriel déclare : • dans l'indication évaluée : plan d'investigation pédiatrique (finalisation prévue pour juin 2027). Essai mono-bras, en ouvert, ayant pour objectif d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la sécurité, l'activité et l'acceptabilité/la palatabilité de l'omaveloxolone chez des enfants et adolescents âgés de 2 à 16 ans atteints de l'ataxie de Friedreich. • dans d'autres indications Des études cliniques sont en cours aux États-Unis dans des pathologies variées (dermatite par irradiation, mélanome, tumeurs solides avancées, myopathies mitochondriales) et dans le traitement post-chirurgical de la cataracte.

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficience de l'omaveloxolone dans le traitement de l'ataxie de Friedreich (AF) chez les adultes et les adolescents âgés de 16 ans et plus, en considérant toutes les options thérapeutiques.	L'objectif de l'évaluation économique porte sur la population demandée au remboursement.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) uniquement. Ce choix est justifié par l'industriel au regard du retentissement important de l'AF sur la qualité de vie des patients. Aucune analyse coût-efficacité n'est présentée en raison de l'absence de démonstration d'un impact sur la survie des patients du traitement omaveloxolone <i>Analyse de sensibilité : aucune.</i>	En analyse de référence, l'analyse de type coût-utilité est uniquement fournie. L'analyse coût-utilité doit être systématiquement accompagnée d'une analyse coût-efficacité fondée sur l'évaluation de la durée de vie. Toutefois, il n'est pas attendu d'impact du traitement omaveloxolone sur la mortalité des patients. De plus, l'atteinte cardiaque des patients pouvant évoluer vers une insuffisance cardiaque (et impacter la mortalité) est indépendante du bras de traitement. À ce jour, le critère de résultat sur les années de vie ne semble donc pas être le plus adapté au regard des conséquences des interventions de santé, et de l'absence de différentiel attendu entre les deux traitements.	Aucune
Perspective : restreinte au système de santé Ce choix est justifié au regard du manque de données spécifiques et des difficultés à valoriser les conséquences de la maladie dans le secteur domestique et médico-social.	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : 20 ans Le choix de l'horizon temporel repose sur : – les caractéristiques de la population simulée ; – l'histoire naturelle de la pathologie (évolution lente et progressive) ; – la perte de l'ambulation comme une étape clé de l'histoire naturelle de la pathologie.	Au regard de l'histoire naturelle de la maladie (évolution de l'état des patients lente et progressive et l'âge moyen au début de la maladie relativement jeune) et de la chronicité de la pathologie, retenir un horizon temporel long se justifie. Néanmoins, le choix d'une durée déterminée de 20 ans est discutable compte tenu de l'incertitude sur la durée de traitement par omaveloxolone en pratique courante, du maintien de l'effet traitement dans le temps [cf. sections concernées] et l'absence d'impact de l'omaveloxolone sur la mortalité des patients. Au regard de ces limites, un horizon temporel plus court aurait dû être envisagé.	[cf. Gestion dimension temporelle et événements intercurrents]

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : 15 ans (RDCR +24%), 25 ans (RDCR -14%) et 30 ans (RDCR -23%).</i>	A minima, une analyse de sensibilité en scénario retenant un horizon temporel de 10 ans aurait été attendue.	
Actualisation : taux de 2,5%, appliqué en continu. <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -5%), 4,5% (RDCR +4%).</i>	Conforme.	Aucune
Population d'analyse : patients adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus atteints d'AF. Sous-population d'analyse : aucune.	La population d'analyse correspond à la population de l'AMM et de la demande de remboursement. Le choix de ne pas présenter d'analyse en sous-population est justifié et acceptable au regard des résultats des analyses en sous-groupes de l'essai clinique MOXIe Partie 2.	Aucune
Options comparées L'identification des interventions comparées repose sur les recommandations de prise en charge française (PNDS) et internationales (Corben et al. 2022). Les interventions retenues en analyse de référence sont : – Intervention évaluée : omaveloxolone ; – Comparateurs inclus : meilleurs soins de support (SoC) définis comme les traitements et soins associés à la prise en charge des complications de l'AF (neurologiques, cardiaques, ostéoarticulaires, pulmonaires...) ; – Comparateur exclus : idébénone. <i>Analyses de sensibilité : aucune.</i>	Au regard des recommandations de prise en charge, il n'existe pas à ce jour de traitement curatif dans cette pathologie. Le traitement des patients repose principalement sur une prise en charge globale et précoce pour préserver au maximum les capacités fonctionnelles, l'autonomie, prévenir et traiter certaines complications (neurologiques, ostéoarticulaires, cardiaques, diabétologiques), et relève d'une approche multidisciplinaire. Le traitement par idébénone n'est pas retenu comme un comparateur de l'analyse économique. Bien que la part de son utilisation en pratique courante ne soit pas documentée, il semble que le recours à ce traitement soit marginal au regard des recommandations de prise en charge. Son exclusion de l'analyse est justifiée, et ne serait pas de nature à modifier les conclusions de l'analyse économique. Les meilleurs soins de support retenus comme comparateur de l'analyse de référence est acceptable.	Aucune

Modélisation

Population simulée : patients adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus atteints d'AF, correspondant à la population sollicitée au remboursement dont les caractéristiques (tirées au sort) sont issues des études Pousset et al. 2015 (étude française rétrospective), Reetz et al. 2021 (registre européen EFACTS), et l'étude de Rummy et al. 2022 (cohorte FA-COMS). • Cohorte EFACTS : (« <i>European FA Consortium for Translational Studies</i> ») : une étude prospective en vie réelle (Reetz et al. (2021)) sur 602 patients atteints d'AF et provenant d'un registre européen.	La détermination des caractéristiques de la population simulée se fonde sur deux étapes : • Les caractéristiques simulées des patients de la cohorte « histoire naturelle » sont principalement issues de l'équation utilisée dans la section « Paramètres d'évolution du score mFARS ». Ces caractéristiques ne proviennent pas directement des données définissant la population d'analyse, soit les données cliniques mobilisées (i.e. essai pivot MOXIe Partie 2). Les caractéristiques simulées reflètent les limites rapportées sur l'équation utilisée dans la section « Paramètres d'évolution du score mFARS ». L'industriel propose une validation externe de	[cf. Paramètres d'évolution du score mFARS]
---	--	---

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Cohorte FA-COMS : (« <i>Friedreich Ataxia Clinical Outcome Study</i> ») (Rummey et al. 2022) étude de l'évolution naturelle de la maladie sur 1 115 patients ayant une confirmation génétique de la maladie, recrutés au sein de 16 centres internationaux et suivis jusqu'à 18 ans. • Etude Pousset et al. (2015) : étude rétrospective ayant inclus 133 patients adultes français atteints d'AF présentant ou non une hypertrophie cardiaque. Le processus de sélection de la population simulée a été réalisé en deux étapes : 1. Simulation d'une cohorte de patients représentative de l'histoire naturelle de la maladie (appelée cohorte « histoire naturelle ») par tirage aléatoire des paramètres suivants : sexe, progression moyenne du score mFARS/an selon le statut ambulatoire, distribution des âges du début de la maladie, score mFARS au début de la maladie, score mFARS associé à la perte de l'ambulation, nombre moyen de répétitions du triplet GAA1). A l'exception du sexe, du triplet GAA1 et de la proportion de patients avec une atteinte cardiaque, l'ensemble des paramètres sont estimés à partir de l'équation proposée dans la section « Paramètre d'évolution du scores mFARS » ; 2. Sélection d'un échantillon dans la cohorte « histoire naturelle » en ajustant les caractéristiques cliniques telles que l'âge du début de la maladie, le score mFARS au début de la maladie, l'âge à la perte de l'ambulation sur la durée moyenne de la maladie. Par la suite, la création de la cohorte, appelée « cohorte traitement » est réalisée en intégrant uniquement les patients ayant un âge à l'initiation du traitement de 16 ans, afin de disposer d'une population cohérente avec la demande de remboursement et d'être plus représentatif de la population française. Les caractéristiques moyennes de la population simulée sont : – Durée moyenne de la maladie : 15 ans (à partir de l'étude Pousset et al.(2015) ; – Age moyen au début de la simulation : 29,6 ans (estimé à partir de l'équation de modélisation) ; – Score mFARS moyen à l'initiation du traitement : 50 (estimé à partir de l'équation de modélisation) ;	cette première étape, mais qui s'apparente davantage à une validation interne de l'estimation de deux paramètres d'évolution du score mFARS (âge moyen d'apparition des symptômes et score mFARS moyen à l'inclusion) par rapport à la cohorte FA-COMS. L'analyse de cet exercice est décrite dans la section « Validation ». • Le choix d'ajuster la cohorte « histoire naturelle » sur la durée moyenne de la maladie observée dans l'étude française est acceptable dans la mesure où il : - contribue à assurer la représentativité des patients qui seront pris en charge dans la pathologie en France, notamment compte-tenu de la relation entre la durée de la maladie et le score mFARS ; - permet d'inclure uniquement les patients correspondant à l'indication, puisque seuls les adolescents de plus de 16 ans seront susceptibles d'être pris en charge par l'omaveloxolone. Toutefois, au regard de la relation entre l'âge au diagnostic et l'évolution du score mFARS (plus un patient a un début de la maladie jeune, plus le développement de cette dernière est rapide), cette seconde étape restreint le périmètre des caractéristiques de la population simulée et pourrait impacter les paramètres de modélisation dépendant de l'âge, tel que le score mFARS au début de la maladie ou l'âge à la perte de l'ambulation. L'impact de ce choix d'ajuster les caractéristiques des patients a été testé en analyse de sensibilité et l'intégration des caractéristiques des patients de l'essai clinique MOXIe partie 2 (plus jeunes et à un stade moins avancé) conduit à diminuer le RDCR de 16%. Les caractéristiques de la population simulée retenue par l'industriel correspondent à des caractéristiques de patients tirés au sort et ne correspondent pas aux caractéristiques des patients inclus dans les essais cliniques ou dans les études observationnelles d'où sont issues les données mobilisées dans l'analyse économique. La représentativité de la population simulée est primordiale afin d'assurer une cohérence avec la population pour laquelle est estimée l'efficacité et la qualité de vie, et avec la population attendue en pratique clinique française. ➔ L'analyse de la représentativité proposée par l'industriel est limitée car le périmètre des caractéristiques des patients inclus dans l'échantillon de la cohorte « traitement » est plus restreint que celui des caractéristiques des patients inclus dans la cohorte « histoire naturelle » et qu'aucune comparaison avec les caractéristiques de la cohorte « traitement » n'a pu être conduite. En l'absence de la conduite de cette analyse de manière cohérente, la transposabilité de la population simulée à la	Aucune Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	– l'intégration des coûts qui nécessite de définir des états de santé, afin d'appliquer des coûts de prise en charge selon l'état des patients. Ce point sera présenté en section « Estimation des coûts ».	
Événements intercurrents Effets indésirables : – Pour le bras SoC : aucun événements indésirables (EI) n'a été considéré. – Pour le bras omaveloxolone : EI graves (EIG) observés dans l'essai clinique MOXle Partie 2. Impact sur l'utilité et les coûts de prise en charge associés, modélisés en début de simulation. Arrêts de traitement : arrêts de traitement par omaveloxolone observés dans l'essai clinique MOXle Extension en raison de survenue d'événements indésirables. Manifestations cliniques concomitantes associées à l'AF : considérées comme n'étant pas des événements intercurrents. L'industriel justifie l'absence de prise en considération des manifestations cliniques compte du peu des données disponibles et du recours à l'évolution du score mFARS comme proxy de l'apparition de ces atteintes. Traitement post-progression : NA <i>Analyse de sensibilité : risque de relatif de 0,454 jusqu' à 3 ans puis nul (RDCR -33,3%), valeur absolue à 1 an, 2 ans et 3ans puis effet traitement nul (RDCR -58,3 %).</i>	Effets indésirables Le choix de considérer uniquement les EI dans le bras omaveloxolone est acceptable puisque les soins standards sont également administrés aux patients du bras omaveloxolone. Par ailleurs, en l'absence d'identification des EI selon la terminologie descriptive CTCAE usuelle dans l'étude clinique, l'industriel justifie le choix de retenir uniquement les EI graves. Toutefois, parmi les 10 EIG identifiés, certains correspondent à une sévérité « légère » ou « modéré » signifiant que l'identification des EIG ne correspond pas forcément aux EI nécessitant une hospitalisation. Aucune analyse de sensibilité en scénario explorant ce choix n'est conduite. Bien que l'impact de ce choix sur les résultats soit inconnu, il est attendu un impact faible sur les résultats au regard de la faible part que représente le poste de coûts liées à la prise en charge des EI par rapport aux coûts d'acquisition du traitement. Arrêts de traitement La prise en compte des arrêts de traitement liés à la survenue d'EI est acceptable. Toutefois, l'industriel ne discute pas la possibilité d'arrêt de traitement pour d'autres raisons que la survenue d'EI, notamment la possibilité d'une perte d'effet de traitement liée à des mécanismes d'échappement ou un stade de la maladie trop avancé chez certains patients. Manifestations cliniques concomitantes associées à l'AF L'argument selon lequel le score mFARS peut être utilisé comme un proxy pour établir la survenue des manifestations cliniques est discutable, au regard, d'une part, de l'utilisation de l'échelle du score mFARS qui est spécifique à l'atteinte neurologique des patients et, d'autre part, compte-tenu de l'absence de relation entre l'atteinte neurologique et la survenue de certaines manifestations cliniques dans la littérature selon l'industriel. Toutefois, le choix de ne pas considérer les manifestations cliniques comme événement intercurrent est justifié puisque ces dernières sont non résolutes. Par ailleurs, compte-tenu de la structure du modèle et de l'hétérogénéité de la maladie selon les patients, la modélisation des manifestations cliniques aurait nécessité des données supplémentaires. Or l'AF est une maladie rare, pour laquelle peu de données sont disponibles dans la littérature. Un suivi plus long des études observationnelles et de l'essai clinique pourra pallier le manque de données. Au regard de ces éléments, le	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	choix de ne pas intégrer les manifestations cliniques comme évènements intercurrents est acceptable, cependant, il limite la modélisation de l'histoire naturelle de la maladie comme précisé dans la section Structure du modèle. Traitement post-progression : l'absence de traitement post-progression dans l'analyse est acceptable en l'absence d'alternative thérapeutique.	
Gestion de la dimension temporelle – Durée de simulation : 20 ans ; – Cycles : non applicable (modèle de micro-simulation), expression du temps passé en années. – Hypothèses d'extrapolation : • L'effet traitement correspond à la réduction de la vitesse de progression du score mFARS. Il est supposé maintenu dans le temps. Ce choix est justifié par l'industriel compte-tenu des données disponibles à 144 semaines dans l'étude MOXIE Extension et l'étude de pharmacocinétique qui met en évidence le maintien du mécanisme d'action. • Les scores d'utilité sont invariants dans le temps. <i>Analyses de sensibilité : durée de simulation à 15 ans (RDCR +23,9%) ; à 25 ans (RDCR -13,9%) ; à 30 ans (RDCR -23,1%) risque de relatif de 0,454 jusqu'à 3 ans puis nul (RDCR -33,3%), valeur absolue à 1 an, 2 ans et 3 ans puis effet traitement nul (RDCR -58,3 %).</i>	Maintien de l'effet traitement L'observation des données de suivi à 144 semaines ne permet pas de démontrer un maintien de l'effet traitement sur toute la durée de simulation (20 ans). Par ailleurs, l'argument avancé par l'industriel, selon lequel le mécanisme d'action permettrait de justifier un maintien de l'effet traitement est non recevable dans la mesure où l'absence de mise en place de mécanisme d'échappement des cellules lors d'un traitement à long terme est incertain à ce jour. Par conséquent, le choix d'un maintien de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel en analyse de référence n'est pas suffisamment justifié. Les analyses de sensibilité explorant l'incertitude autour de choix ne sont pas conduites de manière à renseigner sur l'impact de ce choix. En effet, dans ces analyses, il est fait l'hypothèse que les patients ne sont plus traités et les coûts du traitement d'omaveloxolone ne sont plus appliqués au-delà de 3 ans. Par conséquent, l'impact du maintien de l'effet traitement sur les résultats de l'analyse est inconnu, en l'absence d'analyse de sensibilité adéquates.	Importante
Méthodes d'estimation des paramètres de la modélisation • Paramètres d'évolution du score mFARS – Sources de données : données issues de la littérature, en particulier les données de la cohorte FA-COMS. – Estimation des paramètres : l'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS repose des hypothèses cliniques et la calibration d'une équation d'évolution du score mFARS, à partir des données observées de la cohorte FA-COMS. • Hypothèses cliniques - Hypothèse 1 de l'industriel : il existe une corrélation de la sévérité de la pathologie à la vitesse de progression du score mFARS. Cette hypothèse repose sur les données des études Rummey et al. (2022) et Patel et al. (2016).	Paramètres d'évolution du score mFARS De manière générale, la description de la méthode d'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS est confuse dans le rapport technique. La modélisation de l'évolution du score mFARS dans le temps repose sur des hypothèses cliniques que propose l'industriel, qui structurent l'ensemble de l'estimation des paramètres par la suite. – L'hypothèse selon laquelle il existe une corrélation de la sévérité de la maladie à la vitesse de progression est incertaine. Dans l'étude Patel et al.2016, les analyses selon les différents modèles statistiques ne convergent pas toutes vers une corrélation entre le score mFARS et le nombre de répétition GAA1 démontrée statistiquement au cours du temps. – L'hypothèse selon laquelle la vitesse de progression du score mFARS est corrélée à l'âge apparition des symptômes est soutenue par des données observées dans	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Hypothèse de 2 de l'industriel : la vitesse de progression du score mFARS est corrélée à l'âge d'apparition des symptômes. Cette hypothèse est soutenue par l'étude de Patel et al. (2016) et l'étude de Reetz et al. (2021). - Hypothèse 3 de l'industriel : la progression du score mFARS est linéaire avec un point d'inflexion lors de la perte d'ambulation. Cette hypothèse repose sur l'observation des données des cohortes FA-COMS issues de l'étude Rummey et al. (2022) et EFACTS issues de l'étude Reetz et al. (2021).	l'étude Patel et al. (2016). Le fait que cette hypothèse soit corroborée par l'étude Reetz et al (2021) est discutable, dans la mesure où le graphique mentionné par l'industriel présente l'évolution du score SARA depuis l'inclusion dans la cohorte, mais pas selon l'âge d'apparition des symptômes. – L'hypothèse selon laquelle la progression du score mFARS est linéaire avec un point d'inflexion à la perte d'ambulation repose uniquement sur des données observationnelles. Bien qu'une différence de score selon le statut ambulatorio soit observée, aucune étude ne démontre une dynamique différente selon le statut ambulatorio de manière statistiquement significative. S'agissant d'une hypothèse clé dans l'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS, l'incertitude autour de cette dernière est forte et non explorée en analyse de sensibilité en scénario. Par conséquent l'impact de cette dernière sur les résultats est difficilement quantifiable.	
Figure 1 : principales hypothèses cliniques retenues dans la modélisation  <pre> graph LR A[Répétition du triplet GAA1] --> B[Vitesse de progression du score mFARS] B --> C[Âge de début des premiers symptômes] </pre> • Estimation de l'équation d'évolution du score mFARS – A partir des hypothèses cliniques précédentes, l'industriel propose d'établir l'équation suivante, qui estime l'âge pour un score mFARS, selon l'âge à l'initiation de la maladie, le score mFARS à la perte d'ambulation, et les vitesses de progression des scores mFARS selon le statut ambulatorio (ambulatoire/non ambulatoire) : $age(seuil) = age_0 +$ $\begin{cases} \frac{seuil}{v_{prog}^{ambu}} & si\ seuil \leq mFARS_{ambu} \\ \frac{mFARS_{ambu}}{v_{prog}^{ambu}} + \frac{(seuil - mFARS_{ambu})}{v_{prog}^{non-ambu}} & si\ seuil > mFARS_{ambu} \end{cases}$ – La moyenne et l'écart type de chaque paramètre de l'équation est estimé par l'industriel à partir d'une méthode de calibration sur les données de la cohorte FA-COMS (Rummey et al. 2022). Les données utilisées pour la calibration sont présentées en Complément C. – Données intégrées dans la modélisation : l'évolution naturelle du score mFARS est simulée pour la cohorte « Histoire naturelle » avec un tirage des trois paramètres suivants pour chaque patient atteint d'AF simulé, selon une distribution gamma de moyenne et d'écart type estimés par la méthode de calibration et présentés en Complément C : • La vitesse de progression du score mFARS (au stade ambulatorio et non ambulatorio) ; • Le score mFARS au diagnostic ;	Au regard de ces éléments, le choix de la méthode d'estimation des paramètres du score mFARS génère une forte incertitude. En effet, l'industriel propose d'estimer les paramètres d'évolution du score mFARS à partir d'une équation qui n'est pas établie et validée dans la littérature. Cette équation se fonde uniquement sur la traduction des hypothèses cliniques en une fonction mathématique qui définit une relation entre l'âge des patients et un score mFARS, selon l'âge à l'initiation de la maladie, le score mFARS à la perte d'ambulation, et les vitesses de progression des scores mFARS selon le statut ambulatorio (ambulatoire/non ambulatoire). Aucun élément ne permet de valider cette équation sur laquelle repose l'ensemble des paramètres d'évolution du score mFARS. L'impact de ce choix sur les résultats est supposé important, puisque l'estimation des années de vie repose sur cette dernière. De plus, le choix du recours à une méthode de calibration des paramètres de l'équation questionne. En effet, les moyennes de la vitesse de progression du score mFARS et du score mFARS au diagnostic ont été ajustées pour reproduire au mieux les données de la cohorte FA-COMS. L'équation définie ne permet pas de refléter réellement l'évolution de la maladie observée dans l'étude FA-COMS. Finalement, au regard de ces éléments, la méthode retenue pour estimer l'évolution du score mFARS est empreinte d'incertitude et en l'absence d'analyse de sensibilité en scénario, il n'est pas possible de déterminer l'impact de ce choix sur les résultats. Concernant la méthode d'intégration des données et comme précisé dans la section Population simulée, les caractéristiques simulées des patients de cohorte « histoire naturelle » sont principalement issues de l'équation et ne proviennent pas directement	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Le score mFARS à la perte d'ambulation. Paramètres d'efficacité Sources de données : - Etude MOXIe Extension : étude de phase II, en ouvert, ayant pour objectif de confirmer les résultats positifs de l'étude MOXIe Partie 2 (à 48 semaines) du traitement par omaveloxolone 150 mg sur la réduction du score mFARS des patients atteints d'AF jusqu'à 3 ans. - Cohorte FA-COMS (décrite section Population simulée). Etude d'appariement par scores de propension des données à 3 ans de l'étude MOXIe Extension et de la cohorte historique FA-COMS. - Population : L'étude comprend 3 populations, la population placebo-omav, la population omav-omav et la population regroupée. Chaque population d'analyse est basée sur un nouveau score de propension. Les patients retenus dans chaque bras de traitements sont : - Bras SoC : 136 patients appariées issus de la cohorte FA-COMS - Bras omaveloxolone : 136 patients traités par omaveloxolone dans l'étude MOXIe Extension et ayant complétés l'étude (n=136/149) dont : 43 patients ayant préalablement complétés leur traitement par omaveloxolone dans l'étude MOXIe Partie 2 (patients « omav-omav »), 49 patients non traités par omaveloxolone dans l'étude MOXIe Partie 2 (patients « placebo-omav ») 57 patients naïfs de traitement par omaveloxolone qui n'avaient reçus aucun traitement durant au minimum 21 mois entre la fin de l'étude MOXIe Partie 1 et l'inclusion dans l'étude d'extension MOXIe Partie 2 (patients « placebo-omav »). Méthode : - Critère principal d'efficacité : la variation de score mFARS à 3 ans. - Critères secondaires d'efficacité : variation du score mFARS à 1 an et à 2 ans. - Les variations mFARS ont été analysées en utilisant un modèle mixte à mesures répétées (MMRM), qui comprenait comme covariables : le groupe de traitement, le score mFARS initial, la visite et les termes d'interaction pour la visite par rapport aux valeurs initiales et le groupe de traitement par rapport à la visite.	des données cliniques (i.e. essai pivot MOXIe Partie 2) ou des données observationnelles. Le choix des fonctions de distributions pour l'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS de chaque patient n'est pas justifié davantage par l'industriel, qui précise que ces distributions reflètent l'histoire naturelle de la maladie. En l'absence de présentation d'éléments supplémentaires, il n'est pas possible d'établir la recevabilité de ce choix. Paramètres d'efficacité Le choix de ne pas retenir les données de l'essai clinique pivot pour l'analyse de référence questionne. L'industriel justifie ce choix compte-tenu du recul disponible pour les données de l'étude MOXIe Extension et de la robustesse de la méthode d'appariement. Toutefois, cet appariement par scores de propension est source d'incertitude au regard de certaines limites, notamment : - la population regroupée, retenue en analyse de référence, intègre deux sous populations de patients, placebo-omav et omav-omav. Ce choix conduit à supposer que l'antériorité par le traitement dans les parties 1 et 2 de l'essai pivot peut être ignorée, ce qui semble une contrainte forte. L'industriel justifie que les résultats des analyses dans les populations placebo-omav et omav-omav sont similaires. Cependant en l'absence d'une analyse statistique robuste montrant qu'il existe une différence entre la réduction du scores mFARS entre ces deux sous-population, il persiste une incertitude quant à la robustesse de ces résultats compte-tenu de l'hétérogénéité en termes d'antériorité au traitement par omaveloxolone ; - dans l'estimation des scores de propension, la variable expansion GAA1 reflétant la sévérité de la maladie n'a pas été intégrée. Ceci renforce l'incertitude sur l'existence d'un biais de sélection affectant l'estimation des scores de propension et la constitution de groupes de traitements pertinents ; la prise en charge de l'ataxie de Friedreich et les méthodes de mesure du score FARS au cours du temps sont supposées identiques entre les 136 patients issus de la cohorte FACOMS (débutée en 2003) et les 136 patients issus de l'étude MOXIe Extension (réalisée entre oct. 2018 et mars 2022). Au regard de l'ensemble de ces éléments, les résultats d'efficacité estimés à partir de l'appariement par scores de propension sont incertains et sujets à un biais de sélection. En l'absence d'analyse de sensibilité retenant les données de l'essai clinique	Mineure Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- Les covariables utilisées pour estimer les scores de propension pour l'appariement sont les facteurs établis comme pronostiques et disponibles dans les deux études. Ces covariables sont le sexe, l'âge initial, l'âge d'apparition de l'AF, le score mFARS initial et le score de marche initial. La détermination des covariables a été discuté par des experts cliniciens selon l'industriel. Les scores de propension ont été estimés à l'aide d'une régression logistique avec les covariables. - Estimation des paramètres : Un risque relatif par rapport à la progression du score mFARS dans la cohorte histoire naturelle à 3 ans a été calculé comme le rapport des moyennes des moindres carrées en année 3 : $RR = \frac{(\Delta mFARS)_{omav}}{(\Delta mFARS)_{SoC}} = \frac{3,004}{6,611} = 0,454$ - Données intégrées dans la modélisation : • Dans le bras SoC : données de la cohorte « histoire naturelle de » appliquées sans modification ; • Dans le bras omaveloxolone + SoC : application de l'effet traitement (RR = 0,454) comme une réduction de la vitesse de progression du score mFARS par rapport à la vitesse de progression du score mFARS de la cohorte « histoire naturelle » selon l'équation présentée en Complément C. • Données de mortalité - Mortalité spécifique liée à l'atteinte cardiaque - Sources de données : étude de Pousset et al. (2015) et données du PNDS - Estimation de la mortalité : estimation d'une probabilité d'être associé au groupe « évolution rapide de l'atteinte cardiaque » à partir des hypothèses selon lesquelles les patients avec une atteinte cardiaque décèdent précocement, autour de 40 ans et le risque d'évolution rapide de l'atteinte cardiaque dépendant en particulier du nombre de répétitions du triplet GAA1. • Proportion de patients avec atteinte cardiaque estimée à partir des données du PNDS et proportion de patients ayant une atteinte cardiaque avec une évolution rapide conduisant au décès, issue de l'étude de Pousset et al. • Nombre de répétitions GAA1 pour chaque patient tiré au sort (moyenne et l'écart-type fondés sur les données observées en vie réelle).	MOXIe Partie 2, l'incertitude liée aux limites méthodologiques de l'appariement et son impact sur les résultats ne peut être exploré. Bien que le critère de jugement de l'étude issue de l'appariement soit la variation du score mFARS à 3 ans, le modèle retenu dans l'analyse est à temps continu ce qui nécessite de calculer un risque relatif en considérant une progression linéaire du score mFARS sur 3 ans pour intégrer l'efficacité. La plausibilité clinique et statistique de cette hypothèse n'est pas discutée par l'industriel. Cependant des analyses de sensibilité en scénario, retenant des RR estimés à 1 an, 2 ans et 3 ans (compte-tenu du critère de jugement secondaire de l'étude correspondant à la variation du score à ces points temporels) mettent en évidence que le choix retenu en analyse de référence ne favorise pas le traitement évalué. Les données d'efficacité estimées à partir de l'appariement sont appliquées à la population simulée, qui, pour rappel, correspond à une cohorte simulée par tirage au sort. La transposabilité de l'efficacité estimée dans l'appariement à la population simulée n'est vérifiée que pour trois variables, à savoir le score mFARS à l'inclusion, l'âge moyen au début du traitement et à l'apparition de la maladie. Compte-tenu du faible nombre de variables comparées (notamment la variable du triplet GAA1 reflétant la sévérité de la maladie), la transposabilité des données d'efficacité à la population simulée demeure incertaine. Données de mortalité Mortalité spécifique liée à l'atteinte cardiaque La source de données retenue pour estimer la mortalité permet d'être représentatif de la mortalité spécifique des patients atteints d'AF en France. En l'absence de différenciation des causes de mortalité, il est fait l'hypothèse que les décès pour autre cause que l'atteinte cardiaque sont négligeables. Il est également fait l'hypothèse que les patients ayant une atteinte cardiaque d'évolution rapide décèdent à 40 ans. La méthode d'estimation de la proportion de patients ayant une atteinte cardiaque d'évolution rapide repose sur une corrélation entre cette dernière et le nombre de triplet GAA1. Toutefois, la méthode d'estimation du nombre de triplet GAA1 n'est pas détaillée dans le rapport technique.	cf. population simulée

