



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

FABHALTA (iptacopan)

En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique ($Hb < 10g/dL$) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois

Validé par la CEESP le 5 décembre 2024

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité	4
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	5
1.1.4. Conclusion de la commission	5
1.1.5. Données complémentaires	6
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	6
2. Complément A. Contexte de la demande	8
3. Complément B. Tableaux de synthèse	10
3.1. Étude d'efficacité : synthèse de l'analyse critique	10
3.2. Étude d'efficacité : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	25
4. Complément C. Analyse et résultats de l'étude d'efficacité	29
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	29
4.1.1. Modélisation	29
4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	40
4.1.3. Mesure et valorisation des coûts	44
4.1.4. Validation	48
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	57
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	57
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	59
Table des annexes	73
Table des illustrations et des tableaux	80
Références bibliographiques	84
Abréviations et acronymes	85

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 – décembre 2024 – ISBN : 978-2-11-172698-7

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société NOVARTIS, soutient une demande de première inscription de FABHALTA (iptacopan) 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 présentant une anémie hémolytique ($Hb < 10g/dL$) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois. La demande de remboursement est plus restreinte que l'indication de l'AMM obtenue le 17/05/2024 en procédure centralisée « en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique ».

L'industriel estime la population cible à 270 patients.

Le montant de l'indemnité maximale publiée au 27/09/2024 sur le site du CEPS était de 29 590,96€ HT par boîte de 56 comprimés.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- Un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu modéré (ASMR III) au même titre qu'ASPAVELI (pegcetacoplan) ;
- un RDCR de 2 626 340 €/QALY *versus* un bras mixte d'inhibiteurs du complément C5 au prix de [REDACTED] € TTC par boîte de 56 comprimés retenu dans la modélisation.

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

L'industriel revendique une incidence sur l'organisation des soins compte-tenu du mode d'administration de l'iptacopan (voie orale).

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

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication concernant la néphropathie à IgA, la néphropathie C3G, le syndrome hémolytique et urémique atypique, la néphropathie à complexe immun, la néphropathie Lupique et dans la vascularite à ANCA.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française HPN France – Aplasie médullaire a été transmise à la HAS. Cette contribution met en avant :

- l'impact très important de la fatigue liée à la maladie sur la qualité de vie des patients ;
- les limites liées à l'offre thérapeutique actuelle, telles que le manque d'efficacité, les déplacements à l'hôpital ou l'impact moral et psychologique ;

- l'amélioration de la qualité de vie chez les patients ayant bénéficié de l'iptacopan ;
- les craintes des patients concernant l'iptacopan, notamment concernant la toxicité potentielle ou l'oubli de prise du médicament ;
- la difficulté pour certains patients de se « retrouver seul face à la maladie » dans le cadre d'une hospitalisation à domicile.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de cette analyse est d'évaluer l'efficience de l'iptacopan en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique ($Hb < 10g/dL$) après un traitement par inhibiteur du complément C5.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-utilité du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève quatre réserves importantes et trois mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

Les réserves importantes portent sur :

- la transposabilité de la population simulée, qui est non assurée au regard de la composition du bras mixte, qui ne reflète pas la pratique courante française attendue et de l'absence d'ajustements de dose dans l'essai APPLY-PNH, pouvant entraîner une sous-estimation des coûts et de l'efficacité associés à l'écilizumab ;
- l'équivalence entre l'iptacopan et le pegcetacoplan, qui demeure une hypothèse forte et incertaine en l'absence de données comparatives de niveau de preuves robustes ;
- l'intégration d'un taux d'hémolyse dépendant du traitement pour l'iptacopan et le pegcetacoplan, qui est source d'incertitude ;
- l'intégration de données d'utilités regroupées entre les essais cliniques APPOINT-PNH et APPLY-PNH, qui n'exclut pas un biais dans l'estimation des scores d'utilité par état de santé. De plus, l'impact sur les résultats n'est pas connu en l'absence d'analyse de sensibilité en scénario ne retenant que les données de qualité de vie de l'essai clinique APPLY-PNH.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficience

Au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par boîte de 56 comprimés, sur un horizon temporel de 10 ans et selon les choix structurants et hypothèses méthodologiques retenus par l'industriel, l'analyse de l'efficience de l'iptacopan conduit à une frontière d'efficience composée d'iptacopan et des inhibiteurs du complément C5 et aboutit à un RDCR de 2 626 340 €/QALY versus un bras mixte d'inhibiteurs du complément C5, avec :

- un différentiel de coûts totaux actualisés de 1 043 530 € entre l'iptacopan et le bras mixte d'inhibiteurs du complément C5 ;
- un différentiel de bénéfices de santé actualisés de 0,4 pour les années de vie gagnées ajustées sur la qualité de vie (QALY) ;

L'analyse d'efficience ne concerne qu'une partie de la population de l'AMM, estimée à 40%. Cette restriction s'explique par le fait que seule l'indication des patients atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique ($Hb < 10 g/dL$) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois était éligible à une évaluation médico-économique, alors que l'AMM couvre l'ensemble des patients atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique.

En termes de coûts totaux, sur 10 ans, et sous les hypothèses retenues dans la modélisation, le coût d'acquisition représente près de ■ % du coût total de l'iptacopan (3 092 764 €). Les coûts d'acquisition de l'iptacopan sont les plus élevés par rapport à l'ensemble des comparateurs, les coûts d'administration sont en revanche nuls, et les coûts de suivi et de prise en charge des événements sont moindres par rapport à pegcetacoplan et aux inhibiteurs du complément C5 dans l'analyse de référence.

La disposition à payer pour laquelle l'iptacopan a une probabilité d'être coût-efficace de 80% est de 4 800 000 €/QALY. Les analyses de sensibilité sur le prix montrent que le RDCR est très sensible au prix. Pour une diminution du prix de l'iptacopan de ■ %, le RDCR associé est de 1 119 672 €/QALY (-57,37%).

Toutefois, **ces résultats sont entachés d'une très forte incertitude** et sont à lire avec précaution en raison des limites méthodologiques, notamment concernant l'estimation des scores d'utilité par état de santé. En effet, les données de qualité de vie issues de questionnaires EQ-5D-5L de l'essai clinique pivot APPLY-PNH sont mobilisées, et regroupées avec les données de l'essai clinique APPOINT-PNH (essai de phase III mono-bras, dont l'objectif était de démontrer à 24 semaines l'efficacité d'iptacopan chez les patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie résiduelle (hémoglobine < 10 g/dL) et naïfs de traitement par inhibiteur du complément).

Les limites méthodologiques associées à ce regroupement ne peuvent exclure une estimation biaisée des scores d'utilité, en raison notamment des différences d'indication, de plan expérimental et des populations d'analyse au sein des deux essais cliniques. L'analyse de sensibilité en scénario ne retenant que les données de l'essai clinique pivot APPLY-PNH n'a pas été versée au dossier, ce qui renforce l'incertitude relative à l'impact de ce choix sur les résultats. **La CEESP regrette le refus de l'industriel de fournir une analyse intégrant les données d'utilité de l'essai clinique APPLY-PNH uniquement, comme demandé à l'échange technique.**

D'autres sources d'incertitude dans l'analyse sont également relevées, en particulier :

- l'absence de comparaison indirecte robuste permettant d'estimer l'effet traitement entre les inhibiteurs proximaux du complément (iptacopan et pegcetacoplan) ;
- l'intégration d'un taux d'hémolyse dépendant du traitement pour l'iptacopan et le pegcetacoplan. En effet, on ne peut présumer à ce jour d'un moindre risque d'hémolyses graves avec l'iptacopan par rapport au pegcetacoplan, au regard de leur mécanisme d'action proche. Lorsqu'un taux identique entre les deux inhibiteurs proximaux du complément est appliqué, la frontière d'efficacité est modifiée, et conduit à obtenir un RDCR de pegcetacoplan par rapport à l'iptacopan.

Au regard de ces éléments, l'exclusion du pegcetacoplan de la frontière d'efficacité dans l'analyse de référence est incertaine. Le pegcetacoplan est dominé par iptacopan du fait d'un surcoût de 69 200 €, et d'une très faible différence de QALY (-0,011) par rapport à l'iptacopan sur 10 ans.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

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

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- au prix revendiqué de [REDACTED] € TTC par boîte de 56 comprimés, l'analyse de référence de l'efficacité de l'iptacopan dans l'indication aboutit à un RDCR très élevé s'élevant à 2 626 340 €/QALY versus un bras mixte d'inhibiteurs du complément C5. Ce résultat est associé à une très forte incertitude en raison de certains choix méthodologiques et hypothèses retenus par l'industriel :
 - le regroupement des données de qualité de vie des essais cliniques APPLY-PNH (patients naïfs de traitement) et APPOINT-PNH (patients anémiques après un traitement par IC5), qui ne peut exclure une estimation biaisée des scores d'utilité. L'impact sur les résultats est inconnu, d'autant plus que des analyses de sensibilité en scénario n'ont pas été fournies malgré une demande formulée en échange technique ;
 - l'équivalence d'efficacité entre l'iptacopan et le pegcetacoplan sur le taux d'hémoglobine et le recours à la transfusion qui est retenue, ainsi que l'intégration d'un taux d'hémolyse différencié entre l'iptacopan et le pegcetacoplan. En effet, en l'absence de données de niveau de preuves suffisant, on ne peut présumer d'un moindre risque d'hémolyse avec l'iptacopan en comparaison au pegcetacoplan à ce jour. L'exclusion du pegcetacoplan de la frontière d'efficacité dans l'analyse de référence demeure incertaine.
- Il est par ailleurs souligné l'importance de l'observance, et la crainte de certains patients en cas d'oubli de prise de leur traitement, compte tenu notamment du risque de crise hémolytique auquel ils s'exposent.
- Les coûts totaux du bras iptacopan sont portés en très grande majorité ([REDACTED] %) par le coût d'acquisition du traitement. Les variations de prix induisent une forte variabilité du RDCR.