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Données intégrées dans la modélisation : extrapolation par une fonction Weibull. Ce choix est justifié par l'industriel, compte-tenu de : • l'accélération de la dégradation de la fonction cardiaque au cours du temps (tel que décrit dans l'étude de Pousset et al. 2015). • l'utilisation d'une fonction d'extrapolation « simple ». – Les paramètres de la fonction ont été ajustés afin d'obtenir une survie moyenne de 39 ans et un intervalle à 95% entre 30 ans et 50 ans, proches de l'intervalle observé dans l'étude Pousset et al. (2015). – Mortalité non spécifique – Sources de données : tables de mortalité actuarielles par âge et par sexe de l'INSEE – Estimation de la mortalité : à partir de l'hypothèse que le reste de la population a une espérance de vie similaire à la population générale – Données intégrées dans la modélisation : survie de la population générale (ajustée par sexe) pour les patients sans atteintes cardiaques et pour les patients du groupe « évolution stable » de l'atteinte cardiaque. <i>Analyses de sensibilité : vitesse de progression du score mFARS comme identique quel que soit leur statut ambulatoire (RDCR -37,7%), variation absolue en année 1, 2 et 3 (RDCR -41,7%).</i>	Enfin, concernant le choix d'une fonction Weibull pour extrapoler les données de mortalité, aucune analyse de l'ajustement des données n'est présentée afin de justifier le choix de la fonction d'extrapolation ajustant au mieux les données de l'étude Pousset et al. Par ailleurs, il est indiqué que les paramètres de la fonction ont été modifiés afin de correspondre à la survie moyenne et son IC95% observés dans l'étude Pousset et al, ce qui interroge sur l'approche retenue. Ce choix n'est pas exploré en analyse de sensibilité. Mortalité non spécifique L'hypothèse selon laquelle la survie des patients sans atteinte cardiaque et des patients du groupe « évolution stable » de l'atteinte cardiaque est identique à la survie de la population générale est une hypothèse simplificatrice discutable, compte-tenu d'une espérance de vie attendue diminuée pour ces patients à long terme. Toutefois, au regard de l'horizon temporel retenu, il n'est pas attendu d'impact important sur les résultats.	Mineure
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Effets indésirables : sélection de l'ensemble des EIG survenus chez les patients du bras omaveloxolone et modélisés selon leur récurrence. Arrêt de traitement : estimation de probabilités d'arrêt de traitement par omaveloxolone à partir des données individuelles de Kaplan-Meier de l'essai clinique MOXle Extension, à savoir : - Année 1 : 13% ; - Année 2 : 7,6% ; - Année 3 : 4%. Le choix de la source de données pour modéliser les arrêts de traitement est justifié par l'industriel compte-tenu du recul disponible dans cette étude comparativement à l'étude MOXle Partie 2. Manifestations cliniques concomitantes associées à l'AF : NA	Effets indésirables La méthode d'estimation des événements indésirables est acceptable. Arrêt de traitement Le choix de la source de données retenue pour estimer les probabilités d'arrêt du traitement par omaveloxolone est acceptable. L'industriel précise que les données observées dans l'étude MOXle Extension sont cohérentes la 1^{re} année avec les données de l'étude MOXle Partie 2. Toutefois, les données de cette étude et le détail des calculs ayant permis d'aboutir aux probabilités retenues ne sont pas présentés. Par conséquent, il n'est pas possible de déterminer les probabilités d'arrêts la 1^{re} année. Par ailleurs, en l'absence du détail des calculs, il n'est pas possible de déterminer si les arrêts prématurés pour autre raison ont été intégrés dans ces probabilités. Par ailleurs, les arrêts de traitements après 3 ans sont considérés comme négligeables par l'industriel et ne sont donc pas modélisés. Aucun rationnel clinique n'est proposé	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyse de sensibilité : hypothèse d'arrêt de traitement pour cause de perte de l'effet traitement (à partir de l'année 4, arrêt de traitement) (RDCR -33,3%).</i>	pour justifier le choix d'une durée de traitement maintenue sur tout l'horizon temporel de 20 ans. Bien que l'industriel propose de conduire une analyse de sensibilité en scénario faisant varier conjointement la perte d'effet traitement (effet traitement nul) et l'arrêt du traitement pour tous les patients à 3 ans (diminution du RDCR de 33%), aucune analyse de sensibilité en scénario n'a été conduite en faisant varier la proportion de patients qui arrêtent le traitement à long terme, toutes choses égales par ailleurs. Afin d'explorer l'impact sur les résultats de la durée de traitement à long terme, de telles analyses de sensibilité auraient été attendues. Compte-tenu du prix du produit, un impact important pourrait être attendu.	

Validation

Vérification technique : testée par des valeurs aberrantes ;

Validation interne :

- Comparaison des distributions du nombre moyen de triplets GAA1 en fonction de l'âge d'apparition de la maladie estimée par le modèle par rapport aux données observées dans la cohorte FA-COMS (Rummey et al. 2022) ;
- Comparaison des distributions du nombre moyen de triplets GAA1 en fonction de la forme cardiaque estimée par le modèle par rapport aux données observées dans l'étude de Pousset et al. (2015) ;
- Comparaison de la survie estimée par rapport à la survie observée depuis l'inclusion dans l'étude de Pousset et al. (2015).

Validation externe :

- Comparaison des résultats du modèle aux données issues de la cohorte FA-COMS (Rummey et al. 2022), à savoir les âges moyens d'apparition des premiers symptômes en fonction du type d'AF, le score mFARS moyen à l'inclusion, et enfin l'évolution du score mFARS au cours du temps pour les patients de la cohorte FA-COMS (patients appariés aux patients MOXIe) et pour les patients inclus dans la population d'étude du modèle.

Validation croisée : aucun modèle de micro-simulation identifié dans la littérature.

Validation interne :

La validation interne sur l'histoire naturelle de la pathologie est assez limitée, comparant les distributions du nombre moyen de triplets GAA1 en fonction du type d'AF et de la fonction cardiaque entre le modèle et la cohorte FA-COMS. Certaines distributions du modèle diffèrent et sont hors de l'intervalle de confiance des distributions de celles observées dans la cohorte FA-COMS.

La comparaison de la survie estimée par rapport à la survie observée dans l'étude Pousset et al. (2015) suggère des estimations homogènes. Toutefois, la pertinence de comparer des données de mortalité est discutable dans la mesure où aucun impact sur la mortalité des patients n'est attendu.

Validation externe :

L'exercice de validation externe s'apparente davantage à de la validation interne. Les données observées vs modélisées sur le score mFARS à l'inclusion sont homogènes, mais des différences sont relevées pour le score mFARS au cours du temps.

En l'absence des données dans la pathologie n'ayant pas été utilisées dans la modélisation, aucun exercice de validation externe n'a pu être conduit.

Au regard des données présentées, les résultats d'efficacité modélisés sur le long terme reposant sur des hypothèses fortes ne peuvent être confirmés avec robustesse. Ces hypothèses ont fait l'objet de réserves méthodologiques (cf. sections concernées). Un suivi clinique des patients à plus long terme est nécessaire.

Mineure

Estimation de l'utilité

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Sources de données : - Utilité associée à la progression de la maladie : - Etude clinique MOXle Partie 2 - Revue de la littérature : étude de Reetz et al. (2021) (questionnaire EQ-5D-3L, l'évolution de la qualité de vie de l'AF sur un suivi de 4 ans) ; - Désutilités associées aux manifestations cliniques de l'AF : non prise en compte. Ce choix est justifié par l'industriel compte-tenu d'une prise en considération des désutilités associées aux manifestations cliniques de l'AF dans les mesures de la qualité de vie et permet d'éviter un double comptage ; - Désutilités associées aux événements indésirables : désutilités associées aux événements indésirables graves modélisés dans le bras omaveloxolone, issues de la littérature. Scores d'utilité introduits dans le modèle Utilité associée à la progression de la maladie : modélisation de l'utilité des patients atteints d'AF de façon continue selon leur score SARA et leur score mFARS correspondant (à partir de la corrélation entre les échelles mFARS et SARA publiée par Rummey et al. 2022), à partir des résultats de qualité de vie mesurée par le questionnaire EQ-5D-3L à 4 ans publiés par Reetz et al. (2021) (EFACTS) ; - Détermination d'une équation permettant d'exprimer la qualité de vie (EQ-5D-3L) à chaque moment selon le score SARA chez l'ensemble des patients, ainsi que selon l'âge de début de la maladie et le statut ambulatoire des patients ; - la qualité de vie (QALY) est ainsi estimée à partir de l'équation (régression linéaire) $EQ-5D = -0,017 * SARA + 0,9492$ (et intégrée dans la modélisation par une intégrale). Désutilités associées aux EIG : données intégrées issues de la littérature [cf. Complément C], estimation d'une désutilité annuelle de 0,002 associée aux EIG appliquée aux patients traités par omaveloxolone au début de la simulation. <i>Analyses de sensibilité : score d'utilité issus d'un modèle de régression de l'utilité EQ-5D (mapping SF-36 de l'essai clinique MOXle vers EQ-5D) (RDCR +71,6%) ; suppression des EI (coûts et désutilités) (RDCR -0,4%).</i>	Au regard du retentissement sur la qualité de vie des patients lorsque la maladie progresse (perte d'autonomie par exemple), la qualité de vie est importante à prendre en compte dans l'évaluation. Aucun questionnaire EQ-5D n'a été administré dans l'essai clinique MOXle, sans qu'une justification ne soit apportée par l'industriel. Un questionnaire SF-36 en revanche est disponible. Le questionnaire SF-36 intègre des dimensions qui ne sont pas nécessairement retrouvées dans le questionnaire EQ-5D. En l'absence de score d'utilité issu d'un questionnaire EQ-5D dans l'essai clinique, une approche par mapping (transformant les dimensions du SF-36 en score d'utilité exprimé en termes d'EQ-5D) est privilégiée, sous réserve qu'il existe une matrice méthodologiquement robuste et valide. Bien qu'au travers de ce mapping une surestimation de la sévérité puisse être observée, ce mapping permet de mobiliser les données de l'essai clinique. Le recours à des données de la littérature est à privilégier en dernier recours. L'analyse de sensibilité en scénario intégrant l'étude de correspondance réalisée à partir des données individuelles SF-36 de MOXle Partie 2 en scores d'utilité EQ-5D à partir d'un algorithme publié de Rowen et al. (2009) souligne l'impact très important sur les résultats de la qualité de vie dans le modèle (RDCR +71,6%). Concernant le recours aux données de qualité de vie (questionnaire EQ-5D-3L) issue de la cohorte européenne EFACTS (Reetz et al.2021), les caractéristiques des patients entre la population simulée et l'étude Reetz et al. (2021) semblent globalement cohérentes, même si les patients de l'étude Reetz et al. (2021) présentent un âge moyen d'initiation au traitement et d'apparition de la maladie et un score mFARS légèrement supérieurs (par exemple score mFARS moyen à l'initiation du traitement 50 <i>versus</i> 55). L'une des limites toutefois est que la population simulée dans le modèle sélectionne des patients de 16 ans et plus. Par conséquent, la transposabilité des données de qualité de vie à la population simulée demeure incertaine. La prise en compte de la qualité de vie repose principalement sur l'hypothèse forte selon laquelle l'évolution de la qualité de vie est continue et linéaire, et qu'elle est étroitement corrélée à l'évolution continue du score SARA. L'utilité des patients atteints d'AF modélisée de manière continue dont la justification ne repose pas sur une démonstration statistique, est discutable. En effet, la relation entre le score SARA et EQ-5D est expliquée graphiquement dans l'étude de Reetz et al. (2021) qui n'avait pas pour objectif d'évaluer la qualité de vie des patients. De plus, l'évolution de la qualité de vie des patients est dépendante de la perte des capacités fonctionnelles, et très variable suivant les patients. Une évolution continue linéaire ne serait pas appropriée	Importante cf. Population simulée Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	pour décrire les états de santé des patients. Par ailleurs, en l'absence d'analyse de sensibilité, l'impact de ce choix sur les résultats est inconnu. La non prise en compte des désutilités liées aux manifestations cliniques de l'AF est jugée acceptable au regard de des éléments de justification apportés. Néanmoins, il ne peut être vérifié que l'occurrence des manifestations cliniques dans l'étude Reetz et al. soit transposable à celle estimée dans la population simulée.	

Estimation des coûts

Les coûts directs sont exprimés en €2023.

- Approche catégorielle retenue en analyse de référence : segmentation de la progression de l'AF en « états de santé » permettant d'intégrer des coûts de prise en charge selon le stade d'évolution de la maladie.
- Définition des « états de santé » selon avis d'experts, avec une correspondance de l'échelle SARA (utilisée en pratique courante) et le score mFARS (utilisé dans le modèle) à partir de la corrélation entre les échelles mFARS et SARA publiée par Rummey et al. 2022).

Les coûts pris en compte dans l'analyse sont les suivants :

- **Coûts d'acquisition** : posologie issue du RCP et observance issue de l'essai clinique MOXIe Partie 2;
- **Coût d'administration** : administration par voie orale. Aucun coût d'administration pour omaveloxolone ;
- **Suivi médical** : à partir des recommandations de prise en charge, avis d'experts, tarifs CCAM, LPPR, NABM et données de l'Assurance maladie. Prise en compte de coûts de suivi neurologiques, des manifestations cliniques associées à l'AF. Absence de coût associé aux atteintes vésico-sphinctériennes, digestives et sexuelles ;
- **Événements indésirables** : coût moyen pondéré par la fréquence de survenue des EIG valorisés via ENCC ;
- **Transport sanitaire** : rapport d'information des transports sanitaires (Assemblée nationale, 2020) ;
- **Soins de fin de vie** : considérés comme inclus dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (pour la mortalité d'origine cardiaque), le cas échéant, aucun coût spécifique intégré.

De manière générale, l'identification des postes de coûts est correctement décrite.

L'une des principales limites dans l'intégration des coûts est la segmentation de l'évolution continue de la maladie en 4 états de santé fondée sur la définition de seuils de l'échelle SARA par des avis d'experts, faute de données publiées. Cette approche catégorielle selon des bornes du score SARA est emprunte d'incertitude, compte-tenu de :

- la définition des états de santé uniquement sur la base d'avis d'expert ;
- la variabilité fonctionnelle importante caractérisant un même score mFARS (variabilité entre le score mFARS et les atteintes neurologiques de patients).

Par conséquent, il est probable que certains postes de coûts soient ainsi mésestimés. Les analyses de sensibilité en scénario intégrant des variations des seuils de l'échelle SARA soulignent un impact non négligeable sur les résultats (variation du RDCR entre +9% et -22%).

De plus, bien que ce choix, permette de pallier l'intégration de la prise en charge de manière continue, il est non cohérent avec l'évolution continue de la maladie qui est décrite par l'industriel et l'ensemble des choix de modélisation qui en découlent, notamment, le choix d'un modèle de micro-simulation au regard de l'évolution des patients, la modélisation de la progression continue du score mFARS et l'intégration continue de la qualité de vie des patients.

➔ **L'intégration des coûts de prise en charge selon une approche catégorielle est :**

- **incertaine, au regard de la forte hétérogénéité individuelle de l'expression clinique en fonction du score mFARS ;**
- **et non cohérente avec les choix de modélisation qui repose sur l'évolution et la progression continue de la maladie, en**

Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
L'ensemble des ressources consommées et les coûts unitaires sont présentés dans [cf. Complément C]. <i>Analyses de sensibilité : variation des bornes pour la définition des « états de santé -5 points sur les bornes du score SARA » (RDCR +9%) ; variation des bornes pour la définition des « états de santé +10 points sur les bornes du score SARA » (RDCR -22%) ; suppression des manifestations cliniques (RDCR+0,02%) ; suppression des EI (coûts et désutilités) (RDCR-0,4%).</i>	particulier l'intégration de la qualité de vie de manière continue. Par ailleurs, certaines mesures des ressources consommées et leur valorisation soulèvent quelques limites, à savoir : - la valorisation d'un déambulateur et d'un fauteuil roulant repose sur des hypothèses arbitraires ; - la survenue des manifestations cliniques autres que neurologiques associées à la maladie est prise en compte au niveau des coûts. Bien que ces atteintes soient hétérogènes et de sévérité variable, l'estimation de la fréquence et la valorisation des ressources liées aux complications manque de précisions et repose essentiellement sur l'avis d'expert. L'analyse de sensibilité souligne toutefois leur impact marginal sur les résultats. Dans ce contexte de maladie rare avec une prise en charge hétérogène selon les patients, il aurait été intéressant de conduire une étude de coûts spécifique chez des patients français atteints d'AF. L'hypothèse selon laquelle les coûts de fin de vie (mortalité d'origine cardiaque) sont inclus dans les coûts de prise en charge de l'insuffisance cardiaque est acceptable.	Mineure

Analyse de l'incertitude

Analyses de sensibilité déterministes univariées testant l'impact de la variabilité des paramètres

– Des paramètres ont été testés, considérant les bornes des IC95% lorsque disponibles, et à défaut les bornes arbitraires (+/- 20%) dont les 10 premiers paramètres sont présentés dans le [complément C] portant sur les paramètres d'efficacité, d'évolution de l'histoire naturelle de la pathologie, scores d'utilité, les coûts...

L'équation de la relation prix RDCR n'est pas fournie dans le rapport technique de l'industriel.

Analyses de sensibilité en scénario sur les choix structurants et de modélisation

– Onze analyses de sensibilité en scénarios ont été proposées, à savoir l'horizon temporel, l'arrêt de traitement, la vitesse de progression mFARS, la population simulée, la définition des « états de santé », l'observance, les coûts, les EI, l'actualisation et les utilités.

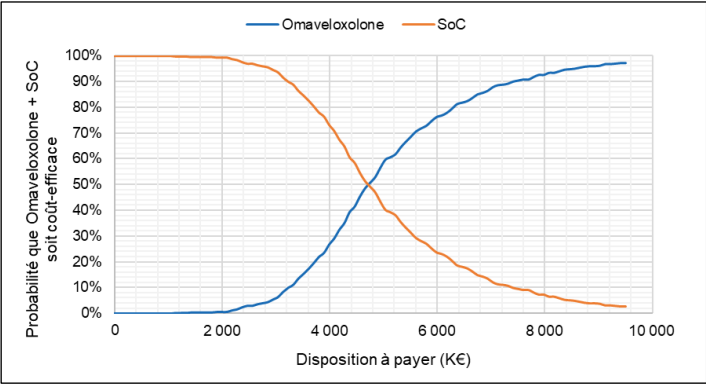
La méthode des analyses de sensibilité est détaillée. Le choix des distributions pour les analyses probabilistes est justifié.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Analyse probabiliste (liste des variables incluses) : – Des paramètres ont été inclus dans l'analyse portant sur les paramètres d'efficacité, d'évolution de l'histoire naturelle de la pathologie, scores d'utilité, les coûts, retenant les distributions suivantes : • distribution normale : paramètres relatifs aux principales caractéristiques patients et de la maladie ; • distribution bêta : taux et probabilités associées aux autres événements ; • distribution gamma : les coûts ; • distribution normale : les utilités. Le détail des ASD et ASP et des analyses de sensibilités en scénarios sont présentées [cf. Complément C].		

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

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

Résultats de l'analyse de référence				Analyse probabiliste			
Résultats				La probabilité de 80% pour omaveloxolone d'être coût-efficace <i>versus</i> le traitement standard est atteinte pour une disposition à payer de 6,4 millions d'€/QALY			
Intervention	Coût total (€)	QALY	RDCR	Intervention	Coût total (€)	QALY	RDCR
SoC	51 856	7,89	Référence	SoC	51 333	7,90	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 972 994	8,51	4 753 788 €/QALY	Omaveloxolone + SoC	2 943 150	8,51	5 179 736 €/QALY
Sur un horizon temporel de 20 ans, la prise en charge des patients adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus atteints d'AF par Omaveloxolone + SoC est associé à gain de 0,61 QALY et à des coûts additionnels de 2 921 137 € par patient, et est ainsi associé à un RDCR de 4 753 788 €/QALY, par rapport à une prise en charge avec le SoC.				Courbe d'acceptabilité de l'analyse de référence			
La frontière d'efficience est composée des meilleurs soins de support et du traitement omaveloxolone + meilleurs soins de support.							

Variation du RDCR en fonction du prix

RDCR	
Prix omaveloxolone	4 278 968 €/QALY

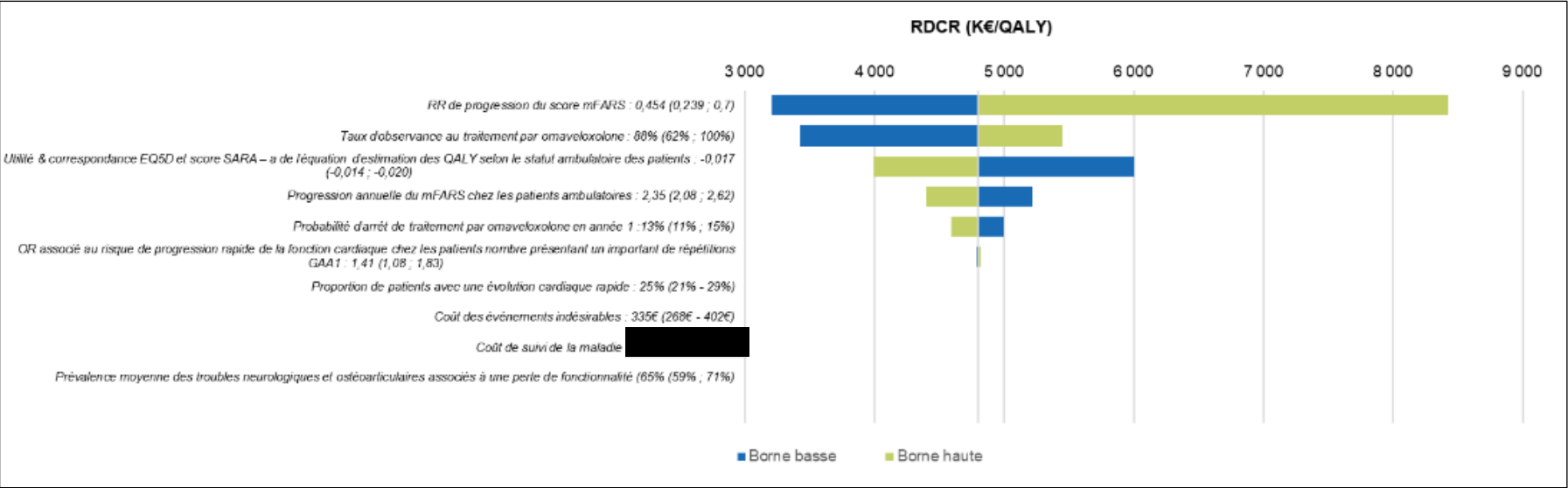
Prix omaveloxolone [REDACTED]	3 804 149 €/QALY	[REDACTED]
Prix omaveloxolone [REDACTED]	3 329 329 €/QALY	[REDACTED]
Prix omaveloxolone [REDACTED]	2 854 509 €/QALY	[REDACTED]
Prix omaveloxolone [REDACTED]	2 379 690 €/QALY	[REDACTED]

Analyse de sensibilité déterministe

Analyses de sensibilité univariées testant l'impact de la variabilité des paramètres

Paramètre	RDCR (€/QALY)		Variations (%)	
	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Analyse de référence	4 753 788			
RR de progression du score mFARS : 0,454 (0,239 ; 0,7)	3 210 926	8 420 563	-32,46%	77,13%
Taux d'observance au traitement par omaveloxolone : 88% (62% ; 100%)	3 425 992	5 448 528	-27,93%	14,61%
Utilité & correspondance EQ5D et score SARA – a de l'équation d'estimation des QALY selon le statut ambulatoire des patients : -0,017 (-0,014 ; -0,020)	5 999 798	3 995 666	26,21%	-15,95%
Progression annuelle du mFARS chez les patients ambulatoires : 2,35 (2,08 ; 2,62)	5 218 495	4 399 822	9,78%	-7,45%
Probabilité d'arrêt de traitement par omaveloxolone en année 1 : 13% (11% ; 15%)	5 000 825	4 592 803	5,20%	-3,39%
OR associé au risque de progression rapide de la fonction cardiaque chez les patients nombre présentant un important de répétitions GAA1 : 1,41 (1,08 ; 1,83)	4 787 494	4 815 850	0,71%	1,31%
Proportion de patients avec une évolution cardiaque rapide : 25% (21% - 29%)	4 791 854	4 802 226	0,80%	1,02%
Coût des événements indésirables : 335€ (268€ - 402€)	4 795 214	4 798 414	0,87%	0,94%
Coût de suivi de la maladie : [REDACTED]	4 797 966	4 795 099	0,93%	0,87%
Prévalence moyenne des troubles neurologiques et ostéoarticulaires associés à une perte de fonctionnalité (65% (59% ; 71%))	4 797 180	4 796 448	0,91%	0,90%

Diagramme de tornade



Analyses de sensibilité en scénario

Intervention	Coût total	QALY	RDCR (% de variation vs. analyse de référence)
Scénario 1.A : Horizon temporel à 15 ans			
SoC	42 729 €	6,62	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 435 151 €	7,02	5 888 860 €/QALY
Différentiel	2 392 422 €	0,41	+23,9%
Scénario 2.A : Modélisation de l'effet traitement comme une réduction absolue du mFARS à 3 ans			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 972 855 €	8,95	2 771 891 €/QALY
Différentiel	2 920 998 €	1,05	-41,7%
Scénario 2.B : Modélisation de l'effet traitement comme une réduction relative de la progression (RR=0,454) du mFARS à 3 ans et arrêt de l'effet traitement au-delà de 3 ans			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	773 388 €	8,12	3 171 701 €/QALY
Différentiel	721 531 €	0,23	-33,3%
Scénario 2.C : Modélisation de l'effet traitement comme une réduction absolue du mFARS à 3 ans et arrêt de l'effet traitement au-delà de 3 ans			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	773 192 €	8,26	1 981 358 €/QALY
Différentiel	721 336 €	0,36	-58,3%
Scénario 3 : Vitesse de progression du mFARS identique quel que soit le statut ambulatoire			
SoC	53 718 €	7,21	Référence
Omaveloxolone + SoC	3 053 959 €	8,23	2 961 676 €/QALY
Différentiel	3 000 242 €	1,01	-37,7%

Scénario 4.B : Population simulée (diagnostic précoce)			
SoC	59 818 €	10,03	Référence
Omaveloxolone + SoC	3 179 246 €	10,94	3 430 868 €/QALY
Différentiel	3 119 429 €	0,91	-27,8%
Scénario 11 : Utilités (mapping SF-36 de MOXle Partie 2)			
SoC	51 856 €	8,75	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 972 994 €	9,11	8 158 581 €/QALY
Différentiel	2 921 137 €	0,36	+71,6%

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer les conséquences financières annuelles liées à l'introduction d'omaveloxolone dans cette indication, sur un horizon temporel de 3 ans.	Conforme.	Aucune
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie Obligatoire.	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : 3 ans. <i>Analyse de sensibilité</i> : aucune.	Une analyse de sensibilité en scénario retenant un horizon temporel de 5 ans aurait pu être fournie.	Aucune
Population d'analyse : correspond à la population de l'indication de l'AMM, à savoir des adultes et adolescents âgés de plus de 16 ans atteints d'ataxie de Friedreich (AF). Cette population correspond également à la population d'analyse simulée dans le modèle d'efficience.	Conforme.	Aucune
Population cible : correspond aux adultes et adolescents de 16 ans et plus atteints de l'ataxie de Friedreich en France. L'estimation de la population cible repose sur : – la prévalence de l'ataxie de Friedreich selon le PNDS en Europe (1/30 000) appliquée au nombre d'habitants en France de plus de 16 ans (55 406 088 individus selon l'INSEE), soit une population cible estimée à 1 850 patients ; – les données de la BNDMR qui identifient qu'aujourd'hui seuls 705 patients de plus de 16 ans ont un statut diagnostic confirmé ou probable d'AF et sont adressés et diagnostiqués dans les deux filières maladies rares : BRAIN-TEAM et FILNEMUS ; – l'hypothèse d'une augmentation de la population cible recensée dans la BNDMR dans le contexte particulier de la mise à disposition de omaveloxolone, premier traitement disponible dans la maladie.	La méthode d'estimation de la population cible est bien décrite. L'industriel justifie le choix de ne pas retenir uniquement les données épidémiologiques pour estimer la population cible au regard du nombre très inférieur de patients identifiés dans les données disponibles de la BNDMR. Cette différence observée est justifiée par l'industriel, en raison de la perte de vue de patients compte-tenu de l'absence de traitement autre que l'omaveloxolone. Toutefois les hypothèses de l'augmentation de la population diagnostiquée et adressée vers les filières de maladies rares de 30% les année 1 et 2 et de 10% l'année 3 ne sont pas discutées. Il aurait été attendu une plus grande variation testée afin d'explorer l'incertitude autour de ces dernières.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel					Analyse critique SEM	Réserve															
Estimation de la population cible - Adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus atteints de l'ataxie de Friedreich <table><tr><th></th><th>T0 (Décembre 2023)</th><th>Année 1 (Décembre 2024)</th><th>Année 2 (Décembre 2025)</th><th>Année 3 (Décembre 2026)</th></tr><tr><td>Population cible</td><td>1 850</td><td>1 850</td><td>1 850</td><td>1 850</td></tr><tr><td>Population cible diagnostiquée et prise en charge dans la BNDMR</td><td>705 (Source : BNDMR)</td><td>938 (Source : hypothèse)</td><td>1 241 (Source : hypothèse)</td><td>1 373 (Source : hypothèse)</td></tr></table> <i>Analyse de sensibilité : variation population cible +/-10% (IB +/-10%).</i>						T0 (Décembre 2023)	Année 1 (Décembre 2024)	Année 2 (Décembre 2025)	Année 3 (Décembre 2026)	Population cible	1 850	1 850	1 850	1 850	Population cible diagnostiquée et prise en charge dans la BNDMR	705 (Source : BNDMR)	938 (Source : hypothèse)	1 241 (Source : hypothèse)	1 373 (Source : hypothèse)		
	T0 (Décembre 2023)	Année 1 (Décembre 2024)	Année 2 (Décembre 2025)	Année 3 (Décembre 2026)																	
Population cible	1 850	1 850	1 850	1 850																	
Population cible diagnostiquée et prise en charge dans la BNDMR	705 (Source : BNDMR)	938 (Source : hypothèse)	1 241 (Source : hypothèse)	1 373 (Source : hypothèse)																	
Scénarios comparés Le comparateur de l'analyse de l'analyse correspond aux meilleurs soins de support (« standard of care (SoC) »). – Un scénario fondé sur la stratégie de prise en charge actuelle qui repose sur les meilleurs soins de support (scénario « sans omaveloxolone ») ; – Un scénario intégrant omaveloxolone (scénario « avec omaveloxolone »).					Le choix des scénarios à comparer reposant sur les comparateurs de l'analyse d'efficience est acceptable.	Aucune															
Modélisation de l'AIB et hypothèses																					
Modèle : approche de cohorte ouverte de patients prévalents. Chaque année, la population prévalente est estimée et intégrée dans l'analyse d'impact budgétaire et prend en compte les arrêts de traitement au cours du temps. Ainsi, 3 cohortes sont suivies : • La cohorte 1 suivie au maximum 3 ans ; • La cohorte 2 suivie au maximum 2 ans ; • La cohorte 3 suivie au maximum 1 an. Ce modèle d'impact budgétaire prend en compte :					La structure du modèle s'apparente davantage à un modèle de cohorte prévalent-incident, dans la mesure où il intègre les patients nouvellement diagnostiqués et adressés vers les filières de maladies rares. Le choix de la structure du modèle est peu décrit mais est tout de même acceptable.	Aucune															

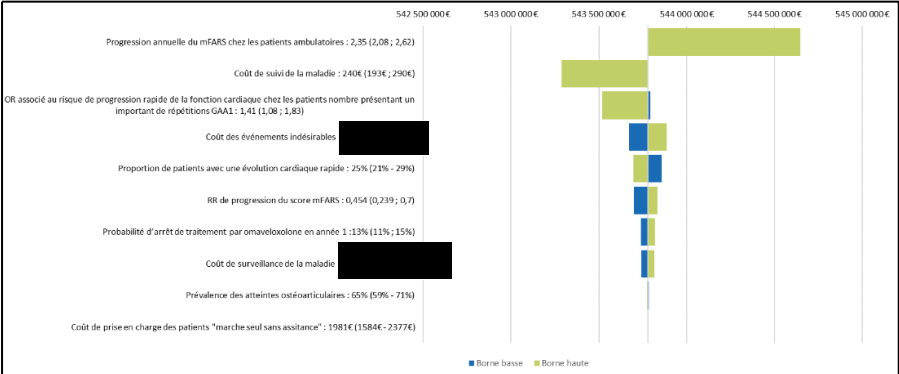
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve												
– la population cible d'adultes ou adolescents âgés de plus de 16 ans et atteints d'AF ; – la part des patients adultes ou adolescents âgés de plus de 16 ans et atteints d'AF diagnostiqués et pris en charge dans la filière de la BNDMR ; – la population rejointe effectivement traitée par omaveloxolone à partir des estimations des parts de marché ; – les données d'efficacité, intégrées de manière continue et annuellement, telles que dans l'analyse de l'efficience, afin de considérer l'évolution continue de la maladie et la survie des patients dans le temps ; – l'ensemble des coûts liés à la prise en charge de l'AF et à son évolution pris en compte et valorisés selon la perspective AMO.														
Parts de marché Il n'existe pas de traitement curatif pour l'AF disposant d'une AMM et d'un remboursement en France. Distribution des parts de marché correspondantes dans le scénario « sans omaveloxolone » <table><tr><th>Parts de marché</th><th>Année 1 (2024)</th><th>Année 2 (2025)</th><th>Année 3 (2026)</th></tr><tr><td>SoC</td><td>100 %</td><td>100 %</td><td>100 %</td></tr><tr><td>Omaveloxolone</td><td>0 %</td><td>0 %</td><td>0 %</td></tr></table> Distribution des parts de marché correspondantes dans le scénario « avec omaveloxolone »	Parts de marché	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)	SoC	100 %	100 %	100 %	Omaveloxolone	0 %	0 %	0 %	L'estimation des parts de marché n'est pas documentée et demeure arbitraire. L'industriel précise qu'en l'absence de traitement curatif, un taux de pénétration rapide et important de l'omaveloxolone sur le marché est attendu. Des analyses de sensibilité sont proposées retenant des variations de - /+10% et -/+15%. Une dynamique de pénétration sur le marché alternative du produit évalué aurait pu être testée, mais il n'est pas attendu qu'elle ait un impact important sur les résultats.	Aucune
Parts de marché	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)											
SoC	100 %	100 %	100 %											
Omaveloxolone	0 %	0 %	0 %											

Évaluation déposée par l'industriel				Analyse critique SEM	Réserve
	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)		
Population cible prévalente diagnostiquée et prise en charge	938 patients	1 241 patients	1 373 patients		
Meilleur soins de support (SoC)					
Parts de marché	■	■	■		
Omaveloxolone + SoC					
Parts de marché	■	■	■		
Analyse de sensibilité : variation parts de marché +/-10% (IB +/-10%), variation parts de marché +/-15% (IB +/-15%).					
Données cliniques mobilisées					
Les données cliniques sont celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité, à savoir : - les paramètres d'évolution du scores mFARS, qui reposent sur des hypothèses cliniques et la calibration d'une équation d'évolution du score mFARS, à partir des données observées de la cohorte FA-COMS ; - l'efficacité des traitement estimée par un risque relatif par rapport à la progression du score mFARS à partir des données de l'appariement de l'étude MOXIe Extension et la cohorte FA-COMS ; - les données de mortalité spécifique liée à l'atteinte cardiaque et les données de mortalité non spécifiques ; - les EIG survenus dans le bras omaveloxolone observés dans l'essai clinique MOXIe Partie 2 ; - Les probabilités d'arrêt de traitement par omaveloxolone à partir des données individuelles de Kaplan-Meier de l'essai clinique MOXIe Extension. Les données cliniques sont cumulées pour chaque année de l'AIB jusqu'à 3 ans. Analyse de sensibilité : Modélisation de l'effet traitement à 3 ans (IB 0%) ; Vitesse de progression du mFARS identique quel que soit le statut ambulatoire (IB 0,3%).				Les données cliniques mobilisées sont bien décrites. Toutefois, la méthode d'intégration des données dans le modèle d'impact budgétaire n'est pas précisée dans le rapport technique. L'estimation des données cliniques, reposant sur le modèle de l'analyse d'efficacité, font l'objet d'une analyse critique soulevant des réserves méthodologiques identiques, en particulier s'agissant de : - la méthode d'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS ; - le manque de justification quant aux choix des fonctions de distributions pour l'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS de chaque patient ; - l'absence d'analyse de sensibilité explorant le choix de retenir uniquement les EI graves comme proxy des EI nécessitant une prise en charge hospitalière ; - l'estimation de l'efficacité relative à partir de l'appariement.	
Coûts retenus dans la modélisation					

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Coûts exprimés en €2023. En cohérence avec l'analyse d'efficience : – Approche catégorielle retenue en analyse de référence : segmentation de la progression de l'AF en « états de santé » permettant d'intégrer des coûts de prise en charge selon le stade d'évolution de la maladie. – Définition des « états de santé » selon avis d'experts, avec une correspondance de l'échelle SARA (utilisée en pratique courante) et le score mFARS (utilisé dans le modèle). Les postes de coûts considérés et la mesure des ressources consommées sont similaires à l'analyse de l'efficience, à savoir : • Coûts liés à la prise en charge de l'AF et à son évolution (coût d'acquisition du traitement, coût de suivi neurologique des patients, coûts de prise en charge des manifestations cliniques associées à l'AF, coûts de prise en charge des événements indésirables et de transport sanitaire). <i>Analyse de sensibilité : Etats de santé (-5 points sur bornes du score SARA) (IB 0%), Etats de santé (+10 points sur bornes du score SARA) (IB +0,1%), Observance au traitement (100%) (IB +13,6%), Observance au traitement (70%) (IB -20,5%), Suppression des coûts des manifestations cliniques (IB 0%).</i>	L'identification et la mesure des ressources consommées reposant sur le modèle de l'analyse d'efficience, font l'objet d'une analyse critique soulevant des réserves méthodologiques identiques, en particulier s'agissant de : – l'approche catégorielle (état de santé selon le score mFARS) retenue pour l'estimation des coûts ; – la méthode d'estimation de la fréquence des ressources consommées liées aux manifestations cliniques reposant essentiellement sur l'avis d'expert.	En cohérence avec l'analyse de l'efficience
Analyses de sensibilité		
Analyses de sensibilité déterministes univariées testant l'impact de la variabilité des paramètres – Des paramètres ont été testés, considérant les bornes des IC95% lorsque disponibles, et à défaut les bornes arbitraires (+/- 20%) portant sur les paramètres d'efficacité, d'évolution de l'histoire naturelle de la pathologie, les coûts. Analyses de sensibilité en scénario sur les choix structurants et de modélisation – 10 analyses de sensibilité en scénarios ont été proposées, à savoir la vitesse de progression mFARS, la population simulée, la définition des « états de santé », l'observance, les coûts, les EI, la population cible et les parts de marché. Le détail de l'ASD et des analyses de sensibilités en scénarios sont présentées [cf. Complément C].	Les analyses de sensibilité déterministes univariées et en scénario sont décrites et acceptables.	