Enfin, la CEESP regrette qu'une analyse d'impact budgétaire n'ait pas été fournie dans le cadre de ce dossier. Bien qu'optionnelle au regard du chiffre d'affaires prévisionnel, elle aurait permis de documenter la répartition attendue de l'ensemble des traitements dans cette indication et d'estimer l'impact de l'introduction d'iptacopan sur le budget de l'Assurance Maladie.

1.1.5. Données complémentaires

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

- la qualité de vie des patients traités par l'iptacopan ;
- l'efficacité à long terme de l'iptacopan ;
- le taux d'hémolyse associé aux différents traitements ;
- l'observance au traitement.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Population simulée La transposabilité de la population simulée est non assurée au regard de la composition du bras mixte, qui ne reflète pas la pratique courante française attendue et de l'absence d'ajustements de dose dans l'essai APPLY-PNH, pouvant entraîner une sous-estimation des coûts et de l'efficacité associés à l'éculizumab.		+	
Gestion de la dimension temporelle L'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement d'iptacopan tout au long de l'horizon temporel (10 ans) est incertaine au regard de la durée de l'essai clinique APPLY-PNH de 48 semaines.	-		
Méthode d'estimation des probabilités de transition Les conditions d'application d'un modèle logistique multinomial pour l'estimation des probabilités de transition ne sont pas discutées et justifiées par l'industriel. L'équivalence entre l'iptacopan et le pegcetacoplan demeure une hypothèse forte et incertaine en l'absence de données comparatives de niveau de preuves robustes.	-	+	
Méthode d'estimation des évènements intercurrents L'intégration d'un taux d'hémolyse dépendant du traitement pour l'iptacopan et le pegcetacoplan est source d'incertitude. L'analyse de sensibilité considérant un taux identique entre les deux produits modifie la frontière d'efficience.		+	
Mesure et valorisation des états de santé			
L'intégration de données d'utilités regroupées entre les essais cliniques APPOINT-PNH et APPLY-PNH, n'exclut pas un biais dans l'estimation des scores d'utilité par état de santé. L'impact sur les résultats n'est pas connu en l'absence d'analyse de sensibilité en scénario ne retenant que les données de qualité de vie de l'essai clinique APPLY-PNH.		+	
L'application de désutilités estimées à partir de questionnaires EQ-5D-3L à des scores d'utilité par état de santé issues de l'EQ-5D-5L n'est pas discutée par l'industriel.	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	FABHALTA® (iptacopan), 200 mg – boîte de 56 gélules, voie orale, 200 mg deux fois par jour.
Laboratoire	Novartis Pharma S.A.S.
Domaine thérapeutique	Maladie rare, hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN).
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 17/05/2024. Libellé de l'indication AMM : « FABHALTA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique ».
Indication demandée au remboursement	Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les patients adultes anémiques (Hb < 10g/dL) après un traitement par un inhibiteur du complément C5.
SMR revendiqué	Important.
ASMR revendiquée	III (modérée) au même titre qu'ASPAVELI (pegcetacoplan).
Statut particulier	Médicament orphelin.
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur l'organisation des soins et la prise en charge des patients en lien avec le mode d'administration de FABHALTA® (iptacopan).
Accès dérogatoire	Accès précoce depuis le 02/05/2024. Indication : Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les patients adultes anémiques (Hb < 10 g/dL) après un traitement par un inhibiteur du complément C5.
Indemnité maximale d'AAP	Prix unitaire (pour une boîte de 56 comprimés) : 29 590,96 € HT.
Population cible revendiquée CA annuel toutes indications confondues	Population cible : 270 patients. CA toutes indications confondues [REDACTED] d'euros HT en 2 ^e année pleine de commercialisation de l'indication évaluée.
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	Allemagne : prix non publié à la date du dépôt. Espagne : non commercialisé. Italie : non commercialisé. Royaume-Uni : prix non publié à la date du dépôt.

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

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

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le principe actif de FABHALTA est l'iptacopan. L'iptacopan est un inhibiteur du facteur B du complément, hautement sélectif et réversible, qui agit en se liant au fragment B catalytiquement actif. En exerçant un rôle au niveau proximal de la cascade d'activation du complément, l'iptacopan permet une large régulation sur la formation du C3b et du complexe d'attaque membranaire (CAM) avec un double contrôle de l'hémolyse intra-vasculaire (action terminale) et de d'hémolyse extra-vasculaire (action proximale).
Pathologie concernée	Traitement de l'hémoglobinurie paroxystique nocturne chez les patients adultes anémiques (Hb < 10 g/dL) après un traitement par un inhibiteur du complément C5.
Prise en charge thérapeutique	La stratégie de prise en charge en France des patients atteints d'HPN est définie dans le Protocole National de Diagnostic et de Soins relatif aux Aplasies Médullaires Acquises et Constitutionnelles (version 01/03/2023). Sans traitement, l'évolution de la maladie est variable et engage le pronostic vital par ses complications : événements thromboemboliques (responsables de 40 à 67% des décès), hémorragies, infections, insuffisance rénale et médullaire. Le traitement spécifique de première intention de l'HPN repose principalement sur l'administration d'un inhibiteur du complément C5 en intraveineuse dans un cadre hospitalier ainsi que sur les transfusions sanguines en cas d'anémie sévère.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Traitements de 2ème intention chez les patients présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois.