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire					Analyse de l'incertitude		
Population rejointe					Analyse de sensibilité déterministe		
	T0 (Décembre 2023)	Année 1 (Décembre 2024)	Année 2 (Décembre 2025)	Année 3 (Décembre 2026)	Diagramme de tornade		
Population re- jointe	Non applicable						
Impact budgétaire					Analyse de sensibilité sur les variations de prix		
L'impact budgétaire lié à l'introduction d'omaveloxolone dans le traitement des patients adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus atteints d'AF est estimé à 543 780 070 € sur un horizon temporel de 3 ans.							
Le principal poste de coûts de l'impact budgétaire est le coût de traitement par omaveloxolone, représentant un impact budgétaire cumulé à 3 ans de 543 183 886 €, soit [redacted] de l'impact budgétaire total.							
Impact budgétaire	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)	Total sur 3 ans	Scénario	Impact budgétaire	Variation vs. réf
Coût de traitement (omaveloxolone) (€)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Analyse de référence	543 780 070 €	Référence
Coût de la surveillance biologique (€)	31 821	74 139	75 618	181 577	Prix d'omaveloxolone ([redacted])	489 461 681 €	[redacted] %
Effets indésirables (€)	65 175	194 146	283 189	542 511	Prix d'omaveloxolone ([redacted])	435 143 292 €	[redacted] %
Coûts de suivi de l'AF (€)	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	Prix d'omaveloxolone ([redacted])	380 824 904 €	[redacted] %
					Prix d'omaveloxolone ([redacted])	326 506 515 €	[redacted] %
					Prix d'omaveloxolone ([redacted])	272 188 127 €	[redacted] %

Coûts associés aux complications de l'AF (€)				
Total (€)	65 348 957	194 625 966	283 805 147	543 780 070

Analyses de sensibilité en scénario

Scénario	Impact budgétaire	Variation vs. analyse de référence
Analyse de référence	543 780 070 €	Référence
Observance au traitement (100%)	617 667 478 €	+13,6%
Observance au traitement (70%)	432 546 090 €	-20,5%
Parts de marché -15%	462 213 059 €	-15,0%
Parts de marché +15%	624 439 456 €	+14,8%

4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

4.1. Présentation de la méthodologie

4.1.1. Modélisation

4.1.1.1. Population simulée

Tableau 6 : Comparaison des principales caractéristiques démographiques des patients dans les études MOXle Partie 2, Pousset et al. 2015 et Reetz et al. 2021- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Paramètre		MOXle Partie 2		Pousset et al. (2015)	Reetz et al. (2021)
		Placebo	Omaveloxolone		
N		42	40	133	602
Âge à l'inclusion (années)	Moyenne (SD)	23,6 (7,79)	24,2 (6,48)	31 (10)	33,70 (13,86)
	Min, Max	16 - 40	16 - 39	11 - 62	-
Sexe (distribution en %)	Femmes	33,3	60,0	56	54
	Hommes	66,7	40,0	44	46

Tableau 7 : Comparaison des principales caractéristiques de la maladie dans les études MOXle Partie 2, Pousset et al. 2015 et Reetz et al. 2021- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Paramètre		MOXle Partie 2		Pousset et al. (2015)	Reetz et al. (2021)
		Placebo	Omaveloxolone		
Score mFARS	Moyenne (SD)	38,77 (11,03)	40,94 (10,39)	[55]*	[55]*
	Min, Max	19,8 ; 63,0	24,3 ; 59,3	-	-
Score SARA	Moyenne (SD)	-	-	22 (8)	21,96 (9,64)
Âge au début de l'AF (années)	Moyenne (SD)	15,1 (5,34)	15,9 (5,74)	16 (8)	15,52 (10,37)
	Min; Max	5 - 30	7 - 36	3 - 50	-
Années depuis l'apparition de l'AF (Années)	Moyenne (SD)	4,7 (4,70)	4,8 (3,98)	-	-
Longueur de la répétition de GAA1	Moyenne (SD)	693,8 (277,19)	739,2 (214,88)	608 (241)	591 (269)
	Min; Max	170 - 1270	230 - 1160	-	-
Statut ambulatoire, n (%)	Ambulatoire	39 (92,9)	37 (92,5)	-	305 (51)
	Non-ambulatoire	3 (7,1)	3 (7,5)	-	297 (49)

* Calculé selon la corrélation entre les scores mFARS et SARA de Rummey et al. 2022

Tableau 8 : Synthèse des principales caractéristiques des patients simulés dans l'analyse de référence et le Scénario 4.A et Scénario 4.B- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Caractéristiques des patients simulés	Analyse de référence	Scénario 4.A	Scénario 4.B
Sources	EFACTS et Pousset al.	MOXle Partie 2	MOXle Partie 2
Nombre de patients simulés, n	54 000	32 000	7 000
Durée moyenne de la maladie	15 ans	4,7 ans	4,7 ans
Âge moyen au début de la simulation	29,6 ans	20,1 ans	16,5 ans
Score mFARS moyen à l'initiation du traitement	50	36	32
Part des patients ambulatoires	47%	94%	98%

4.1.1.2. Structure du modèle

Figure 2 : Illustration du fonctionnement du modèle pour le module « histoire naturelle » reproduisant l'évolution à vie entière d'une cohorte de patients représentative de la population AF en France et prise en charge par les meilleurs soins de support - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

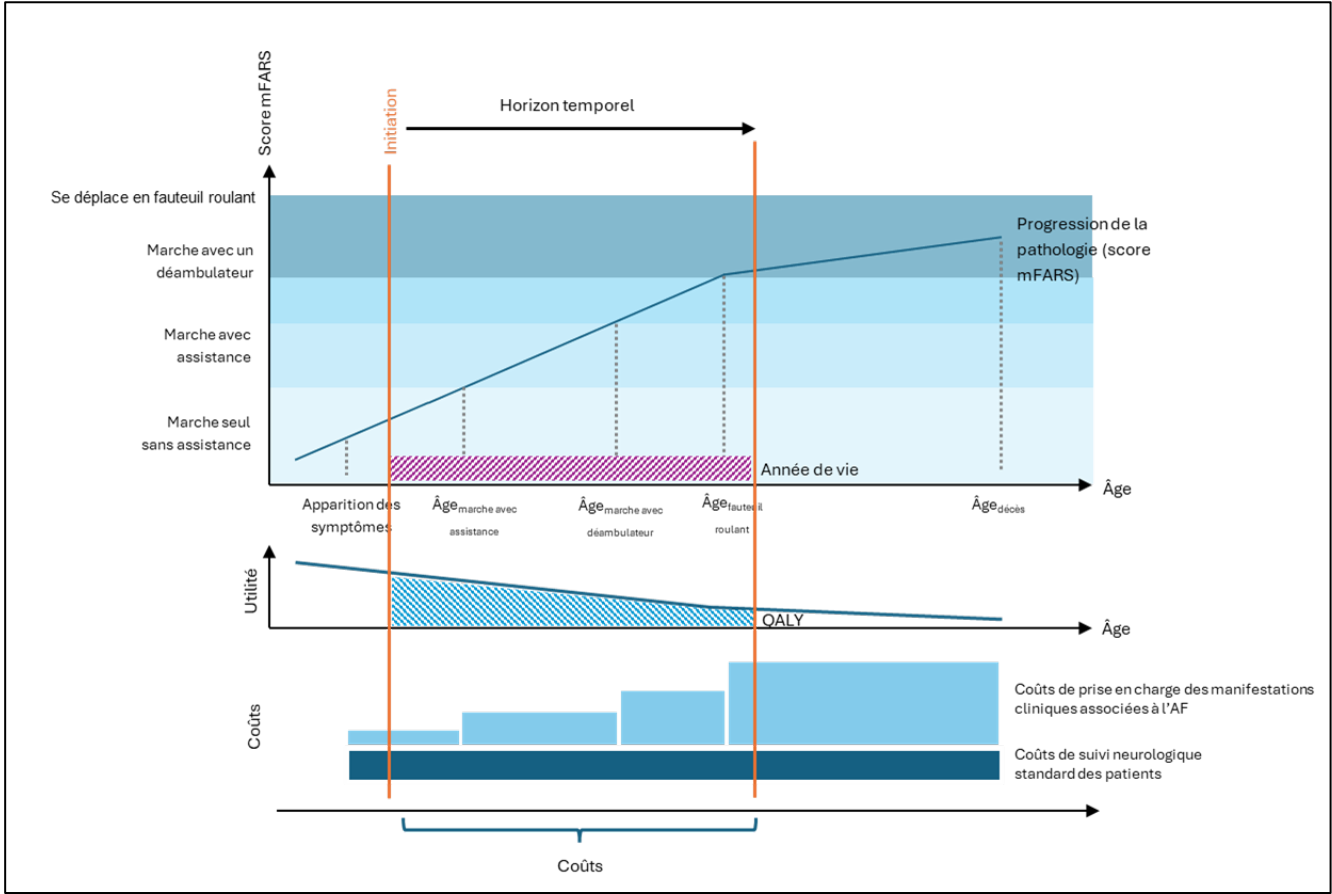
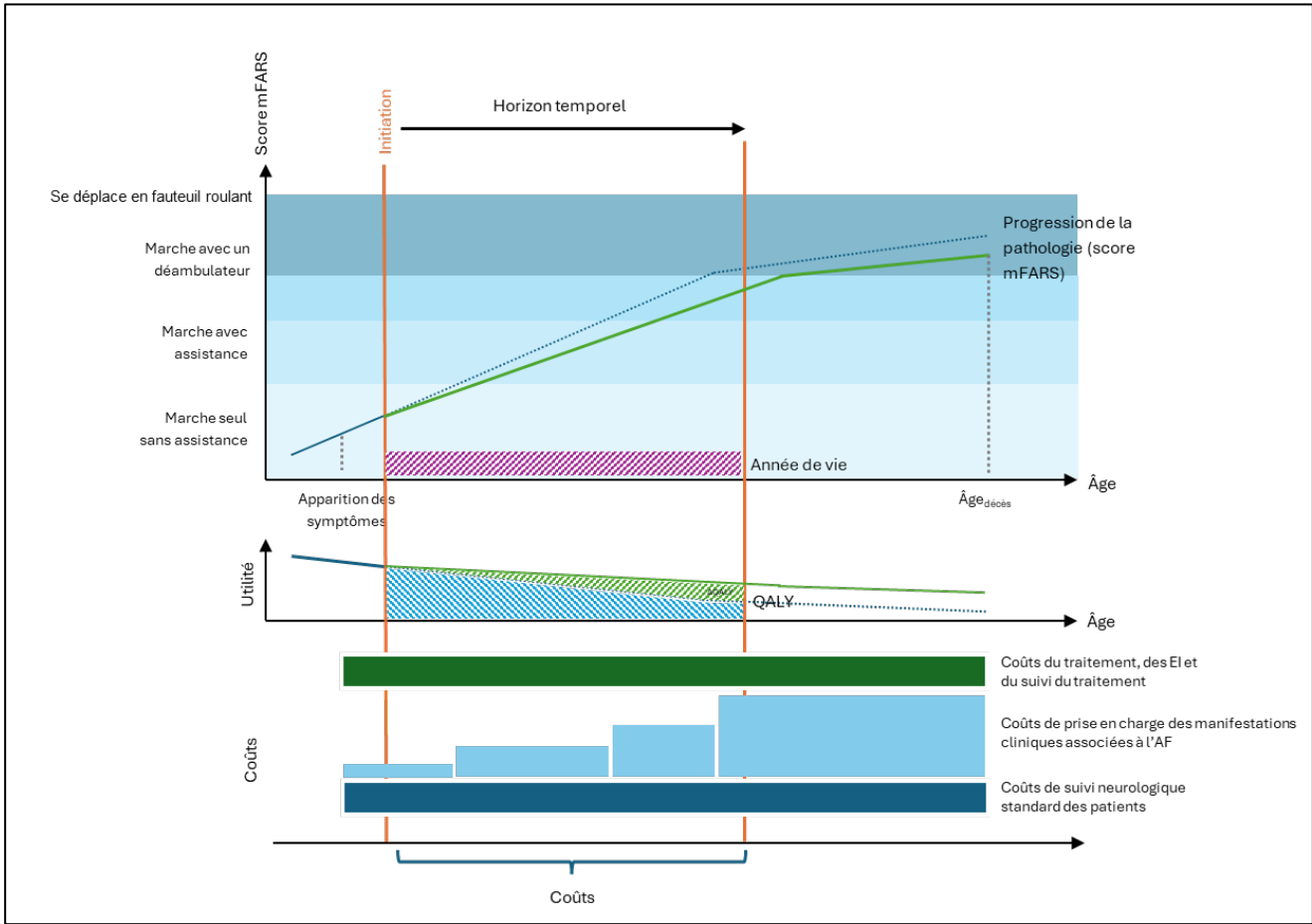


Figure 3 : Illustration du fonctionnement du modèle pour le module « traitement » reproduisant l'évolution, à vie entière, de la population simulée dans le bras « SoC » (courbe pointillée bleu) et dans le bras « SoC + Omaveloxolone » (courbe verte) – analyse de référence - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]



4.1.1.3. Prise en compte de la dimension temporelle

Tableau 9 : Survie des patients en analyse de référence (durée de simulation : 15 ans) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

<i>Patients atteints d'AF avec un âge moyen de 29,7 ans au début de la simulation</i>	<i>% Patients vivants à 10 ans</i>	<i>% Patients vivants à 15 ans</i>	<i>% Patients vivants à 20 ans</i>
Bras SoC + Omaveloxolone	94,3 %	90,0 %	84,3 %
Bras SoC	94,3 %	90,0 %	84,3 %

4.1.1.4. Estimation des paramètres d'efficacité du modèle

Le modèle repose sur l'hypothèse que la sévérité de la pathologie est corrélée à la vitesse de progression du score mFARS (plus sévère, plus rapide) et que la vitesse de progression est corrélée à l'âge à partir duquel les patients ont des premiers symptômes (âge à partir duquel le score mFARS diminue) (plus rapide, plus précoce).

– Méthode d'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS

Sur la base des hypothèses d'extrapolation précédemment décrites chaque patient simulé est initialement associé à :

- Une vitesse de progression du score mFARS ;
- Un score mFARS au diagnostic ;

- Un score mFARS à la perte d’ambulation.

– **Données introduites dans le modèle sur les paramètres d’évolution du score mFARS**

Les paramètres retenus après calibration dans le modèle pour simuler l’histoire naturelle de la maladie à travers l’évolution du score mFARS sont présentés.

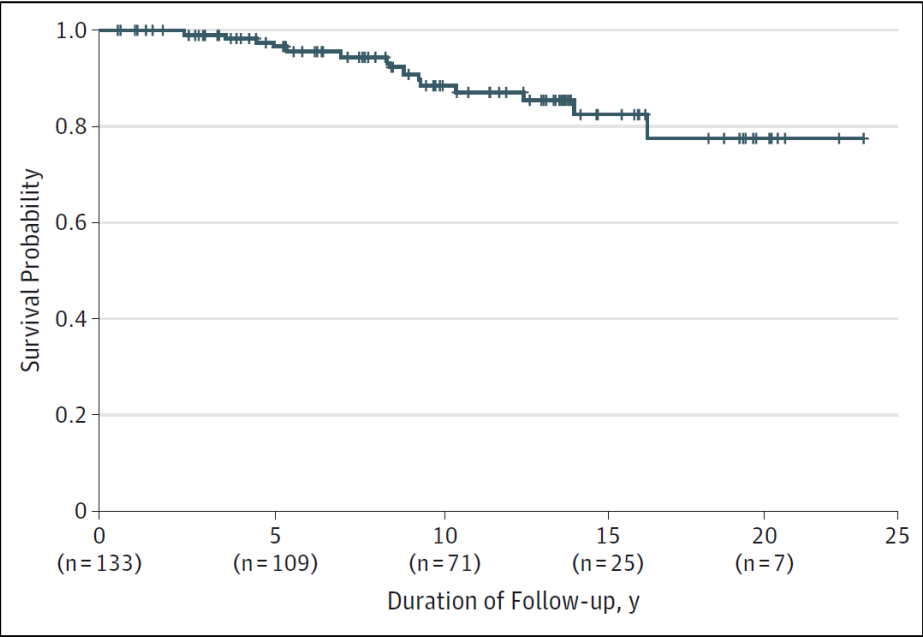
Tableau 10. Paramètres calibrés pour reproduire l'histoire naturelle de l'AF - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Paramètres	Valeurs calibrées
Vitesse de progression du mFARS (ambulatoire)	
Moyenne (en points de points de score mFARS par an)	2,35
Écart-type	0,60
Vitesse de progression du mFARS (non ambulatoire)	
Moyenne (en points de points de score mFARS par an)	0,90
Écart-type	0,30
Score mFARS au diagnostic	
Moyenne	23,00
Écart-type	5,00
Score mFARS à la perte d’ambulation	
Moyenne	51,39
Écart-type	10,00

– **Méthode d’estimation de mortalité**

Les données retenues sont fondées sur l’analyse des données de la publication de Pousset et al. (2015).

Figure 4. Survie globale des patients français atteints d’AF (source : Pousset et al. 2015) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]



– **Données introduites dans le modèle sur les paramètres de mortalité**

Le Tableau 11 suivant présente les paramètres intégrés dans le modèle permettant de modéliser la mortalité des patients français atteints d’AF.

Tableau 11. Paramètres utilisés pour estimer la mortalité des patients français atteints d’AF dans le modèle- [source : rapport technique de l’industriel avril 2024]

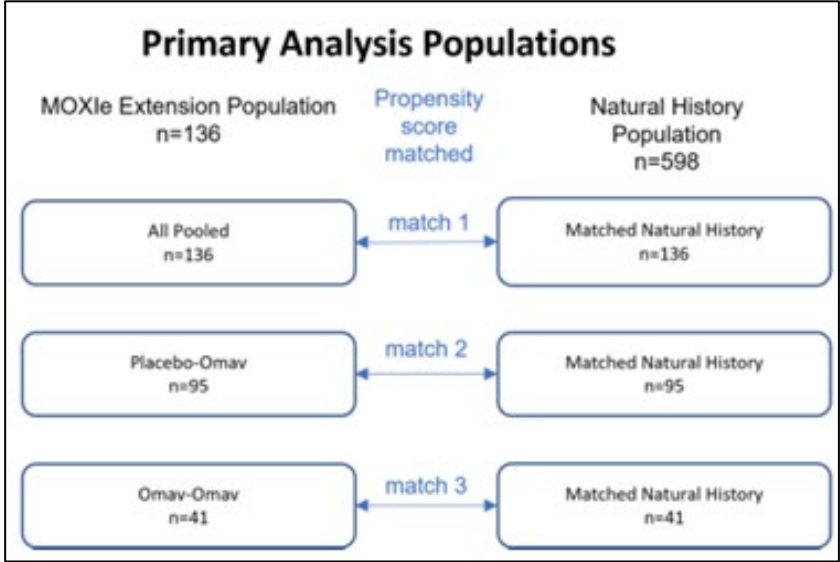
Paramètres	Valeurs calibrées	Source
Nombre de répétition GAA		
Moyenne	600	Rummey et al. 2022
Écart-type	150	Rummey et al. 2022
Proportion de patients avec une progression rapide	25%	Pousset et al. 2015
OR associé à la probabilité de progression rapide	1,41 (1,08 – 1,83)	Pousset et al. 2015
Paramètres de survie pour la population générale		
a	0,12270000	Gompertz, extrapolés à partir des données INSEE
b	0,00000199	
Paramètres de survie pour le décès cardiaque		
a	60,84	Weibull, extrapolés pour obtenir un âge moyen au décès de 39 ans et un IC95% entre 30 et 50 ans
b	0,64	

– **Méthode d’estimation de l’efficacité relative omaveloxolone + meilleurs soins de support versus meilleurs soins de support**

Les données d’efficacité retenues pour extrapoler l’efficacité de omaveloxolone pour le traitement de l’AF dans l’analyse de référence sont basées sur les résultats à 3 ans de l’étude MOXle Extension qui ont été appariées par score de propension avec la cohorte historique FA-COMS.

Trois populations ont été définies dans l'analyse : la population de l'étude MOXle Extension (regroupée selon leur statut naïf de traitement par omaveloxolone : « placebo-omav » et « omav-omav »), la population de l'histoire naturelle FA-COMS (HN) et la population NH de sensibilité (HNS).

Figure 5 : Populations appariées pour la comparaison indirecte - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]



Les résultats à 3 ans de l'étude MOXle Extension et de l'appariement par score de propension avec la cohorte FA-COMS, ont estimé que chez les patients traités par omaveloxolone (« Omaveloxolone + SoC ») le score mFARS progressait chaque année d'un risque relatif de 0,454 de la progression annuelle du score mFARS chez les patients recevant les meilleurs soins de support (« SoC »). L'application d'un RR appliqué à la progression annuelle du score mFARS dans le bras omaveloxolone, a été retenue en analyse de référence.

Ce risque relatif a été estimé à partir des résultats à 3 ans de l'étude MOXle Extension et de l'appariement par score de propension avec la cohorte FA-COMS qui a démontré que le score mFARS avait progressé de + 3,004 points chez les patients traités par omaveloxolone tandis qu'il avait progressé de +6,661 points chez les patients ne recevant pas le traitement.

Tableau 12 : Évolution du score mFARS sur 3 ans de l'étude MOXle Extension et de l'appariement par score de propension avec la cohorte FA-COMS - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

	Valeur initiale mFARS		mFARS - changement par rapport à la valeur initiale					
			Année 1		Année 2		Année 3	
	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne des moindres carrés (ET)	N	Moyenne des moindres carrés (ET)	N	Moyenne des moindres carrés (ET)
Étude d'extension de MOXle	136	42,223 (12,6019)	133	0,015 (0,5556)	102	1,179 (0,5949)	77	3,004 (0,6638)
Cohorte FA-COMS appariée	136	41,030 (16,1017)	108	2,113 (0,5909)	103	4,584 (0,5930)	83	6,611 (0,6459)
Différence			-2,098 (0,8115) ; p=0,0101		-3,405 (0,8401) ; p<0,0001		-3,607 (0,9263) ; p=0,0001	

– **Données introduites dans le modèle sur l'efficacité relative omaveloxolone + meilleurs soins de support versus meilleurs soins de support**

Le Tableau 13 suivant présente ainsi les données intégrées dans le modèle.