L'industriel mentionne plusieurs études en cours :

Tableau 4. Programme d'étude dans l'indication évaluée : Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne

Nom de l'étude	Schéma de l'étude	Disponibilité des données
Etude d'extension NCT04747613	Etude d'extension multicentrique évaluant la sécurité et la tolérance à long terme de l'iptacopan (LNP023) chez les patients atteints d'HPN et ayant participé aux études de phase 2 et de phase 3 évaluant l'iptacopan dans l'indication HPN.	En cours Fin étude 2028
APPULSE NCT05630001	Etude clinique multicentrique à bras unique, en ouvert évaluant l'efficacité et la sécurité de l'iptacopan administré par voie orale, deux fois par jour, chez les patients adultes atteints d'HPN avec un taux d'hémoglobine (Hb) ≥ 10 g/dL après un traitement de 6 mois par un inhibiteur du complément C5 et passant à l'iptacopan.	En cours Fin étude Q4 2024
Etude pédiatrique	Etude de phase III multicentrique à bras unique évaluant la pharmacocinétique, la sécurité et la tolérance de l'iptacopan chez les patients pédiatriques atteints d'HPN âgés de 2 à < 18 ans.	Démarrage Q2 2025

Dans d'autres indications :

Plusieurs études sont en cours dans la néphropathie à IgA, la néphropathie C3G, le syndrome hémolytique et urémique atypique, la néphropathie à complexe immunitaire, la néphropathie Lupique et dans la vascularite à ANCA.

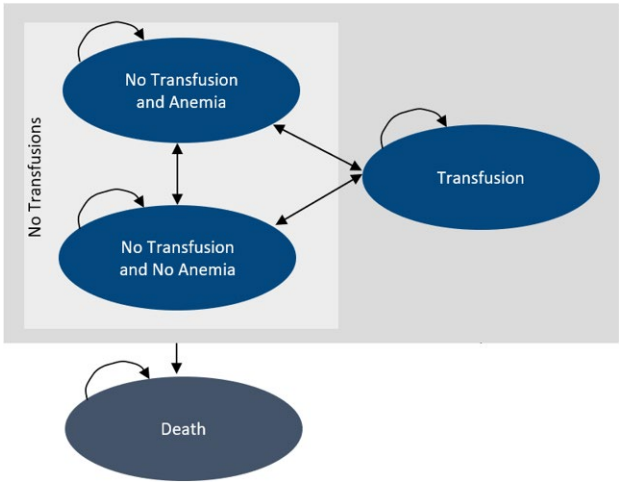
3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Evaluer l'efficience d'iptacopan en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5.	L'objectif de l'analyse est restreint par rapport à l'AMM mais est cohérent avec le périmètre pour lequel une ASMR III est demandée et les données cliniques sur lesquelles reposent l'évaluation médico-économique. Ainsi, l'évaluation porte uniquement chez les patients présentant un taux d'hémoglobine < 10g/dL et préalablement traités par un inhibiteur du complément C5 (IC5). La population d'analyse représenterait 270 patients sur un total de 680 patients atteints d'HPN en France, soit 40% de la population couverte par l'AMM.	Aucune
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (ACU) <i>Analyse de sensibilité</i> : NA	Conformément au guide méthodologique pour l'évaluation économique de la HAS, il était attendu que l'analyse coût-utilité soit accompagnée d'une analyse coût-efficacité (ACE) fondée sur l'évaluation de la durée de vie. Toutefois, aucun impact sur la mortalité du traitement n'est démontré à ce jour. De plus, aucune donnée ne permet de quantifier l'impact d'une anémie persistante sous IC5 sur l'espérance de vie. Ainsi, l'absence de réalisation d'une ACE est acceptable compte tenu de l'absence de différentiel sur la mortalité démontré entre les traitements.	Aucune
Perspective : collective restreinte au système de santé	Conforme.	Aucune
Horizon temporel : à durée déterminée de 10 ans Le choix de l'horizon temporel repose notamment sur : - l'âge moyen des patients de l'essai clinique APPLY-PNH (51 ans) ; - le caractère chronique de l'HPN et l'espérance de vie des patients, proche de celle de la population générale ; - l'incertitude relative à l'extrapolation de l'effet traitement ; - les modèles économiques publiés dans l'indication.	Au regard de l'histoire naturelle de la maladie et de la chronicité de l'HPN, retenir un horizon temporel long se justifie. Toutefois, l'incertitude générée par les hypothèses de modélisation, relatives notamment à l'estimation de l'effet traitement entre l'iptacopan et le pegcetacoplan et l'extrapolation de l'effet traitement sur l'ensemble de l'horizon temporel sont soulignées. Par ailleurs, il n'est pas démontré à ce jour d'impact du traitement sur la mortalité. Compte tenu de ces limites, un horizon temporel à durée limitée à 10 ans semble adapté dans ce contexte.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : 5 ans (RDCR +0,6%) et 20 ans (RDCR 0%)</i>	De plus, les analyses de sensibilité en scénario réalisées (5 ans et 20 ans) montrent un impact faible du choix de l'horizon temporel sur le RDCR.	
Actualisation : 2,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -0,1%), 4,5% (RDCR +0,1%)</i>	Conforme.	Aucune
Population d'analyse : correspond aux patients de l'essai clinique APPLY-PNH, soit la population des patients adultes atteints d'HPN, et présentant une anémie hémolytique (Hb < 10g/dL) après un traitement par inhibiteur du complément C5. Sous-population d'analyse : aucune.	La population d'analyse correspond à celle pour laquelle une ASMR III est revendiquée. L'absence d'analyse en sous-population est acceptable. Les résultats du <i>forest plot</i> de l'essai clinique APPLY-PNH ne suggèrent pas de variation significative de l'effet traitement en fonction des sous-groupes. De plus, il n'est pas attendu d'hétérogénéité en termes de coûts ou de prise en charge entre des sous-populations.	Aucune
Options comparées Intervention évaluée : iptacopan Comparateurs : – inhibiteurs du complément C5 (IC5) : bras mixte composé de l'éculizumab et du ravulizumab ; – pegcetacoplan. Comparateurs non retenus : – danicopan • L'exclusion est justifiée par l'industriel, notamment en raison : - du développement concomitant à celui d'iptacopan ; - de l'absence de prix ou d'indemnité maximale au moment du dépôt du dossier. <i>Analyses de sensibilité : NA</i>	Chez les patients en échec de traitement par IC5, la poursuite du traitement par éculizumab ou ravulizumab reste l'option la plus utilisée en pratique courante. Le taux d'utilisation en pratique réelle des différents comparateurs souligne par ailleurs le faible recours au pegcetacoplan dans l'indication. La modélisation d'un bras mixte composé d'éculizumab et de ravulizumab est acceptable, en raison de la démonstration de la non-infériorité du ravulizumab par rapport à l'éculizumab dans le traitement de l'HPN (avis de CT du 16/12/2020). Ainsi, bien que la répartition des traitements dans le bras mixte ne soit pas représentative de la pratique courante [Cf. population simulée], cette différence n'est pas attendue avoir un impact sur l'efficacité, mais uniquement sur les coûts dans la mesure où il n'est pas modélisé de différentiel d'efficacité entre les traitements du bras mixte. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques n'a pas été considérée comme un comparateur pertinent, car son utilisation est limitée en cas d'échec aux traitements médicamenteux, chez les patients ayant une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique. De plus, son utilisation est marginale en pratique courante.	Aucune
Modélisation		
Population simulée : correspond à la population ITT de l'essai clinique APPLY-PNH (ayant inclus 15 patients français) <i>Analyse de la représentativité</i> : comparaison des caractéristiques des patients de l'essai clinique APPLY-PNH et des patients français de l'essai aux	La population simulée dans le modèle est celle de l'essai clinique APPLY-PNH, et est cohérente avec la population d'analyse, à savoir des patients adultes atteints d'HPN présentant une anémie hémolytique après un traitement par IC5. Concernant l'analyse de la représentativité de la population simulée, un nombre de caractéristiques des patients limité a pu être comparé et discuté, compte tenu de la	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