Tableau 13. Données d'efficacité intégrées dans le modèle pour l'analyse de référence - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Paramètres	Moyenne (écart-type)	Source
Analyse de référence – Ralentissement de la progression du mFARS par rapport au bras « SoC »		
Chaque année 1	Risque relatif de progression du mFARS = 0,454	Étude d'appariement MOXle – FA-COMS

4.1.1.5. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Événements indésirables

La fréquence des EIG a in fine été estimé à partir des données de l'essai clinique et du nombre de patients présentant un des EIG qui s'est manifesté durant l'étude MOXle Partie 2.

Tableau 14 : Fréquence de survenue des EIG toutes causes confondues dans le bras omaveloxolone- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

EIG, n patients (%)	Bras omaveloxolone (n=51) Total 10:5 (9,8%)	Lié au traitement Sévérité	Action mise en place avec le traitement Issue de l'EI
Anémie	1:1 (1,96%)	Relation improbable Légère	Pas de changement de dose Résolu
Fibrillation auriculaire	1:1 (1,96%)	Relation improbable Modérée	Pas de changement de dose Résolu
Palpitations cardiaques	2:1 (3,92%)	EI 1 : Possiblement lié, modérée EI 2 : Possiblement lié, modérée	EI 1 : Traitement interrompu, résolu EI 2 : Pas de changement de dose, résolu
Tachycardie sinusale	1:1 (1,96%)	Possiblement lié Modérée	Traitement interrompu Résolu
Tachycardie ventriculaire	1:1 (1,96%)	Relation improbable Légère	Arrêt du traitement Résolu
Douleur thoracique non cardiaque	1:1 (1,96%)	Possiblement lié Modérée	Pas de changement de dose Résolu
Laryngite	1:1 (1,96%)	Relation improbable Modérée	Pas de changement de dose Résolu

¹ Supposé constant au cours du temps à partir de l'initiation du traitement

Infection virale des voies respiratoires supérieures	1:1 (1,96%)	Relation improbable Modérée	Pas de changement de dose Résolu
Lésion craniocérébrale	1:1 (1,96%)	Non relié Modérée	Pas de changement de dose Résolu

x:y (p%) avec x qui correspond au nombre d'EI et y au nombre de patients

Arrêts de traitement

Tableau 15 : Synthèse des arrêts de traitement de MOXle Partie 2 et MOXle Extension- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

	MOXle Partie 2 (N = 103)		MOXle Extension (N = 149)		
	Placebo (N = 52)	Omaveloxolone (N = 51)	Placebo-Omav (N = 106)	Omav – Omav (N = 43)	Total (N = 149)
Arrêt prématuré du traitement, n (%) :					
EI	2 (3,8)	7 (13,7)	22 (20,8)	4 (9,3)	26 (17,4)
Retrait du consentement par le patient	0	3 (5,9)	8 (7,5)	2 (4,7)	10 (6,7)
Autre	0	0	1 (0,9)	0	1 (0,7)

Sources : CSR MOXle Partie 2 Tableau 5 ; CSR MOXle Extension Tableau 5

Les probabilités d'arrêt de traitement par omaveloxolone intégrées dans le modèle ont été estimées à partir des données individuelles du bras placebo-omav de l'étude MOXle Extension (courbe de Kaplan-Meier). Des probabilités d'arrêt de traitement sur les trois premières années de respectivement 13% en année 1, 7,6% en année 2 et 4,0% en année 3 ont ainsi été estimées.

Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation

Les principaux choix et hypothèses de modélisation réalisés sont résumés dans le Tableau 16 suivant.

Tableau 16 : Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Libellé	Hypothèse / Choix méthodologique	Justification / Référence
Population simulée	Les caractéristiques de la population simulée ont été déterminées afin de reproduire fidèlement les caractéristiques des patients adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus atteints d'AF en France en termes d'âge moyen au diagnostic de la maladie, d'âge moyen à l'initiation du traitement, de score mFARS à l'initiation du traitement et de distribution du statut ambulatoire des patients. Ces caractéristiques tiennent compte des caractéristiques des patients des études de Pousset et al. 2015 (étude française) et de Reetz et al. 2021 (registre européen EFACTS).	Les caractéristiques de la population correspondent à celles de la population de l'AMM et pour laquelle un remboursement est revendiqué.
Sévérité de la pathologie	Le modèle repose sur l'hypothèse que la sévérité de la pathologie est corrélée à la vitesse de	Hypothèse soutenue par les données de la littérature qui montre que le nombre de répétitions GAA

	progression du score mFARS (plus sévère, plus rapide) et que la vitesse de progression est corrélée à l'âge à partir duquel les patients ont des premiers symptômes (âge à partir duquel le score mFARS diminue) (plus rapide, plus précoce).	est associé à l'âge de début de la maladie, les patients avec un âge de début précoce ayant un nombre de répétitions plus important.
Progression du score mFARS	La vitesse progression du score mFARS est linéaire avec un point d'inflexion lors de la perte d'ambulation. Elle est estimée à +2,35 points / an chez les patients ambulatoires et à +0,9 points / an chez les patients non-ambulatoires.	Cette hypothèse est conforme à ce qui est observé en vie réelle chez les patients atteints d'AF. Cela est notamment illustré par résultats de l'étude de Reetz et al. 2021 (registre EFACTS) et de Rummey et al. 2022 (registre FA-COMS).
Âge de décès	Hypothèse que les patients avec une atteinte cardiaque d'évolution rapide décèdent précocement, autour de 40 ans (25% des patients), et que les autres patients avec une atteinte cardiaque légère ou sans atteinte cardiaque ont une survie identique à celle en population générale française.	Les données de la littérature reprises dans le PNDS estiment qu'entre 46% et 70% des patients ont une atteinte cardiaque au cours de la vie. Toutefois, chez environ un quart des patients, cette atteinte cardiaque évolue rapidement vers une insuffisance cardiaque conduisant au décès (Pousset et al. 2015). Le risque d'évolution rapide dépend en particulier du nombre de répétitions GAA et donc de la sévérité de la pathologie (Pousset et al. 2015).
Effet traitement	Basé sur les résultats à 3 ans de l'étude MOXIe Extension et l'appariement par score de propension avec la cohorte FA-COMS permettant de déterminer un risque relatif de progression annuelle du score mFARS de 0,454 par rapport à la progression naturelle du score mFARS (histoire naturelle) chez les patients traités par omaveloxolone vs. ceux traités par les meilleurs soins support, et appliqué jusqu'à la fin de la simulation ou le décès des patients (horizon temporel).	
Arrêts de traitement	Modélisation des probabilités d'arrêt de traitement sur les 3 premières années, estimées à partir des données individuelles (KM) de l'étude MOXIe Extension.	Variation des probabilités annuelles d'arrêt de traitement dans les analyses de sensibilité déterministes.
Evènements indésirables	Modélisation de la fréquence des EIG survenus chez les patients traités par omaveloxolone au regard des résultats de l'étude MOXIe Partie 2.	Choix conservateur, ne considérant aucun EIG dans le bras « SoC » de l'analyse, et cohérents avec les résultats de l'étude clinique.

4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.2.1. Sources de données

Les résultats de ces revues de la littérature ont permis d'identifier une étude présentant des données à long terme (4 ans) de qualité de vie mesurée par le questionnaire EuroQoL EQ-5D-3L associée à l'évolution de l'ataxie de Friedreich : l'étude de Reetz et al. 2021.

Tableau 17 : Évolution naturelle de la maladie mesurée par l'échelle SARA et de l'impact de celle-ci sur la qualité de vie mesurée par l'EQ-5D-3L (résultats de l'étude de Reetz et al. 2021) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

	À l'inclusion	À 1 an	À 2 ans	À 3 ans	À 4 ans	Taux de progression annuelle
Score SARA						
Ensemble de la population	21,96	22,55	23,16	24,08	25,12	0,82
Début typique de la maladie	23,39	24,15	24,57	25,54	26,87	0,83
Début tardif de la maladie	14,76	14,91	16,22	16,60	17,14	0,74
Ambulatoire	14,14	14,86	16,25	17,40	18,57	1,22
Non ambulatoire	29,92	30,50	30,83	30,86	32,08	0,50
Score EQ-5D-3L						
Ensemble de la population	0,59	0,58	0,56	0,52	0,53	- 0,02
Début typique de la maladie	0,57	0,55	0,53	0,49	0,51	- 0,02
Début tardif de la maladie	0,67	0,68	0,66	0,65	0,62	- 0,01
Ambulatoire	0,70	0,69	0,67	0,67	0,64	- 0,01
Non ambulatoire	0,47	0,46	0,43	0,37	0,40	- 0,03

Tableau 18 : Désutilités associées aux EIG- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

EIG	Désutilité	Durée (jours)	Sources
Anémie	0,1190	28	Swinburn (2010)
Fibrillation auriculaire	0,1034	7,11	Sullivan (2011)
Palpitations cardiaques	0,1034	7,11	Sullivan (2011)
Tachycardie sinusale	0,1034	7,11	Sullivan (2011)
Tachycardie ventriculaire	0,1034	7,11	Sullivan (2011)
Douleur thoracique non cardiaque	0,0690	91,3	Doyle (2008)
Laryngite	0,0900	24	Nafees (2008)
Infection virale des voies respiratoires supérieures	0,2000	60	Beuterien (2010)
Lésion craniocérébrale	0,1530	10,5	Swinburn (2010)

4.1.2.2. Méthode d'estimation

Il a été déterminé l'équation permettant d'exprimer la qualité de vie (EQ-5D-3L) à chaque moment selon le score SARA chez l'ensemble des patients, ainsi que selon l'âge de début de la maladie et le statut ambulatoire des patients :

- Ensemble des patients : $EQ-5D = -0,222 * SARA + 1,076$
- Selon le statut ambulatoire des patients : $EQ-5D = -0,017 * SARA + 0,9492$
- Selon l'âge du début de la maladie : $EQ-5D = -0,0143 * SARA + 0,8857$

Tableau 19 : Relation SARA – EQ-5D en fonction des groupes de patients décrit dans l'étude de Reetz et al. 2021- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

		SARA	EQ5D
Ensemble	Baseline	21,96	0,59
	1-year	22,55	0,58
	2-year	23,16	0,56
	3-year	24,08	0,52
	4-year	25,12	0,53
Typique	Baseline	23,39	0,57
	1-year	24,15	0,55
	2-year	24,57	0,53
	3-year	25,54	0,49
	4-year	26,87	0,51
Tardif	Baseline	14,76	0,67
	1-year	14,91	0,68
	2-year	16,22	0,66
	3-year	16,60	0,65
	4-year	17,14	0,62
Ambulatoire	Baseline	14,14	0,70
	1-year	14,86	0,69
	2-year	16,25	0,67
	3-year	17,40	0,67
	4-year	18,57	0,64
Non-ambulatoire	Baseline	29,92	0,47
	1-year	30,50	0,46
	2-year	30,83	0,43
	3-year	30,86	0,37
	4-year	32,08	0,40

Figure 6 : Relation SARA – EQ-5D en fonction des groupes de patients décrit dans l'étude de Reetz et al. 2021- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

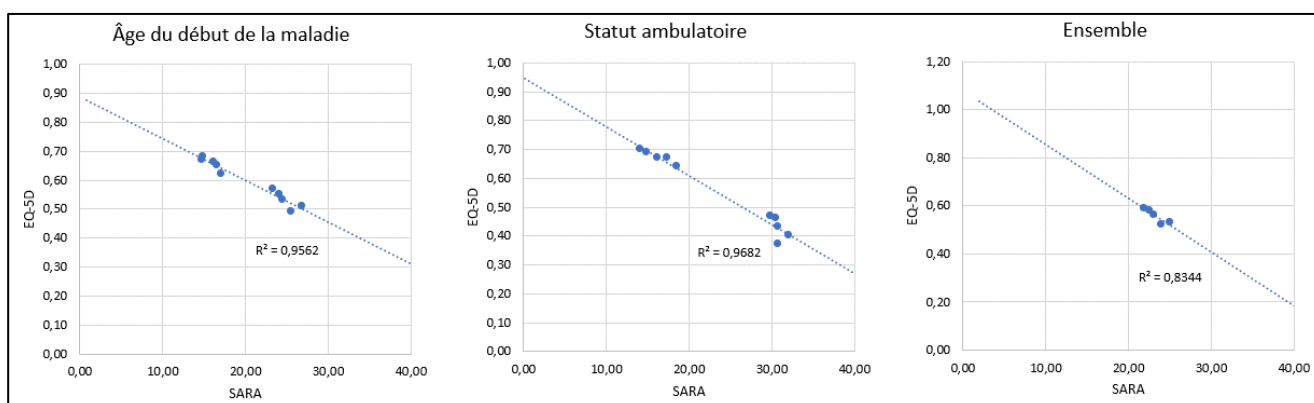


Tableau 20 : Relation linéaire entre le score SARA et le score EQ-5D parmi les patients inclus dans l'étude de Reetz et al. 2021

EQ-5D = a * SARA + b	a	b
Âge du début de la maladie	-0,01434	0,885659

Statut ambulatoire	-0,01696	0,949228
Ensemble	-0,02225	1,076025

En pratique dans le modèle les années de vie ajustée à la qualité de vie (QALY) est ainsi calculée et estimée à partir de l'équation (régression linéaire) EQ-5D = - 0,017 * SARA + 0,9492 et intégrée dans le modèle à l'aide de l'intégrale suivante :

$$QALY = \int_{t=inclusion}^{max} a \text{ SARA}(t) + b$$

Avec SARA(t) la valeur du score SARA au temps t et max à la fin du suivi (horizon temporel censuré au décès).

Cette équation (régression linéaire) et intégrale peut être également estimée selon le score mFARS(t) à partir des travaux de Rummey et al. 2022 :

$$QALY = \int_{t=inclusion}^{max} a \text{ mFARS}(t) + b$$

Les désutilités et durées associées aux EIG modélisés dans le bras omaveloxolone, estimées à partir des données de la littérature, ont été présentées dans le tableau suivant.

Tableau 21 : Calcul des désutilités associées aux EIG - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

EIG	Fréquence de survenue	Désutilité	Durée (jours)	Calcul de la désutilité annuelle (QALY loss)
Anémie	1,96%	0,1190	28	1,96% * 0,1190 * 28 / 365,25
Fibrillation auriculaire	1,96%	0,1034	7,11	1,96% * 0,1034 * 7,11 / 365,25
Palpitations cardiaques	3,92%	0,1034	7,11	3,92% * 0,1034 * 7,11 / 365,25
Tachycardie sinusale	1,96%	0,1034	7,11	1,96% * 0,1034 * 7,11 / 365,25
Tachycardie ventriculaire	1,96%	0,1034	7,11	1,96% * 0,1034 * 7,11 / 365,25
Douleur thoracique non cardiaque	1,96%	0,0690	91,3	1,96% * 0,0690 * 91,3 / 365,25
Laryngite	1,96%	0,0900	24	1,96% * 0,0900 * 24 / 365,25
Infection virale des voies respiratoires supérieures	1,96%	0,2000	60	1,96% * 0,2000 * 60 / 365,25
Lésion craniocérébrale	1,96%	0,1530	10,5	1,96% * 0,1530 * 10,5 / 365,25
Total (somme des désutilités)				0,002

Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie

Les principaux choix et hypothèses de mesure et de valorisation des utilités sont résumés dans le Tableau 22.

Tableau 22 : Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des utilités - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Libellé	Hypothèse / Choix méthodologique	Justification
---------	----------------------------------	---------------

Utilité des patients	Modélisation de l'utilité des patients atteints d'AF de façon continue selon leur score SARA et, de leur score mFARS correspondant (à partir de la corrélation entre les échelles mFARS et SARA publiée par Rummey et al. 2022), à partir des résultats de qualité de vie mesurée par le questionnaire EQ-5D-3L à 4 ans publiés par Reetz et al. 2021 (EFACTS)	Résultats de MOXIe sur la qualité de vie mesurée par le questionnaire SF-36 à 48 semaines et absence de mapping en EQ-5D. Données du registre européen EFACTS à 4 ans (Reetz et al. 2021) considérées par les experts comme les meilleures données existantes afin d'estimer l'impact de l'AF sur la qualité de vie des patients.
Désutilités associées aux manifestations cliniques de l'AF	Non prise en compte de désutilités spécifiquement associées aux manifestations cliniques de l'AF.	Risque de double comptage avec l'approche de modélisation continue de l'utilité à partir des résultats de Reetz et al. 2021 et de l'histoire naturelle de la maladie où les manifestations cliniques sont étroitement corrélées à l'évolution de l'AF et ne correspondent pas à des événements intercurrents.
Désutilités associées aux événements indésirables	Désutilités associées aux événements indésirables graves modélisés dans le bras omaveloxolone.	Données de la littérature en l'absence de mesure de l'impact sur la qualité de vie des événements indésirables dans l'essai clinique.

4.1.3. Mesure et valorisation des coûts

Afin d'identifier les ressources consommées par les patients et d'attribuer les coûts associés, la progression de la maladie a été segmentée en « états de santé ».

Tableau 23 : États de santé du modèle de micro-simulation et correspondance aux scores SARA et mFARS - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

États de santé		Score SARA associé (min : 0 - max : 40) Source : avis d'experts	Score mFARS correspondant (min : 0 - max : 99) Source : Rummey et al. 2022
Marche seul sans assistance	« La personne est capable de marcher seule sans avoir besoin d'assistance humaine ou matérielle »	0 – 10	0 – 33
Marche avec assistance	« La personne marche, mais peut avoir besoin d'une assistance humaine occasionnelle »	10 – 15	33 – 42
Marche avec un déambulateur	« La personne utilise un déambulateur pour se déplacer »	15 – 20	42 – 52
Se déplace en fauteuil roulant	« La personne dépend d'un fauteuil roulant pour ses déplacements »	20 – 40	52 – 99

Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts

La synthèse des coûts par cycle considérés en analyse de référence est résumée dans le tableau suivant.

Tableau 24 : Résumé des ressources consommées et coûts unitaires ou par cycle en analyse de référence- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Ressource	Volume / Fré- quence	Coût unitaire ou par cycle	Sources	
Coût d'acquisition			Données de l'in- dustriel	
Omaveloxolone	150 mg (3 gélules de 50 mg) tous les jours	par mois par an Pondérés par le taux d'obser- vance au traitement (88%) jusqu'à la fin de la simulation et par les taux d'arrêts de traitement sur les 3 premières années de la simula- tion		RCP
Surveillance biologique associée au traitement par omaveloxolone	4 fois / an	31,59 € : coût unitaire 126,36 € par an		Recommandations de prise en charge
Coûts de suivi neurologique standard des patients			Avis d'experts	
Consultation neurologue	2 fois par an	56,62 € : coût unitaire 113,24 € par an	Tarifs et données de l'Assurance Maladie, CCAM, LLPR, NABM, Car- tographie de l'As- surance Maladie, ENCC	
IRM		69,00 € : coût unitaire 138,00 € par an		
Transport sanitaire pour les patients dans les états de santé « marche avec un déambulateur » et « se déplace en fauteuil roulant »		144,86 € : coût unitaire 289,72 € par an		
Coûts de prise en charge des manifestations cliniques associées à l'AF			Données de l'INSEE	
Séance de kinésithérapeute	1 fois par mois	38,52 € : coût unitaire 462,24 € par an		
Corset de sustentation	Appliqué une fois	755,65 €		
Semelles orthopédiques	Appliqué une fois	71,65 €		
Déambulateur	Appliqué une fois	89,00 €		
Fauteuil roulant	Appliqué une fois	15 000,00 €		
Insuffisance cardiaque	1 fois par an	2 475,37 € par an		
Insuffisance respiratoire	1 fois par an	1 023,61 € par an		
Troubles du sommeil	1 fois par an	836,41 € par an		
Diabète	1 fois par an	2 286,19 € par an		
Atteinte psychologique (dépression)	1 fois par an	1 049,50 € par an		
Consultation ophtalmologue	2 fois par an	44,05 € : coût unitaire 88,10 € par an		
Consultation ORL	2 fois par an	46,63 € : coût unitaire 93,26 € par an		
Tests d'audition		39,27 € : coût unitaire		

		78,54 € par an
Prothèse auditive	Appliqué une fois	950,00 € : coût unitaire 1 900,00 € : coût des 2 prothèses
Coûts de prise en charge des EIG	Appliqué une fois	335 €

4.1.4. Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation des coûts

Les principaux choix et hypothèses de mesure et de valorisation des coûts sont résumés dans le Tableau 25 ci-dessous.

Tableau 25 : Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des coûts- [source : rapport technique de l’industriel avril 2024]

Libellé	Hypothèse / Choix méthodologique	Justification / Référence
Prix de omaveloxolone	Prix revendiqué.	N/A
Nature des coûts	Les paramètres relatifs à l'estimation des fréquences de consommation de ressources et des coûts sont estimés à partir des recommandations de prise en charge et l'avis d'experts.	Recommandations de prise en charge en France et avis d'experts en l'absence d'autres données publiées dans la littérature.