caractéristiques des patients de l'accès précoce accordé à l'iptacopan le 2 mai 2024 et des patients HPN issus de la littérature, à savoir : • Essai clinique PEGASUS de phase III ayant évalué l'efficacité et la tolérance de pegcetacoplan ; • Etude BOI : étude du fardeau de la maladie chez les patients traités par anti-C5 en France, Allemagne, Royaume-uni ; • Enquête Alexion sur le parcours de soins et le quotidien de patients français ; • Etude de Griffin et al. 2024 (6) : étude de vie réelle sur l'utilisation de pegcetacoplan au Royaume-Uni et France ; • Etude médico-administrative PMSI chez les patients avec réponse insuffisante aux anti-C5. <i>Analyses de sensibilité :</i> – répartition des IC5 selon des données de vie réelle française (47% ravulizumab) (RDCR -13,1%) ; – répartition selon une hypothèse d'un taux d'utilisation du ravulizumab de 80% (RDCR -49,4%).	rareté de la pathologie. Toutefois, au regard des données d'accès précoce (n=20), le pourcentage de transfusions dans les 12 mois, et le nombre de transfusions moyen parmi les patients déjà transfusés par rapport aux données de l'essai clinique APPLY-PNH sont hétérogènes, rendant la transposabilité de la population simulée discutable. La répartition des traitements du bras mixte de l'essai clinique APPLY-PNH, et donc de la population simulée, ne semble pas représentative de la vie réelle. La proportion de patients traités par ravulizumab dans l'essai est inférieure à la pratique courante : les patients de l'essai sont traités à 35% par ravulizumab (0% parmi les patients français de l'essai), alors que selon l'étude PMSI réalisée par l'industriel, la proportion de patients français traités par ravulizumab serait de 47%. De plus, une utilisation prévisionnelle croissante du ravulizumab par rapport à l'éculizumab est attendue, en raison de son rythme d'administration (toutes les 8 semaines <i>versus</i> toutes les 2 semaines). Néanmoins, l'impact attendu sur les résultats est restreint aux coûts, compte tenu de l'hypothèse d'équivalence entre les IC5 retenue sur l'efficacité, et des analyses de sensibilité en scénario testant une répartition des traitements alternative sont fournies. Par ailleurs, les doses d'éculizumab modélisées pourraient être sous-estimées par rapport à la pratique courante, car les ajustements de dose n'étaient pas prévus dans l'essai APPLY-PNH. L'augmentation des doses observée en pratique courante, est susceptible d'avoir un impact sur les coûts et sur l'efficacité de l'éculizumab. L'impact sur les coûts est exploré à travers des analyses de sensibilité en scénario [cf. analyse critique sur l'estimation des coûts]. L'analyse de la représentativité des caractéristiques de la population simulée par rapport à celles la population française traitée ou susceptibles d'être traitée en pratique courante reste toutefois limitée au regard du peu de donnée disponible dans le contexte d'une maladie rare.	Importante
Modèle : Markov à 4 états de santé Etats du modèle : – « Anémie, pas de transfusion » ; – « Pas d'anémie, pas de transfusion » ; – « Transfusion » ; – « Décès ».	De manière générale, la structure du modèle est bien décrite et justifiée. Le recours à un modèle de type markovien est adapté à l'histoire naturelle de la pathologie, avec une chronicité de la maladie, ainsi qu'aux données cliniques disponibles. Par ailleurs, la structure choisie est cohérente avec les modèles proposés dans la littérature dans la pathologie de l'HPN. La justification apportée pour ne considérer les complications de la maladie comme des états de santé est acceptable, dans la mesure où les événements vasculaires majeurs et les hémolyses aiguës n'impliquent pas une transition du patient vers un autre état de santé, et sont des événements résolutifs.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Figure 1 : structure du modèle – [source : rapport technique de l'industriel octobre 2024]  La justification du modèle repose sur différents éléments, à savoir : – l'histoire naturelle de la maladie ; – l'analyse des évaluations économiques publiées dans l'HPN ; – les données les plus robustes permettant d'alimenter le modèle (données disponibles dans APPLY-PNH) ; – l'analyse des évaluations économiques publiées dans l'HPN ; – les événements et états de santé attendus discriminants en termes de qualité de vie et de coût pour les patients.	La définition de l'anémie correspond à un taux d'Hb < 10 g/dl, qui est cohérente avec le seuil retenu dans l'essai clinique APPLY-PNH. Un seuil de 10,5 g/dl est testé en analyse de sensibilité en scénario, diminuant le RDCR de 7% de l'analyse de référence. Enfin, la structure markovienne choisie implique des probabilités de transition constantes dans le temps. Une discussion sur cette hypothèse et le cas échéant, le non-choix d'un modèle semi-markovien aurait été intéressante, sachant qu'il n'est pas proposé de périodes de temps pour estimer les probabilités de transition, fixes sur l'ensemble de la durée de simulation.	
Événements intercurrents • Evènements cliniques liés à l'HPN : – hémolyse aigüe et événements vasculaire majeurs (MAVE) : les probabilités de survenue des complications sont intégrées à partir d'un taux annuel par traitement ; – surcharge en fer : taux appliqué par cycle à l'état transfusion et issu de l'avis économique du pegcetacoplan. • Effets indésirables (EIs) : les EIs ne sont pas intégrés. • Arrêts de traitement : aucun arrêt de traitement n'est modélisé.	Evènements cliniques liés à l'HPN [Cf. Méthode d'estimation des événements intercurrents] Effets indésirables : Le choix de ne pas modéliser les EIs est justifié par l'industriel en raison du profil de tolérance d'iptacopan, qui semble plus favorable que celui des IC5 et du pegcetacoplan. L'impact de ce choix sur les résultats est inconnu mais attendu limité, au regard des faibles taux d'EIs observés dans les essais cliniques.	[cf. Méthodes d'estimation des événements intercurrents]

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité :</i> – <i>surrisque de mortalité équivalent dans tous les états de santé (RDCR +0%) ;</i> – <i>prise en compte des arrêts de traitement pour le pegcetacoplan (RDCR +0%) ;</i> – <i>arrêt de traitement « toutes causes » (RDCR +0,1%) ;</i> – <i>pas d'événements intercurrents (RDCR +9,7%).</i>	Arrêts de traitement : Le choix de ne pas modéliser d'arrêt de traitement pour les trois bras de traitement a été réalisé par l'industriel à l'occasion de l'échange technique, afin de limiter l'incertitude associée aux arrêts de traitement. L'HPN étant une maladie chronique nécessitant un traitement à vie, il n'est pas attendu que les traitements soient arrêtés. Initialement, une probabilité d'arrêt était modélisée uniquement pour le pegcetacoplan reposant sur l'essai clinique PEGASUS, dans lequel 11% des patients ont arrêté le traitement pour manque d'efficacité, puis une absence d'arrêt pour les autres traitements en cohérence avec l'essai clinique APPLY-PNH, dans lequel aucun arrêt de traitement n'a été observé pour l'iptacopan ou les IC5 (en dehors d'une interruption pour grossesse). L'hypothèse d'absence d'arrêt de traitement pour les trois bras de traitement est ainsi plus cohérente avec l'hypothèse d'équivalence sur l'efficacité retenue pour le pegcetacoplan et l'iptacopan. En raison du mode d'administration d'iptacopan (200mg par voie orale deux fois par jour), une discussion relative à l'observance attendue d'iptacopan en vie réelle aurait été intéressante. Bien que l'observance dans l'essai clinique APPLY-PNH était proche de 100%, le cadre réglementé d'un essai clinique n'est pas transposable à la pratique courante et l'observance attendue aurait pu être discutée au regard de données d'autres médicaments par voie orale. De plus, le risque de crises hémolytiques en cas de manquement de doses n'a pas été discuté par l'industriel.	
Gestion de la dimension temporelle • Durée de simulation : 10 ans ; • Cycles : 4 semaines, avec correction de demi-cycle. • Hypothèses d'extrapolation : – extrapolation de l'effet traitement : hypothèse de l'effet traitement d'iptacopan versus le bras mixte inhibiteurs du complément C5 de l'essai clinique APPLY-PNH appliqué sur toute la durée de simulation ; – extrapolation de la survenue des événements : hypothèse d'une survenue des événements observés dans les essais cliniques PEGASUS et APPLY-PNH (phase d'extension incluse) ;	La durée de simulation réduite à 10 ans est cohérente avec le choix de l'horizon temporel [cf. analyse critique sur l'horizon temporel]. La durée des cycles de 4 semaines est adapté au regard du rythme d'administration des traitements. Les données de suivi à 48 semaines de l'essai clinique APPLY-PNH soulignent une tendance d'un maintien de l'effet traitement d'iptacopan versus les IC5. Des données à long terme portant sur l'éculizumab et le ravulizumab permettent d'appuyer l'hypothèse d'une efficacité maintenue dans le temps pour les IC5. Cependant, la persistance de l'effet traitement des IC5 porte sur des traitements ayant un mécanisme d'action différent. De plus, les données de suivi du pegcetacoplan, inhibiteur proximal de la voie du complément, rapportent un nombre non négligeable d'arrêt de traitement pour manque d'efficacité. Bien que les arrêts de traitement ne soient pas	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																				
extrapolation des coûts et utilités : application des coûts unitaires identique dans le temps, et les scores d'utilité et désutilités sont invariants dans le temps. Analyses de sensibilité : extrapolation de l'effet traitement avec une perte de l'effet (Frontière d'efficience inchangée, RDCR+53%).	modélisés, l'extrapolation d'un effet traitement constant jusqu'à 10 ans demeure une hypothèse forte au regard des données disponibles (données de suivi à 48 semaines) pour l'iptacopan. Il n'est toutefois pas attendu a priori de mécanisme de résistance au traitement en pratique courante. Des données de vie réelle à plus long terme permettront de corroborer cette hypothèse forte. Une analyse de sensibilité en scénario intégrant une perte progressive linéaire de l'effet traitement de la fin du suivi jusqu'à la fin de la simulation (sans arrêt de traitement), augmente le RDCR de 53%. L'intégration d'un risque constant de survenue des événements liés à la maladie aurait pu être davantage discuté, notamment au regard de sa plausibilité clinique.																					
Méthodes d'estimation des probabilités de transition Source de données pour documenter le taux d'hémoglobine et le recours à la transfusion et la mortalité : essai clinique APPLY-PNH (phase III randomisée, comparative) ayant comparé les inhibiteurs du complément C5 à iptacopan, données à 24 semaines utilisées ; données de mortalité de la population générale (données INSEE). Méthode d'estimation des probabilités de transition Hypothèse d'équivalence en termes d'efficacité pour l'iptacopan et le pegcetacoplan. Transition vers les états « anémie » et « transfusion » : utilisation des données individuelles de l'essai clinique APPLY-PNH avec un modèle de régression logistique multinomial. Matrice de transition d'iptacopan et du pegcetacoplan : <table><tr><th>De...</th><th colspan="3">Vers...</th></tr><tr><th></th><th>Anémie</th><th>Pas d'anémie</th><th>Transfusion</th></tr><tr><th>Anémie</th><td>28%</td><td>67%</td><td>4%</td></tr><tr><th>Pas d'anémie</th><td>7%</td><td>93%</td><td>0%</td></tr><tr><th>Transfusion</th><td>27%</td><td>59%</td><td>14%</td></tr></table>	De...	Vers...				Anémie	Pas d'anémie	Transfusion	Anémie	28%	67%	4%	Pas d'anémie	7%	93%	0%	Transfusion	27%	59%	14%	L'estimation des probabilités de transitions entre l'iptacopan et le pegcetacoplan reposant sur les données à 24 semaines (période randomisée) de l'essai clinique APPLY-PNH, date de point de point de l'analyse des co-critères de jugement principaux, est acceptable. Les données de suivi à 48 semaines de l'essai clinique APPLY-PNH d'iptacopan sont intégrées dans une analyse de sensibilité en scénario et l'impact sur les résultats est faible. Le recours à un modèle de régression logistique multinomial pour estimer les probabilités de transition à partir de l'essai clinique repose sur la publication Hakimi et al 2022 (1). Les conditions d'application d'un modèle logistique multinomial ne sont pas discutées et justifiées par l'industriel. L'industriel justifie l'hypothèse d'équivalence entre l'iptacopan et le pegcetacoplan compte-tenu des limites de la comparaison indirecte réalisée et du caractère conservateur de ce choix, au regard des résultats issus de la MAIC non ancrée favorables à l'iptacopan. Bien que des résultats de la MAIC non ancrée sont en faveur de l'iptacopan, ces résultats sont incertains en raison : de l'absence de prise en compte de toutes les variables pronostiques (3/6) entraînant un risque important de biais résiduel ; de la taille effective de l'échantillon (n=16), réduit de plus de 70% par rapport à la taille initiale de l'échantillon ; du choix de retenir la MAIC non ancrée, alors que la MAIC ancrée présente des résultats plus hétérogènes.	Mineure
De...	Vers...																					
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion																			
Anémie	28%	67%	4%																			
Pas d'anémie	7%	93%	0%																			
Transfusion	27%	59%	14%																			