4.1.5. Validation

Validation interne

Figure 7 : Distributions du nombre moyen de triplets GAA1 en fonction de l'âge d'apparition de la maladie estimée par le modèle par rapport aux données observées dans la cohorte FA-COMS (Rummey et al. 2022) [source : rapport technique de l’industriel avril 2024]

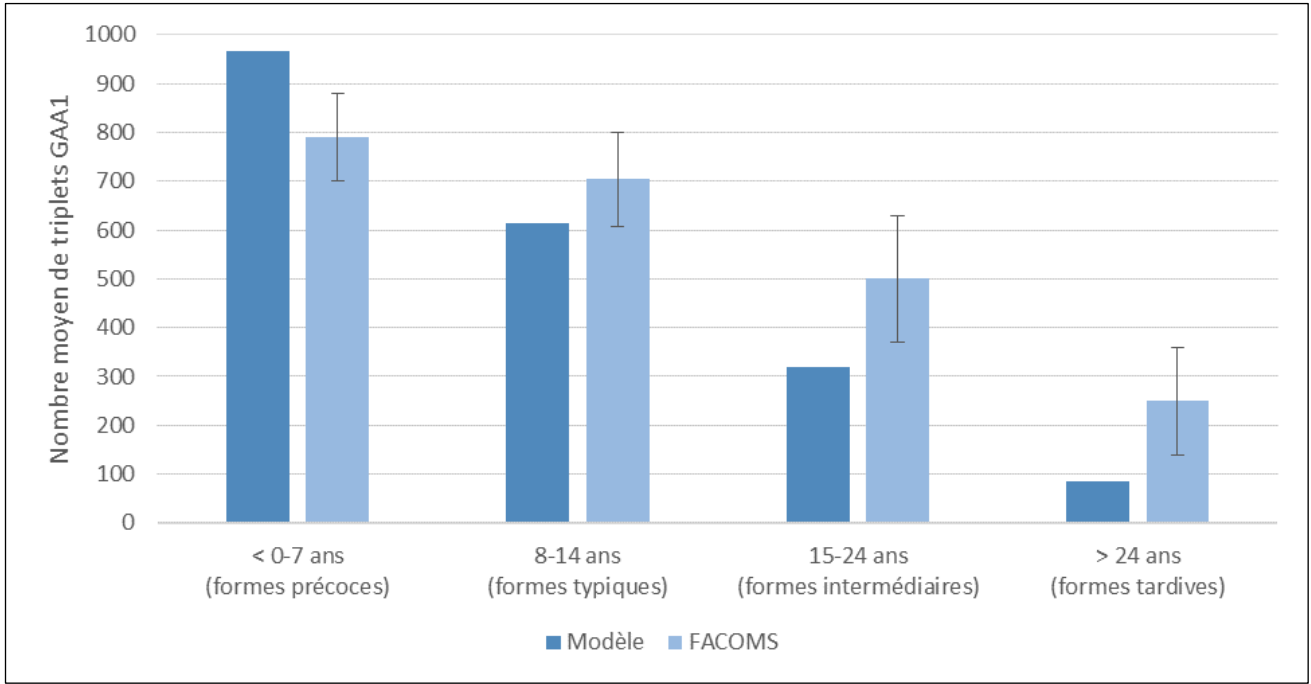


Figure 8 : Distributions du nombre moyen de triplets GAA1 en fonction de la forme cardiaque estimée par le modèle par rapport aux données observées dans les données de Pousset et al. (2015) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

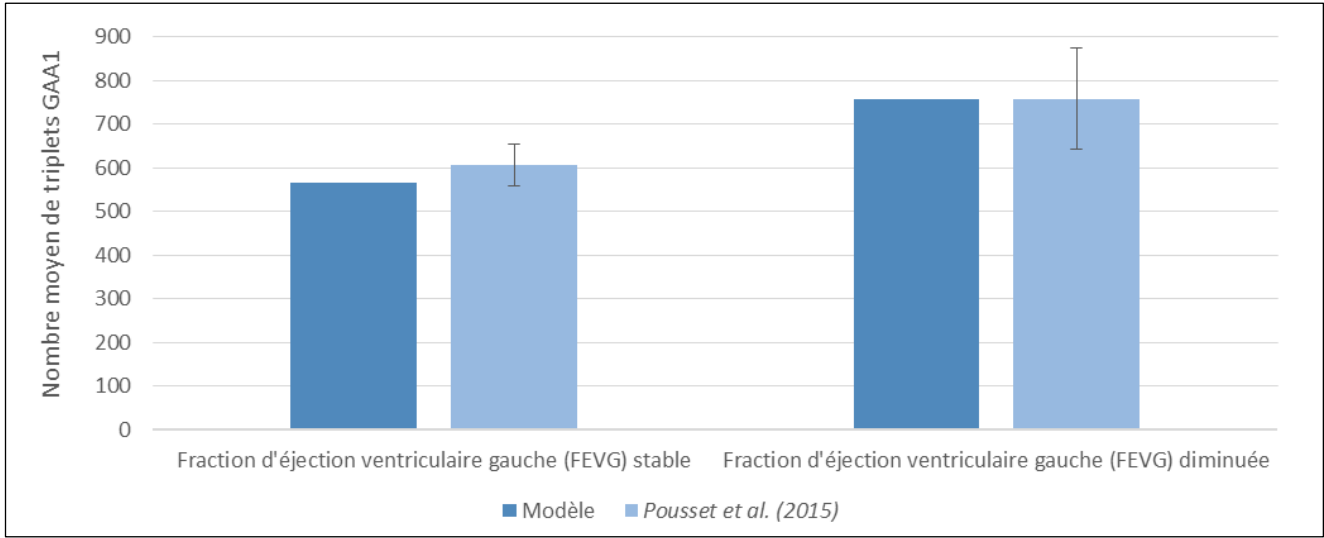
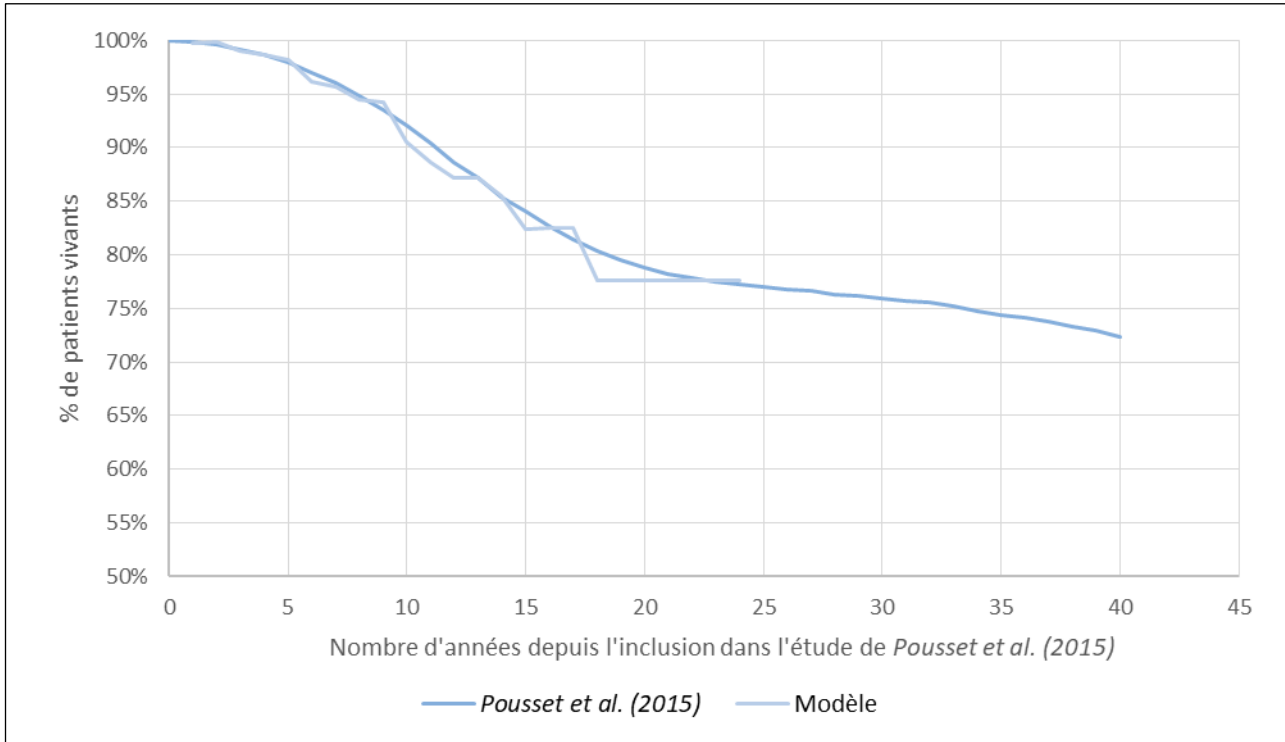


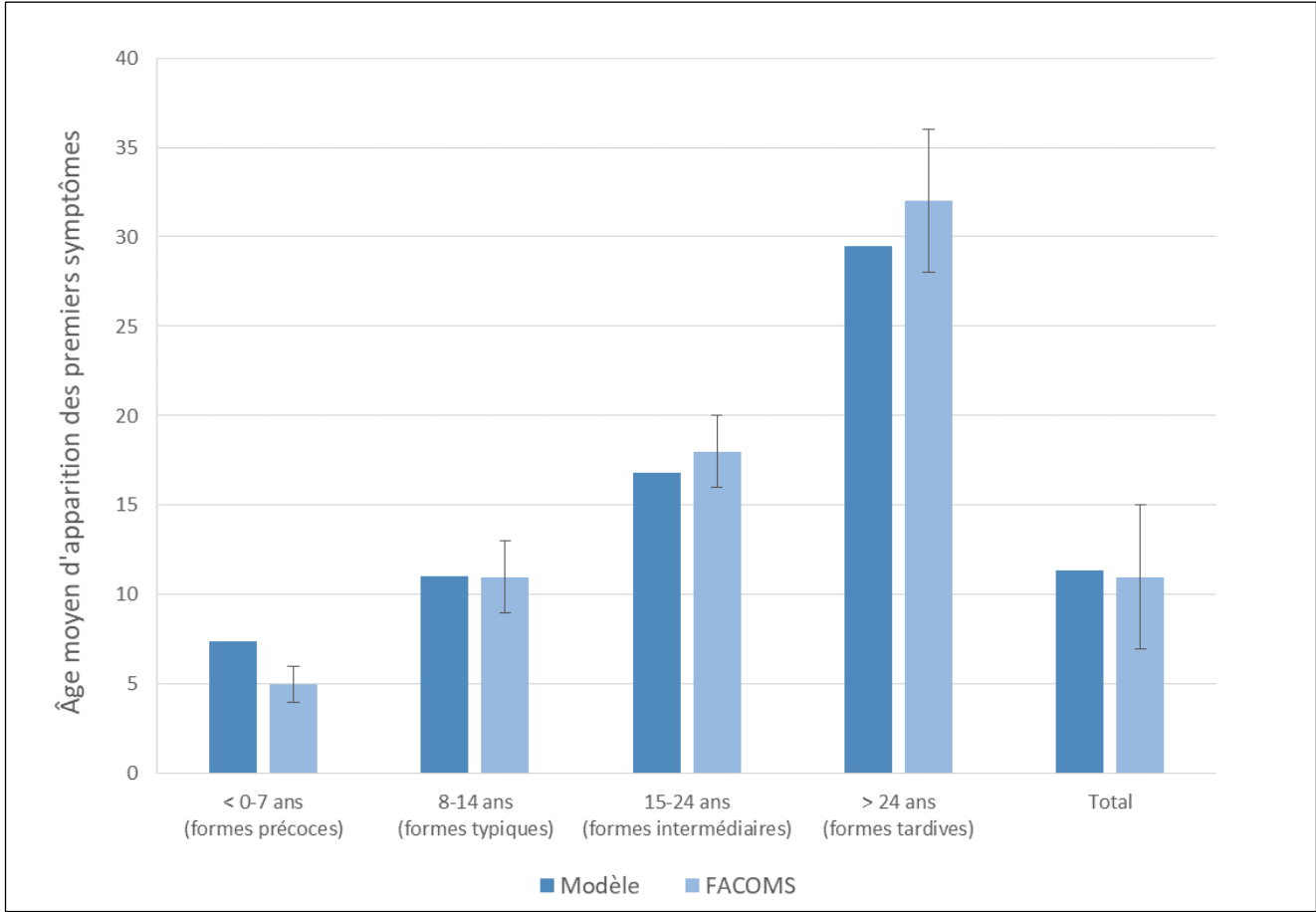
Figure 9 : Comparaison de la survie estimée par rapport à la survie observée depuis l'inclusion dans l'étude de Pousset et al. 2015 - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]



Validation externe

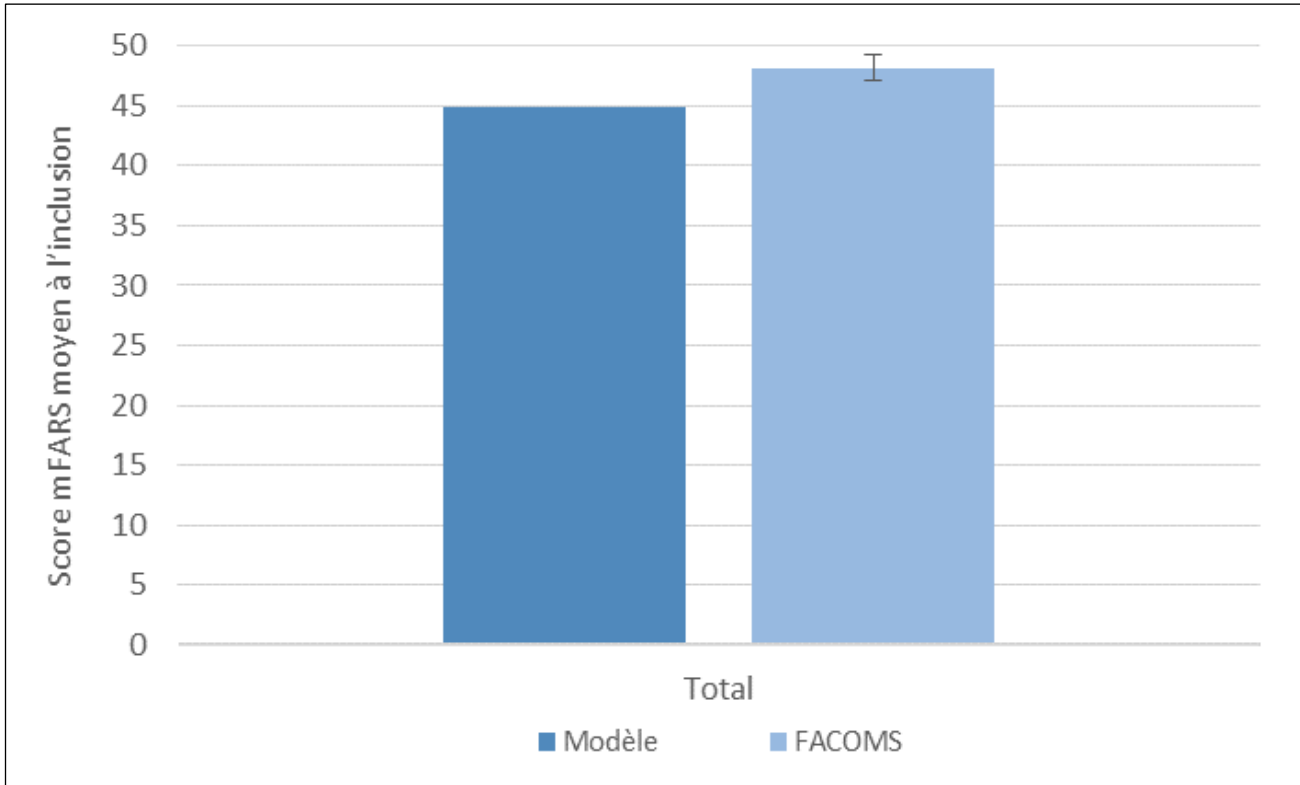
Les résultats du modèle ont été comparés aux données issues de la cohorte FA-COMS (Rummey et al. 2022). Cette comparaison est fondée sur une cohorte simulée dont la durée moyenne de la pathologie était similaire à celle observée dans FA-COMS.

Figure 10 : Comparaison des âges moyens d'apparition des premiers symptômes en fonction du type d'AF (modèle vs. FA-COMS) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]



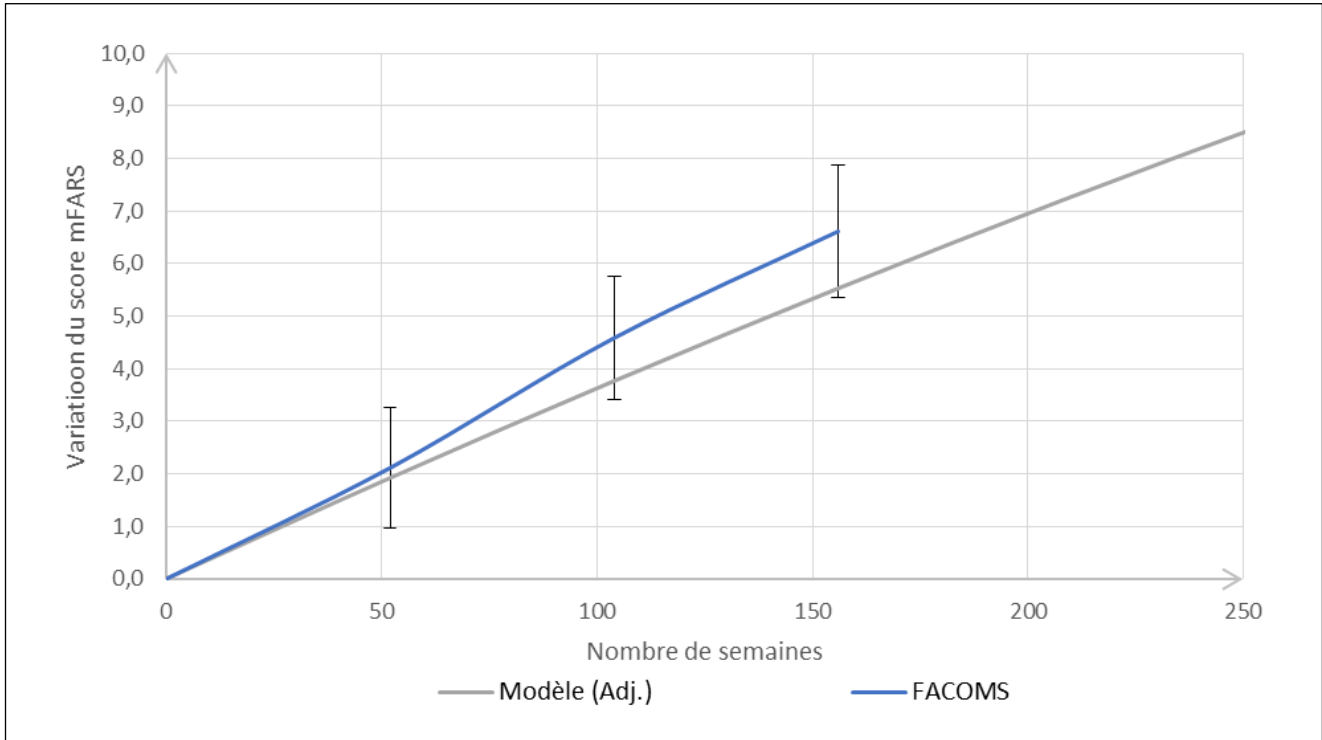
La figure suivante présente le score mFARS moyen à l'inclusion dans la cohorte FA-COMS (Rummey et al.).

Figure 11. Comparaison du score mFARS moyen à l'inclusion (modèle vs FA-COMS) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]



Enfin, l'évolution moyenne du score mFARS au cours du temps a été comparée aux données FA-COMS pour les patients appariés aux patients MOXle (Rummey, 2022).

Figure 12 : Comparaison de l'évolution du score mFARS au cours du temps pour les patients de la cohorte FA-COMS (patients appariés aux patients MOXle) et pour les patients inclus dans la population d'étude du modèle (modèle ajusté sur la durée moyenne de la pathologie) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]



4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

4.2.1.1. Résultats de l'étude de coût

Tableau 26 : Résultats de coûts désagrégés par patient, actualisés (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Postes de coûts	SoC	Omaveloxolone + SoC	Différentiel
Traitement	0 €		
Coût de la surveillance biologique	0 €	450 €	450 €
Coûts de suivi de l'AF			
Coûts associés aux complications de l'AF			
Effets indésirables	0 €	4 870 €	4 870 €
Total	51 856 €	2 972 994 €	2 921 137 €

4.2.1.2. Résultats de l'étude des résultats de santé

Tableau 27 : Résultats de santé désagrégés par patient, actualisés (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

	SoC	Omaveloxolone + SoC	Différentiel
QALY	7,89	8,51	+0,61 (+7,8%)
Survie à 20 ans	84,3%	84,3%	N/A
Score mFARS moyen			
À 5 ans	56,3	52,8	-3,5 (-6,2%)
À 10 ans	61,8	55,8	-6,0 (-9,7%)
À 15 ans	66,3	58,4	-7,9 (-11,9%)
À 20 ans	70,4	61,0	-9,4 (-13,4%)

4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence

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

Les résultats des analyses en scénario explorant l'impact des choix structurants et hypothèses de modélisation sont présentés.

Tableau 28 : Résultats différentiels pour les analyses en scénario - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Intervention	Coût total	QALY	RDCR (% de variation vs. analyse de référence)
Analyse de référence			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 972 994 €	8,51	4 753 788 €/QALY
Différentiel	2 921 137 €	0,61	
Scénario 1.A : Horizon temporel à 15 ans			
SoC	42 729 €	6,62	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 435 151 €	7,02	5 888 860 €/QALY
Différentiel	2 392 422 €	0,41	+23,9%
Scénario 1.B : Horizon temporel à 25 ans			
SoC	59 220 €	8,85	Référence
Omaveloxolone + SoC	3 408 952 €	9,67	4 094 306 €/QALY
Différentiel	3 349 732 €	0,82	-13,9%
Scénario 1.C : Horizon temporel à 30 ans			
SoC	65 184 €	9,57	Référence
Omaveloxolone + SoC	3 762 619 €	10,58	3 657 216 €/QALY
Différentiel	3 697 435 €	1,01	-23,1%
Scénario 2.A : Modélisation de l'effet traitement comme une réduction absolue du mFARS à 3 ans			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 972 855 €	8,95	2 771 891 €/QALY
Différentiel	2 920 998 €	1,05	-41,7%
Scénario 2.B : Modélisation de l'effet traitement comme une réduction relative de la progression (RR=0,454) du mFARS à 3 ans et arrêt de l'effet traitement au-delà de 3 ans			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	773 388 €	8,12	3 171 701 €
Différentiel	721 531 €	0,23	-33,3%
Scénario 2.C : Modélisation de l'effet traitement comme une réduction absolue du mFARS à 3 ans et arrêt de l'effet traitement au-delà de 3 ans			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	773 192 €	8,26	1 981 358 €
Différentiel	721 336 €	0,36	-58,3%
Scénario 3 : Vitesse de progression du mFARS identique quel que soit le statut ambulatoire			
SoC	53 718 €	7,21	Référence
Omaveloxolone + SoC	3 053 959 €	8,23	2 961 676 €/QALY
Différentiel	3 000 242 €	1,01	-37,7%

Intervention	Coût total	QALY	RDCR (% de variation vs. analyse de référence)
Scénario 4.A : Population simulée (MOXle Partie 2)			
SoC	58 248 €	9,62	Référence
Omaveloxolone + SoC	3 145 994 €	10,40	3 976 507 €/QALY
Différentiel	3 087 746 €	0,78	-16,4%
Scénario 4.B : Population simulée (diagnostic précoce)			
SoC	59 818 €	10,03	Référence
Omaveloxolone + SoC	3 179 246 €	10,94	3 430 868 €/QALY
Différentiel	3 119 429 €	0,91	-27,8%
Scénario 5.A : Etats de santé (-5 points sur bornes du score SARA)			
SoC	50 677 €	8,40	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 967 542 €	8,97	5 186 617 €/QALY
Différentiel	2 916 865 €	0,56	+9,1%
Scénario 5.B : Etats de santé (+10 points sur bornes du score SARA)			
SoC	50 721 €	7,22	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 992 533 €	8,01	3 717 681 €/QALY
Différentiel	2 941 813 €	0,79	-21,8%
Scénario 6.A : Observance au traitement (100%)			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	3 369 878 €	8,51	5 399 668 €/QALY
Différentiel	3 318 022 €	0,61	+13,6%
Scénario 6.B : Observance au traitement (70%)			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 375 503 €	8,51	3 781 445 €/QALY
Différentiel	2 323 646 €	0,61	-20,5%
Scénario 7 : Suppression des coûts des manifestations cliniques			
SoC	11 539 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 933 276 €	8,51	4 754 764 €/QALY
Différentiel	2 921 737 €	0,61	+0,02%
Scénario 8.A : Prix omaveloxolone -10%			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 681 224 €	8,51	4 278 968 €/QALY
Différentiel	2 629 367 €	0,61	-10,0%
Scénario 8.B : Prix omaveloxolone ■ %			
SoC	51 856 €	7,89	Référence

Intervention	Coût total	QALY	RDCR (% de variation vs. analyse de référence)
Omaveloxolone + SoC	2 389 453 €	8,51	3 804 149 €/QALY
Différentiel	2 337 597 €	0,61	██████ %
Scénario 8.C : Prix omaveloxolone █████ %			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 097 683 €	8,51	3 329 329 €/QALY
Différentiel	2 045 827 €	0,61	██████ %
Scénario 8.D : Prix omaveloxolone ████ %			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	1 805 913 €	8,51	2 854 509 €/QALY
Différentiel	1 754 057 €	0,61	██████ %
Scénario 8.E : Prix omaveloxolone █████ %			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	1 514 143 €	8,51	2 379 690 €/QALY
Différentiel	1 462 287 €	0,61	██████
Scénario 9 : Suppression des événements indésirables (coûts et désutilités)			
SoC	51 856 €	7,89	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 968 124 €	8,51	4 733 838 €/QALY
Différentiel	2 916 267 €	0,62	-0,4%
Scénario 10.A : Taux d'actualisation 0%			
SoC	65 987 €	9,92	Référence
Omaveloxolone + SoC	3 739 826 €	10,73	4 532 126 €/QALY
Différentiel	3 673 839 €	0,81	-4,7%
Scénario 10.B : Taux d'actualisation 4,5%			
SoC	43 234 €	6,65	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 502 838 €	7,14	4 954 595 €/QALY
Différentiel	2 459 603 €	0,50	+4,2%
Scénario 11 : Utilités (mapping SF-36 de MOXle Partie 2)			
SoC	51 856 €	8,75	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 972 994 €	9,11	8 158 581 €/QALY
Différentiel	2 921 137 €	0,36	+71,6%

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

Analyse déterministe et analyse probabiliste

Une variation de chaque paramètre du modèle a été appliquée selon leurs intervalles de confiance (IC), ou le cas échéant selon une variation arbitraire de $\pm 20\%$ autour de la valeur moyenne. Les résultats obtenus avec les bornes hautes et basses des IC ou issues de la variation arbitraire sont représentés relativement aux résultats de base du modèle.

Tableau 29 : Variations et distributions associées aux paramètres dans les analyses de sensibilité (ASD et ASP) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse (ASD)	Valeur haute (ASD)	Distribution ASD	Distribution ASP
Progression annuelle du mFARS chez les patients ambulatoires (moyenne)	2,35	2,08	2,62	IC95%	Normale
Progression annuelle du mFARS chez les patients non ambulatoires (moyenne)	0,90	0,66	1,14	IC95%	Normale
RR de progression du score mFARS	0,454	0,239	0,700	IC95%	Beta
GAA1 (moyenne du nombre de répétitions)	600	306	894	IC95%	Normale
Proportion de patients avec une évolution cardiaque rapide (%)	25	21	29	IC95%	Normale
OR associé au risque de progression rapide de la fonction cardiaque chez les patients nombre présentant un important de répétitions GAA1	1,41	1,08	1,83	IC95%	Normale
Utilité & correspondance EQ5D et score SARA – a de l'équation d'estimation des QALY selon le statut ambulatoire des patients	-0,017	-0,014	-0,020	$\pm 20\%$	Normale
Utilité & correspondance EQ5D et score SARA – b de l'équation d'estimation des QALY selon le statut ambulatoire des patients	0,949	0,759	1,000	$\pm 20\%$	Normale
Probabilité d'arrêt de traitement par omaveloxolone en année 1 (%)	13,0	11,2	14,8	IC95%	Beta
Probabilité d'arrêt de traitement par omaveloxolone en année 2 (%)	7,6	6,5	8,7	IC95%	Beta
Probabilité d'arrêt de traitement par omaveloxolone en année 3 (%)	4,0	3,4	4,6	IC95%	Beta
Taux d'observance au traitement par omaveloxolone (%)	88,0	62,8	100,0	IC95%	Beta
Coût annuel de surveillance biologique associée au traitement par omaveloxolone (€)	126,36	101,09	151,63	$\pm 20\%$	Gamma
Coût annuel de suivi de la maladie (€)	██████	██████	██████	$\pm 20\%$	Gamma
Coût d'un fauteuil roulant (€)	15 500	6 000	25 000	IC95%	Gamma
Coût d'un déambulateur (€)	89,00	53,81	2 990,00	IC95%	Gamma
Coût annuel de prise en charge des complications de l'AF – état « Marche seul sans assistance » (€)	██████	██████	██████	$\pm 20\%$	Gamma

Coût annuel de prise en charge des complications de l'AF – état « Marche avec assistance » (€)	██████	██████	██████	±20%	Gamma
Coût annuel de prise en charge des complications de l'AF – état « Marche avec un déambulateur » (€)	██████	██████	██████	±20%	Gamma
Coût annuel de prise en charge des complications de l'AF – état « Se déplace en fauteuil roulant » (€)	██████	██████	██████	±20%	Gamma
Coût des prothèses auditives – état « Se déplace en fauteuil roulant » (€)	304,00	243,20	364,80	±20%	Gamma
Prévalence moyenne - Troubles neurologiques et ostéoarticulaires associés à une perte de fonctionnalité	65%	59%	71%	IC95%	Beta
Prévalence moyenne - Insuffisance cardiaque	58%	46%	70%	IC95%	Beta
Prévalence moyenne - Insuffisance respiratoire	21%	17%	25%	IC95%	Beta
Prévalence moyenne - Troubles du sommeil	21%	17%	25%	IC95%	Beta
Prévalence moyenne - Troubles vésicosphinctériens et digestifs (constipation), troubles sexuels	62%	43%	80%	IC95%	Beta
Prévalence moyenne - Diabète	19%	8%	30%	IC95%	Beta
Prévalence moyenne - Baisse de l'acuité visuelle	29%	20%	37%	IC95%	Beta
Prévalence moyenne - Baisse de l'acuité auditive	16%	8%	24%	IC95%	Beta
Prévalence moyenne - Troubles psychologiques (dépression)	20%	16%	24%	IC95%	Beta
Coût des événements indésirables (€)	334,87	267,90	401,84	±20%	Gamma

Tableau 30 : Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de Omaveloxolone + SoC vs. SoC dans les ASD (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Paramètre	RDCR (€/QALY)	
	Borne basse	Borne haute
Analyse de référence	4 753 788	
RR de progression du score mFARS : 0,454 (0,239 ; 0,7)	3 210 926	8 420 563
Taux d'observance au traitement par omaveloxolone : 88% (62% ; 100%)	3 425 992	5 448 528
Utilité & correspondance EQ5D et score SARA – a de l'équation d'estimation des QALY selon le statut ambulatoire des patients : -0,017 (-0,014 ; -0,020)	5 999 798	3 995 666
Progression annuelle du mFARS chez les patients ambulatoires : 2,35 (2,08 ; 2,62)	5 218 495	4 399 822
Probabilité d'arrêt de traitement par omaveloxolone en année 1 :13% (11% ; 15%)	5 000 825	4 592 803
OR associé au risque de progression rapide de la fonction cardiaque chez les patients nombre présentant un important de répétitions GAA1 : 1,41 (1,08 ; 1,83)	4 787 494	4 815 850
Proportion de patients avec une évolution cardiaque rapide : 25% (21% - 29%)	4 791 854	4 802 226
Coût des événements indésirables : 335€ (268€ - 402€)	4 795 214	4 798 414
Coût de suivi de la maladie : ██████████	4 797 966	4 795 099

Prévalence moyenne des troubles neurologiques et ostéoarticulaires associés à une perte de fonctionnalité (65% (59% ; 71%))	4 797 180	4 796 448
---	-----------	-----------

Tableau 31 : Résultats moyens des ASP pour 500 itérations de l’analyse de référence- [source : rapport technique de l’industriel avril 2024]

Intervention	Coût total	QALY	RDCR
SoC	51 333 €	7,90	Référence
Omaveloxolone + SoC	2 943 150 €	8,51	5 179 736 €/QALY

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

5.1. Présentation de la méthodologie

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

Population d'analyse et population cible

Tableau 32 : Estimation de la population cible - Adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus atteints de l'ataxie de Friedreich - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

	T0 (Décembre 2023)	Année 1 (Décembre 2024)	Année 2 (Décembre 2025)	Année 3 (Décembre 2026)
Population cible Adultes et adolescents âgés de 16 et plus et atteints de l'AF	1 850	1 850	1 850	1 850
Population cible diagnostiquée et prise en charge dans la BNDMR	705 (Source : BNDMR)	938 (Source : hypo- thèse)	1 241 (Source : hypo- thèse)	1 373 (Source : hypo- thèse)

Tableau 33 : Estimation de la population rejointe - Population effectivement traitée par omaveloxolone dans le scénario « avec omaveloxolone » - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

	T0 (Décembre 2023)	Année 1 (Décembre 2024)	Année 2 (Décembre 2025)	Année 3 (Décembre 2026)
Parts de marché	Non applicable	■	■	■
Population rejointe	Non applicable	■	■	■

5.1.2. Synthèse des choix méthodologiques proposés par l'AIB

Tableau 34 : Tableaux des choix méthodologiques faits pour conduire cette analyse- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

	Hypothèses et choix méthodologiques	Références / Justification
Perspective	Assurance Maladie Obligatoire (AMO)	Recommandation de la HAS
Horizon temporel	3 ans	Recommandation de la HAS
Résultats	Résultats non actualisés	Recommandation de la HAS
Populations d'intérêt	Patients adultes ou adolescents âgés de 16 ans et plus atteints d'ataxie de Friedreich	Recommandation de la HAS Population de l'indication de l'AMM et pour laquelle un remboursement et une ASMR III sont revendiqués

	Population cible diagnostiquée et prise en charge telle que recensée dans la BNDMR	Extraction BNDMR Population « identifiée » et susceptible de recevoir le traitement par omaveloxolone
	Populations rejointes : calculées sur la base des hypothèses de parts de marché dans les scénarios avec et sans omaveloxolone	Hypothèses de parts de marché appliquées à la population cible diagnostiquée et prise en charge, telle que recensée dans le BNDMR
Scénarios à comparer	Scénario « sans omaveloxolone » Scénario « avec omaveloxolone »	Recommandation de prise en charge française (PNDS) et internationales (Corben et al.)
Coûts	Coûts de traitement par omaveloxolone	Hypothèse
	Coût de la surveillance biologique	Tarifs de l'Assurance Maladie
	Coûts de suivi de l'AF	
	Coûts associés aux complications de l'AF	
	Evènements indésirables	
	Transports sanitaires	
Présentation des résultats	Présentés en détail par postes de coûts	Recommandation de la HAS
Analyses de sensibilité	Analyses en scénario	Recommandation de la HAS

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts totaux et désagrégés par poste

Les coûts des deux scénarios, désagrégés par poste de coûts et par traitement, sont présentés dans le Tableau 35 et le Tableau 36.

Tableau 35 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario « sans omaveloxolone » (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Postes de coûts	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)	Total sur 3 ans
Scénario « sans omaveloxolone »				
Population rejointe (SoC) : nombre de patients	████████	████████	████████	
Coût de traitement (omaveloxolone)	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de la surveillance biologique	0 €	0 €	0 €	0 €
Effets indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €
Coûts de suivi de l'AF	████████	████████	████████	████████
Coûts associés aux complications de l'AF	████████	████████	████████	████████

Total du scénario « sans omaveloxolone »	2 996 000 €	3 956 185 €	4 410 829 €	11 363 014 €
--	-------------	-------------	-------------	--------------

Tableau 36 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario « avec omaveloxolone » (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Postes de coûts	Année 1 (2024)	Année 2 (2025)	Année 3 (2026)	Total sur 3 ans
Scénario « avec omaveloxolone »				
Population rejointe (SoC) : nombre de patients				
Coût de traitement (omaveloxolone)	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de la surveillance biologique	0 €	0 €	0 €	0 €
Effets indésirables	0 €	0 €	0 €	0 €
Coûts de suivi de l'AF				
Coûts associés aux complications de l'AF				
Sous-total (SoC)	2 191 105 €	1 556 052 €	895 132 €	4 642 289 €
Population rejointe (Omaveloxolone + SoC) : nombre de patients				
Coût de traitement (omaveloxolone)				
Coût de la surveillance biologique	31 821 €	74 139 €	75 618 €	181 577 €
Effets indésirables	65 175 €	194 146 €	283 189 €	542 511 €
Coûts de suivi de l'AF				
Coûts associés aux complications de l'AF				
Sous-total (Omaveloxolone + SoC)	66 153 853 €	197 026 099 €	287 320 843 €	550 500 794 €
Total du scénario « avec omaveloxolone »	68 344 958 €	198 582 151 €	288 215 975 €	555 143 084 €

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

Les analyses de sensibilité suivantes ont été réalisées :

- Analyses de sensibilité déterministes (ASD) afin de tester l'impact de la variabilité des paramètres du modèle sur les résultats de l'analyse ;
- Analyses en scénario afin tester l'impact des choix de modélisation sur les résultats de l'analyse.

Tableau 37 : Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'IB de Omaveloxolone + SoC vs. SoC dans les ASD (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Paramètre	Impact budgétaire	
	Borne basse	Borne haute
Analyse de référence	543 780 070 €	

Progression annuelle du mFARS chez les patients ambulatoires : 2,35 (2,08 ; 2,62)	544 095 659 €	544 646 865 €
Coût de suivi de la maladie : ██████████	██████████	██████████
OR associé au risque de progression rapide de la fonction cardiaque chez les patients nombre présentant un important de répétitions GAA1 : 1,41 (1,08 ; 1,83)	543 793 533 €	543 517 386 €
Coût des événements indésirables : 335€ (268€ - 402€)	543 671 567 €	543 888 572 €
Proportion de patients avec une évolution cardiaque rapide : 25% (21% - 29%)	543 859 498 €	543 698 054 €
RR de progression du score mFARS : 0,454 (0,239 ; 0,7)	543 699 819 €	543 833 252 €
Probabilité d'arrêt de traitement par omaveloxolone en année 1 :13% (11% ; 15%)	543 741 005 €	543 819 100 €
Coût de surveillance de la maladie : 126€ (101€ ; 152€)	543 743 754 €	543 816 385 €
Prévalence des atteintes ostéoarticulaires : 65% (59% - 71%)	543 785 626 €	543 774 513 €
Coût de prise en charge des patients "marche seul sans assistance" : 1981€ (1584€ - 2377€)	543 782 616 €	543 777 523 €

Tableau 38 : Résultats de l'impact budgétaire (analyses en scénario) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]

Scénario	Impact budgétaire	Variation vs. analyse de référence
Analyse de référence	543 780 070 €	Référence
Scénario 1 - Modélisation de l'effet traitement à 3 ans	543 732 479 €	0%
Scénario 2 - Vitesse de progression du mFARS identique quel que soit le statut ambulatoire	545 434 862 €	+0,3%
Scénario 3.A - Population simulée (MOXle Partie 2)	546 676 599 €	+0,5%
Scénario 3.B - Population simulée (diagnostic précoce)	546 739 581 €	+0,5%
Scénario 4.A - Etats de santé (-5 points sur bornes du score SARA)	543 795 883 €	0%
Scénario 4.B - Etats de santé (+10 points sur bornes du score SARA)	544 161 701 €	+0,1%
Scénario 5.A - Observance au traitement (100%)	617 667 478 €	+13,6%
Scénario 5.B - Observance au traitement (70%)	432 546 090 €	-20,5%
Scénario 6 - Suppression des coûts des manifestations cliniques	543 792 815 €	0 %
Scénario 7.A - Prix d'omaveloxolone (██████%)	489 461 681 €	██████%
Scénario 7.B - Prix d'omaveloxolone (██████%)	435 143 292 €	██████%
Scénario 7.C - Prix d'omaveloxolone (██████%)	380 824 904 €	██████%
Scénario 7.D - Prix d'omaveloxolone (██████%)	326 506 515 €	██████%
Scénario 7.E - Prix d'omaveloxolone (██████%)	272 188 127 €	██████%
Scénario 8 - Suppression des événements indésirables (coûts)	543 237 558 €	-0,1%
Scénario 9.A - Population cible -10%	489 429 255 €	-10,0%
Scénario 9.B - Population cible +10%	598 130 884 €	+10,0%

Scénario 10.A - Parts de marché -10%	489 402 063 €	-10,0%
Scénario 10.B - Parts de marché +10%	598 158 077 €	+10,0%
Scénario 10.C - Parts de marché -15%	462 213 059 €	-15,0%
Scénario 10.D - Parts de marché +15%	624 439 456 €	+14,8%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	71
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	72

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 08/03/2024 puis actualisé le 29/04/2024) ;
- Rapport technique de l'analyse économique (dépôt le 08/03/2024 puis actualisé le 29/04/2024) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (dépôt le 08/03/2024 puis actualisé le 29/04/2024) ;
- Rapport technique de l'impact budgétaire dépôt le 08/03/2024 puis actualisé le 29/04/2024) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel dépôt le 08/03/2024 puis actualisé le 29/04/2024) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 15/04/2024 et reçues le 29/04/2024.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques de l'analyse économique et de l'analyse de l'impact budgétaire.

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS à la date du 29/04/2024.

Analyse d'efficience

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Analyse économique

1. Pouvez-vous présenter et analyser les résultats relatifs à l'analyse coût-efficacité (ACE) ? Le cas échéant, et en lien avec les questions 9 et 20, pouvez-vous justifier davantage le choix de ne pas présenter d'analyse coût-efficacité ? En effet, il est attendu que soit discuté si un potentiel effet indirect sur la mortalité liée aux manifestations cliniques dû au ralentissement de l'évolution de pathologie suite au traitement par omaveloxolone pouvait être observé. Cette discussion sera faite au regard du choix de retenir un horizon temporel long pour capter les bénéfices cliniques à long terme.

Explication : De manière générale, une analyse coût-efficacité accompagne systématiquement une analyse coût-utilité dès lors qu'un différentiel en termes d'années de vie gagnées est attendu. Bien qu'aucun bénéfice direct d'omaveloxolone sur la mortalité des patients ne soit revendiqué, les données épidémiologiques disponibles rapportent un impact sur la mortalité pour certains patients ayant une atteinte cardiaque.

Comparateurs

2. Pouvez-vous documenter l'utilisation de l'idébébone en pratique courante, afin de justifier son exclusion de l'analyse ?

Horizon temporel

3. Pouvez-vous justifier le choix de retenir un horizon temporel relativement long (et modifier le cas échéant) compte-tenu d'une part de l'absence de modélisation d'un bénéfice clinique lié aux manifestations cliniques concomitantes et d'autre part de l'incertitude relatives aux hypothèses forte d'extrapolation ?

Explication : Bien que la pathologie présente une évolution lente, aucun bénéfice clinique autre que l'atteinte neurologique n'est modélisé. Par ailleurs, l'incertitude quant à la durée de traitement par omaveloxolone en pratique courante, le maintien de l'effet traitement dans le temps et l'absence d'impact de l'omaveloxolone sur la mortalité des patients semble forte. Or, le choix de l'horizon temporel repose sur un arbitrage entre l'histoire naturelle de la pathologie et l'incertitude soulevée par l'extrapolation des données cliniques.

4. Pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité en scénario sur l'horizon temporel supplémentaires jugées pertinentes d'un point de vue clinique ?

Explication : le choix d'un horizon temporel vie entière censuré à 100 ans ne semble pas plausible cliniquement.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

5. Pouvez-vous faire une description détaillée et structurée de la population simulée utilisée dans le modèle ? Conformément aux bonnes pratiques de modélisation, une description détaillée de

toutes les étapes est attendue : choix de sélection, présentation des caractéristiques et des données retenues pour simuler le parcours du patient.

6. En lien avec la question 5, pouvez-vous, en particulier :
 - documenter les sources de données et la méthode d'estimation finalement retenues pour déterminer les caractéristiques des patients à l'initiation du modèle présentées page 59 du rapport technique et dans le tableau 22 ?
 - justifier davantage le choix de recourir à un échantillonnage à partir de données de la littérature pour décrire la population simulée, décrire en quoi consiste cet échantillonnage et fournir une documentation détaillant les variables d'intérêt retenues pour sélectionner les patients intégrés dans le module « traitement » ?
 - En lien avec les réponses des question a. et b., pouvez-vous justifier davantage le choix de ne pas avoir privilégié les caractéristiques des patients de l'étude clinique MOXle Partie 2 en analyse de référence et discuter l'impact de choix sur les résultats ?
7. Similairement aux questions précédentes, une présentation détaillée des scénarios 4.A et 4.B retenant les données de l'étude MOXle Partie 2 ?

Choix et structure du modèle

8. Un modèle de micro-simulation a été retenu pour l'analyse économique. Pouvez-vous justifier et détailler davantage la variabilité individuelle supposée refléter l'évolution de la pathologie en termes d'évolution clinique et symptomatique des patients ?
9. Concernant le choix du modèle proposé, il est attendu une actualisation du rapport proposant une description analytique approfondie justifiant le rationnel et la sélection du type du modèle en lien avec l'histoire de la pathologie, la conceptualisation du parcours du patient simulé (e.g. états de santé, l'utilisation appropriée des données de preuve et de qualité de vie dans la simulation du parcours du patient). En lien avec les questions portant sur la population simulée et la question 8, pouvez-vous justifier davantage :
 - le choix de ne pas retenir un modèle définissant des états de santé compte-tenu du manque de rationnel quant à l'histoire naturelle de la maladie et de l'évolution du patient vers de potentielles complications concomitantes ?
 - le choix d'un modèle de micro-simulation, compte-tenu de l'absence de données pour modéliser l'ensemble de l'histoire naturelle de la pathologie, notamment la survenue des manifestations cliniques concomitantes et la mortalité associée à ces dernières ?
 - le choix d'un modèle de micro-simulation continu, au regard des données disponibles, notamment en termes de qualité de vie, pour lesquelles une évolution continue semble incertaine et peu plausible cliniquement en l'absence de données et de recommandations de prise en charge illustrant le choix de l'aspect « continu » de la simulation de l'évolution de l'état de santé du patient ?

Données cliniques

10. Sauf argumentation robuste et convaincante méthodologiquement, il est attendu de privilégier la population FAS plutôt que la population Per Protocole pour intégrer les données d'efficacité dans le modèle.
11. Pouvez-vous justifier le recours en analyse de référence à des données issues d'analyses post-hoc peu robustes comparativement aux données de l'essai clinique randomisé MOXle Partie 2 ?
12. En analyse de référence, il est attendu d'intégrer les données de l'essai clinique MOXle Partie 2. Sauf argumentation robuste et convaincante méthodologiquement, il est attendu de ne pas

retenir les données de l'analyse avec appariement par scores de propension en analyse de référence et de les intégrer dans une analyse de sensibilité en scénario détaillée, ou pour la validation interne. Par ailleurs, si ces données sont intégrées en analyse de sensibilité en scénario, pouvez-vous :

- fournir la documentation relative à la méthode d'appariement ?
- discuter l'impact sur les résultats du switch des patients du bras placebo de l'étude MOXle Partie 2 vers le bras omaveloxolone dans l'étude d'extension ?

Paramètres d'évolution du score mFARS dans le modèle

13. Concernant l'équation de risque établissant une relation entre la vitesse de progression du scores mFARS, le score mFARS au diagnostic et le score mFARS à la perte d'ambulation, pouvez-vous :

- documenter et justifier davantage l'hypothèse selon laquelle d'une part la sévérité de la maladie est liée à la vitesse de progression du score mFARS et d'autre part la vitesse de progression du score mFARS est corrélée à l'âge à partir duquel les patients ont les premiers symptômes ?
- apporter davantage de justification concernant l'hypothèse d'une linéarité quant à la progression du score mFARS avec un point d'inflexion lors de la perte d'ambulation, en particulier, compte-tenu de l'impact potentiel de manifestations cliniques sur la cinétique d'évolution du score mFARS ?
- documenter les données cliniques sur lesquelles reposent cette équation et préciser dans quelle mesure l'hypothèse issues de ces données est transposable à la population de l'indication et la population simulée ?
- documenter la méthode d'estimation des différentes variables de l'équation, en particulier mFARSambu et mFARSdiagnostic ?

De manière générale, toute la documentation relative à la méthode d'estimation des paramètres d'évolution du score mFARS est attendue. En particulier, il est attendu que la documentation relative à l'étape de calibration soit versée au dossier.

14. En lien avec les questions sur la structure du modèle, pouvez-vous argumenter le choix de recourir à l'hypothèse d'un effet de traitement considéré comme un effet sur la vitesse de progression, plutôt que fondé sur la réduction du score mFARS mesuré dans l'essai clinique MOXle Partie 2 ?
15. Pouvez-vous discuter l'ajustement du risque relatif sur le score mFARS estimé à partir de la population dans l'essai clinique MOXle Partie 2 sur le score mFARS issu de la population de vie réelle de la cohorte FA-COMS ? Une discussion sur la différence des populations considérées et l'impact sur le résultat de cette approche est attendue.
16. Pouvez-vous justifier le choix d'extrapoler la mortalité liée à l'atteinte de la fonction cardiaque par une distribution Weibull ?

Évènements intercurrents

17. Concernant les évènements indésirables (EI), pouvez-vous :
 - présenter, par bras, les EI selon leur niveau de sévérité, leur lien au traitement et leur fréquence de survenue ? Pouvez-vous privilégier la modélisation des événements indésirables selon leur niveau de sévérité, communément retenus ? Le cas échéant, la modélisation des événements indésirables graves (EIG) pourra être proposée en analyse de sensibilité en scénario.

- justifier le choix d'appliquer les coûts et les désutilités liés aux EI en une fois à l'initiation du modèle, compte-tenu du délai d'apparition et du temps de résolutions des EI observés dans l'étude clinique MOXle Partie 2 ?
18. Pouvez-vous justifier que seuls les arrêts de traitements liés à la survenue d'EI soit pris en considération dans le modèle ? Sauf argumentation robuste et convaincante, et afin d'atténuer une très forte incertitude caractérisant la modélisation actuelle, il est attendu de considérer également des hypothèses d'arrêt du traitement pour autre raison (e.g. absence de réponse ou perte d'effet du traitement etc.) ?
 19. Dans quelle mesure l'atteinte neurologique peut-elle conduire à des troubles de la déglutition, et conduire à des difficultés pour le patient à prendre le traitement de manière quotidienne ?
 20. Pouvez-vous justifier le choix de ne pas intégrer les manifestations cliniques concomitantes comme des événements intercurrents dans le modèle, ayant un impact sur la mortalité et la qualité de vie des patients, en plus d'un impact sur les coûts de prise en charge des patients ?

Gestion de la dimension temporelle

21. Pouvez-vous présenter davantage d'éléments cliniques permettant de justifier le choix d'un maintien de l'effet traitement sur tout l'horizon temporel ? Sauf argumentation convaincante, il est attendu de privilégier en analyse de référence un choix plausible cliniquement.
22. Pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité explorant l'incertitude quant au maintien de l'effet traitement sur l'horizon temporel, notamment tels que définies dans le guide de recommandations de la HAS ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

À l'instar des questions relatives à la population simulée et à la structure du modèle, il est attendu une actualisation de cette section en répondant de manière détaillée aux questions suivantes.

Source de données

23. Concernant le choix de la source de données pour documenter la qualité de vie, pouvez-vous justifier davantage :
 - l'absence de recueil de données de qualité de vie par le questionnaire EQ-5D malgré un retentissement important de la pathologie sur la qualité de vie patients, et une analyse économique centrée sur une analyse coût-utilité ?
 - l'absence d'étude de correspondance (« mapping ») des résultats au questionnaire générique SF-36 issus de l'essai clinique en scores d'utilités EQ-5D ?
 - le recours en dernier recours à des données de la littérature.
24. En l'absence de données collectées sur la qualité de vie, une analyse de la cohérence des données issues de la littérature avec les caractéristiques de la population française de l'indication et la structure du modèle est attendue.
25. Concernant la publication de Reetz et al. (2021), il est attendu :
 - une description détaillée des données et la méthodologie utilisée ;
 - une comparaison des caractéristiques de la population pour laquelle des données de qualité de vie ont été collectées dans l'étude Reetz et al. (2021) et de la population simulée dans le modèle et une discussion sur les différences observées.

Intégration de la qualité de vie dans la modélisation

26. Pouvez-vous justifier davantage l'hypothèse selon laquelle les manifestations cliniques concomitantes sont prises en compte dans l'évaluation de la qualité de vie, au regard notamment de données documentant la survenue de ces dernières dans l'étude Reetz et al. (2021) ?
27. En lien avec les questions sur la structure du modèle, pouvez-vous justifier davantage le choix de considérer l'évolution de qualité de vie comme une variable continue, au regard de l'histoire naturelle de pathologie, et notamment de la survenue de complications de manifestations cliniques concomitantes ? Pouvez-vous fournir une annexe détaillant cette méthode de prise en compte des scores d'utilité ? Pouvez-vous explorer et discuter l'incertitude associée aux résultats du modèle résultant de ce choix ?
28. Pouvez-vous présenter et clarifier davantage la méthode statistique ayant permis l'identification d'une corrélation entre le score SARA et les valeurs d'utilité issues du questionnaire EQ-5D et discuter le rationnel clinique sur lequel s'appuie cette hypothèse ? Pouvez-vous explorer et le cas échéant discuter l'incertitude associée aux limites méthodologiques et cliniques associées à cette approche ?
29. Pouvez-vous détailler le rationnel statistique ayant permis d'aboutir à l'hypothèse selon laquelle les scores d'utilité sont dépendants du statut ambulatoire ? Pouvez-vous explorer et le cas échéant discuter l'incertitude associée aux limites méthodologiques et cliniques associées à cette hypothèse.

Désutilités

30. En lien avec la question 17, pouvez-vous vérifier l'intégration des désutilités liées aux EI, et présenter les sources de données retenues pour documenter leur durée ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

31. Pouvez-vous expliquer le taux d'observance de 88% observé dans l'essai clinique et retenu en analyse de référence ? Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité en scénario supplémentaires explorant l'incertitude autour de l'observance attendue en pratique clinique ?
32. Pouvez-vous clarifier les sources de données retenues pour documenter chaque fréquence de survenue des manifestations cliniques concomitantes ?
33. Pouvez-vous justifier davantage le choix de la méthode de valorisation pour un déambulateur et un fauteuil roulant ?

Explication : les choix et hypothèses relatifs à la méthode de valorisation doivent être détaillés dans le dossier.

34. Pouvez-vous détailler la méthode de valorisation des manifestations cliniques concomitantes ?

VALIDATION

35. Pouvez-vous intégrer l'estimation de la stabilité du modèle dans l'exercice de vérification technique ?
36. Pouvez-vous discuter des différences observées entre les données observées dans la cohorte FA-COMS et celles mobilisées, notamment la figure 21 du rapport technique page 71 ?
37. Concernant l'exercice de validation externe, la cohorte FA-COMS ne peut être utilisée puisque des données issues de cette source sont utilisées dans l'incrémentation du modèle. Pouvez-vous fournir un exercice alternatif de validation externe ? Les données la cohorte FA-COMS peuvent tout de même être présentées dans la section validation interne.

ANALYSES DE SENSIBILITE

Afin d'explorer l'incertitude sur les résultats de l'analyse coût-résultat (ACR), il est attendu que les sources d'incertitude soient identifiées et que l'impact de ces sources d'incertitude sur les résultats de l'ACR soit analysé en faisant varier les paramètres, les hypothèses de l'ACR ainsi qu'en précisant le sens de leurs effets sur les résultats de l'ACR.

38. Concernant les analyses de sensibilité probabiliste (ASP), pouvez-vous présenter les distributions (e.g. leurs caractéristiques et leurs justifications) utilisées pour chacun des paramètres ? Pouvez-vous confirmer que l'ensemble des paramètres d'efficacité sont intégrés dans l'ASP ?
39. Pouvez-vous présenter et décrire le nombre de simulations permettant la convergence des estimations de l'analyse probabiliste du modèle ?
40. Pouvez-vous présenter davantage d'analyses de sensibilité compte-tenu de l'incertitude autour des choix et hypothèses de modélisation, en particulier :
 - l'horizon temporel
 - la population simulée ;
 - le maintien de l'effet traitement ;
 - la durée de traitement ;
 - les méthodes de valorisation des manifestations cliniques concomitantes
 - les sources, les méthodes et les hypothèses d'intégration de la qualité de vie ;
 - le taux d'observance au traitement omaveloxolone ;

PRESENTATION DES RESULTATS

41. Pouvez-vous interpréter et présenter de manière détaillée les résultats de santé (score moyen, mortalité...) à différentes durées de simulation, afin de rendre compte de l'évolution des patients sur l'horizon temporel ?
42. Pouvez-vous présenter la courbe d'acceptabilité en incluant l'ensemble des comparateurs retenus dans l'analyse ?

Analyses d'impact budgétaire

Lorsque l'analyse d'impact budgétaire est liée à l'analyse de l'efficacité, toute modification de l'analyse d'efficacité entraîne une modification adaptée de l'AIB.

CHOIX STRUCTURANTS

Horizon temporel

1. Pouvez-vous justifier le choix d'horizon temporel retenu, au regard notamment de la dynamique de diffusion de l'intervention sur le marché ou de l'arrivée de potentiels comparateurs dans l'indication ?

CHOIX DE MODELISATION

Population cible

2. Pouvez-vous justifier le choix de retenir les données de la BNDMR pour estimer la population cible, au regard de la différence observée avec les données épidémiologiques ?

Modèle d'impact budgétaire

3. Concernant la structure du modèle, pouvez-vous vérifier le type de modèle retenu et représenter schématiquement la structure du modèle ?

Explication : il semble que le modèle proposé soit un modèle de type incidents-prévalents et non uniquement prévalents.

Données cliniques mobilisées

4. A l'instar de l'analyse de l'efficacité, pouvez-vous expliquer comment l'ensemble des données cliniques mobilisées sont intégrées dans le modèle d'impact budgétaire ? En particulier : la vitesse de progression du score mFARS, la durée de traitement de l'omaveloxolone et la mortalité des patients.

Explication : il est mentionné que les données cliniques intégrées dans le modèle sont issues de l'analyse de l'efficacité. La transposition des données du modèle de micro-simulation au modèle d'impact budgétaire doit être détaillée.

ANALYSES DE SENSIBILITE

Afin d'explorer l'incertitude sur les résultats de l'AIB, il est attendu que les sources d'incertitude soient identifiées et que l'impact de ces sources d'incertitude sur les résultats de l'AIB soit analysé en faisant varier les paramètres, les hypothèses de l'AIB ainsi qu'en précisant le sens de leurs effets sur les résultats de l'AIB.

5. Pouvez-vous présenter et conduire des analyses de sensibilité explorant la variabilité des bornes inférieures et supérieures des intervalles de confiance lorsque disponible des paramètres intégrés dans l'AIB ?
6. Pouvez-vous conduire des analyses de sensibilité en scénario retenant :
 - des variations plus importantes et alternatives de dynamique de parts de marché ?
 - des variations plus importantes de la population cible, ainsi qu'un scénario avec les données estimées à partir des données épidémiologiques ?
 - des hypothèses d'arrêts de traitement ;
 - des hypothèses sur le maintien de l'effet de traitement.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : principales hypothèses cliniques retenues dans la modélisation	19
Figure 2 : Illustration du fonctionnement du modèle pour le module « histoire naturelle » reproduisant l'évolution à vie entière d'une cohorte de patients représentative de la population AF en France et prise en charge par les meilleurs soins de support - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	41
Figure 3 : Illustration du fonctionnement du modèle pour le module « traitement » reproduisant l'évolution, à vie entière, de la population simulée dans le bras « SoC » (courbe pointillée bleu) et dans le bras « SoC + Omaveloxolone » (courbe verte) – analyse de référence - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	42
Figure 4. Survie globale des patients français atteints d'AF (source : Pousset et al. 2015) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	43
Figure 5 : Populations appariées pour la comparaison indirecte - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	45
Figure 6 : Relation SARA – EQ-5D en fonction des groupes de patients décrit dans l'étude de Reetz et al. 2021- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	50
Figure 7 : Distributions du nombre moyen de triplets GAA1 en fonction de l'âge d'apparition de la maladie estimée par le modèle par rapport aux données observées dans la cohorte FA-COMS (Rummey et al. 2022) [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	54
Figure 8 : Distributions du nombre moyen de triplets GAA1 en fonction de la forme cardiaque estimée par le modèle par rapport aux données observées dans les données de Pousset et al. (2015) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	55
Figure 9 : Comparaison de la survie estimée par rapport à la survie observée depuis l'inclusion dans l'étude de Pousset et al. 2015 - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	55
Figure 10 : Comparaison des âges moyens d'apparition des premiers symptômes en fonction du type d'AF (modèle vs. FA-COMS) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	56
Figure 11. Comparaison du score mFARS moyen à l'inclusion (modèle vs FA-COMS) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	57
Figure 12 : Comparaison de l'évolution du score mFARS au cours du temps pour les patients de la cohorte FA-COMS (patients appariés aux patients MOXle) et pour les patients inclus dans la population d'étude du modèle (modèle ajusté sur la durée moyenne de la pathologie) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	57

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	9
Tableau 3. Contexte administratif*	11
Tableau 4. Contexte clinique	12

Tableau 5. Essais cliniques en cours	12
Tableau 6 : Comparaison des principales caractéristiques démographiques des patients dans les études MOXle Partie 2, Pousset et al. 2015 et Reetz et al. 2021- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	40
Tableau 7 : Comparaison des principales caractéristiques de la maladie dans les études MOXle Partie 2, Pousset et al. 2015 et Reetz et al. 2021- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	40
Tableau 8 : Synthèse des principales caractéristiques des patients simulés dans l'analyse de référence et le Scénario 4.A et Scénario 4.B- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	41
Tableau 9 : Survie des patients en analyse de référence (durée de simulation : 15 ans) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	42
Tableau 10. Paramètres calibrés pour reproduire l'histoire naturelle de l'AF - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	43
Tableau 11. Paramètres utilisés pour estimer la mortalité des patients français atteints d'AF dans le modèle- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	44
Tableau 12 : Évolution du score mFARS sur 3 ans de l'étude MOXle Extension et de l'appariement par score de propension avec la cohorte FA-COMS - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	45
Tableau 13. Données d'efficacité intégrées dans le modèle pour l'analyse de référence - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	46
Tableau 14 : Fréquence de survenue des EIG toutes causes confondues dans le bras omaveloxolone- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	46
Tableau 15 : Synthèse des arrêts de traitement de MOXle Partie 2 et MOXle Extension- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	47
Tableau 16 : Synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	47
Tableau 17 : Évolution naturelle de la maladie mesurée par l'échelle SARA et de l'impact de celle-ci sur la qualité de vie mesurée par l'EQ-5D-3L (résultats de l'étude de Reetz et al. 2021) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	49
Tableau 18 : Désutilités associées aux EIG- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	49
Tableau 19 : Relation SARA – EQ-5D en fonction des groupes de patients décrit dans l'étude de Reetz et al. 2021- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	50
Tableau 20 : Relation linéaire entre le score SARA et le score EQ-5D parmi les patients inclus dans l'étude de Reetz et al. 2021	50
Tableau 21 : Calcul des désutilités associées aux EIG - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	51
Tableau 22 : Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des utilités - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	51
Tableau 23 : États de santé du modèle de micro-simulation et correspondance aux scores SARA et mFARS - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	52

Tableau 24 : Résumé des ressources consommées et coûts unitaires ou par cycle en analyse de référence- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	53
Tableau 25 : Synthèse des hypothèses et choix de mesure et de valorisation des coûts- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	54
Tableau 26 : Résultats de coûts désagrégés par patient, actualisés (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	58
Tableau 27 : Résultats de santé désagrégés par patient, actualisés (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	58
Tableau 28 : Résultats différentiels pour les analyses en scénario - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	59
Tableau 29 : Variations et distributions associées aux paramètres dans les analyses de sensibilité (ASD et ASP) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	62
Tableau 30 : Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur le RDCR de Omaveloxolone + SoC vs. SoC dans les ASD (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	63
Tableau 31 : Résultats moyens des ASP pour 500 itérations de l'analyse de référence- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	64
Tableau 32 : Estimation de la population cible - Adultes et adolescents âgés de 16 ans et plus atteints de l'ataxie de Friedreich - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	65
Tableau 33 : Estimation de la population rejointe - Population effectivement traitée par omaveloxolone dans le scénario « avec omaveloxolone » - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	65
Tableau 34 : Tableaux des choix méthodologiques faits pour conduire cette analyse- [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	65
Tableau 35 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario « sans omaveloxolone » (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	66
Tableau 36 : Résultats par poste de coûts et par année pour le scénario « avec omaveloxolone » (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	67
Tableau 37 : Résultats associés à la variabilité des 10 paramètres ayant le plus d'impact sur l'IB de Omaveloxolone + SoC vs. SoC dans les ASD (analyse de référence) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	67
Tableau 38 : Résultats de l'impact budgétaire (analyses en scénario) - [source : rapport technique de l'industriel avril 2024]	68

Références bibliographiques

- Beusterien KM, Davies J, Leach M, et al. Population preference values for treatment outcomes in chronic lymphocytic leukaemia: a cross-sectional utility study. *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:50. doi:10.1186/1477-7525-8-50
- Corben LA, Collins V, Milne S, et al. Clinical management guidelines for Friedreich ataxia: best practice in rare diseases. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2022;17(1):415. doi:10.1186/s13023-022-02568-3
- Doyle S, Lloyd A, Walker M. Health state utility scores in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2008;62(3):374-380. doi:10.1016/j.lungcan.2008.03.019
- INSEE. Mortalité en 2019 - Tableaux de séries longues – La situation démographique en 2019. Accessed February 19, 2024. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5390366?sommaire=5390468>
- Lynch DR, Goldsberry A, Rummey C, et al. Propensity matched comparison of omaveloxolone treatment to Friedreich ataxia natural history data. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024;11(1):4-16. doi:10.1002/acn3.51897
- Lynch DR, Chin MP, Delatycki MB, et al. Safety and Efficacy of Omaveloxolone in Friedreich Ataxia (MOXIe Study). *Ann Neurol*. 2021;89(2):212-225. doi:10.1002/ana.25934
- Nafees B, Stafford M, Gavriel S, Bhalla S, Watkins J. Health state utilities for non small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:84. doi:10.1186/1477-7525-6-84
- Patel M, Isaacs CJ, Seyer L, et al. Progression of Friedreich ataxia: quantitative characterization over 5 years. *Ann Clin Transl Neurol*. 2016;3(9):684-694. doi:10.1002/acn3.332
- Pousset F, Legrand L, Monin ML, et al. A 22-Year Follow-up Study of Long-term Cardiac Outcome and Predictors of Survival in Friedreich Ataxia. *JAMA Neurol*. 2015;72(11):1334-1341. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1855
- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS). Ataxie de Friedreich. Septembre 2021. Accessed January 2, 2024. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2021-10/texte_pnds_frda.pdf
- Reetz K, Dogan I, Hilgers RD, et al. Progression characteristics of the European Friedreich's Ataxia Consortium for Translational Studies (EFACTS): a 4-year cohort study. *Lancet Neurol*. 2021;20(5):362-372. doi:10.1016/S1474-4422(21)00027-2
- Rowen D, Brazier J, Roberts J. Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? *Health and Quality of Life Outcomes*. 2009;7(1):27. doi:10.1186/1477-7525-7-27
- Rummey C, Corben LA, Delatycki M, et al. Natural History of Friedreich Ataxia. *Neurology*. 2022;99(14):e1499-e1510. doi:10.1212/WNL.000000000000200913
- Rummey C, Harding IH, Delatycki MB, Tai G, Rezende T, Corben LA. Harmonizing results of ataxia rating scales: mFARS, SARA, and ICARS. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022;9(12):2041-2046. doi:10.1002/acn3.51686
- Rummey C, Farmer JM, Lynch DR. Predictors of loss of ambulation in Friedreich's ataxia. *EClinicalMedicine*. 2020;18:100213. doi:10.1016/j.eclinm.2019.11.006
- Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Making*. 2011;31(6):800-804. doi:10.1177/0272989X11401031
- Swinburn P, Lloyd A, Nathan P, Choueiri TK, Cella D, Neary MP. Elicitation of health state utilities in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(5):1091-1096. doi:10.1185/03007991003712258

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse Coût Efficacité
ACU	Analyse Coût Utilité
AF	Ataxie de Friedreich
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMO	Assurance Maladie Obligatoire
ASD	Analyse de Sensibilité Déterministe
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	Analyse de Sensibilité Probabiliste
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CCAM	Classification commune des actes médicaux
EFACTS	European FA Consortium for Translational Studies
EI	Evènement indésirable
EIG	Evènement Indésirable grave
ENCC	Etudes Nationales de Coûts à Méthodologie Commune
FA-COMS	Friedreich Ataxia Clinical Outcome Study
GHM	Groupe Homogène de Malade
GHS	Groupe Homogène de Séjour
HAS	Haute Autorité de Santé
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IPC	Indice des Prix à la Consommation
LPPR	Liste des produits et prestations remboursables
MMRM	Modèle mixte à mesures répétées
NA	Non applicable
NABM	Nomenclature des actes de biologie médicale
NR	Non reporté
PFHT	Prix fabricant hors taxe
PND	Protocole national de diagnostic et de soins
PPTC	Prix public toutes taxes comprises
QALY	Quality adjusted life years
RCP	Résumé des caractéristiques produits
RDCR	Ratio différentiel coût résultats
RR	Risque relatif
SMR	Service médical rendu
SoC	Standard of care

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