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM		Réserve		
Matrice de transition des inhibiteurs du complément C5 (eculizumab et ravulizumab) :		L'analyse de sensibilité en scénario considérant les résultats de la MAIC non ancrée a très peu d'impact sur le RDCR (+1%) car les résultats sont estimés <i>versus</i> IC5 et le pegcetacoplan reste dominé. L'hypothèse d'équivalence privilégiée comme alternative à la prise en compte de la comparaison indirecte est très incertaine en l'absence de données de preuves méthodologiquement robustes, mais resterait une hypothèse simplificatrice plausible d'un point de vue clinique au regard du mécanisme d'action de ces deux produits. En effet, tous deux sont des inhibiteurs proximaux du complément, bien que l'iptacopan soit un inhibiteur du facteur B et le pegcetacoplan un inhibiteur du C3. De plus, le pegcetacoplan occupe une place limitée sur le marché français dans la prise en charge des patients de l'indication. Selon les données de remboursement de l'Assurance Maladie (Médic'AM), en mai 2024, le pegcetacoplan devrait avoir traité environ 45 patients – soit seulement 16% de sa population cible.		Importante		
De...	Vers...					
	Anémie				Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	61%				8%	31%
Pas d'anémie	52%				48%	0%
Transfusion	29%	5%	67%			
– Transition vers l'état « décès » : application de la mortalité de la population générale, sans surrisque. • Répartition des patients à l'entrée du modèle : pourcentage observé dans l'essai clinique APPLY-PNH : – anémie : 74% des patients ; – pas d'anémie : 0% des patients ; – pas de transfusion : 26% des patients. <i>Analyses de sensibilité :</i> – définition des états de santé « anémie » (taux d'Hb<10) et matrice de transition (APPLY-PNH 48 semaines) avec hypothèse d'équivalence entre l'iptacopan et le pegcetacoplan (RDCR -3,9%) ; – définition des états de santé « anémie » (taux d'Hb<10,5) et matrice de transition (APPLY-PNH 24 semaines) avec hypothèse d'équivalence entre l'iptacopan et le pegcetacoplan (RDCR -7%) ; – définition des états de santé « anémie » (taux d'Hb<10,5) et matrice de transition PEGASUS (Hakimi et al.) (1) (RDCR -12,1%) ; – définition des états de santé « anémie » (taux d'Hb<10,5) et matrice de transition avis CEESP du pegcetacoplan (RDCR -14,7%) ; – définition des états de santé « anémie » (taux d'Hb<10,5) et matrice de transition issue de la MAIC sans hypothèse d'équivalence entre l'iptacopan et le pegcetacoplan (RDCR +0,9%).						

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Méthodes d'estimation des événements intercurrents Evènements cliniques liés à l'HPN : – Hémolyse aigüe et événements vasculaire majeurs (MAVE) : • Source de données : - données à 48 semaines de l'essai clinique APPLY-PNH pour l'iptacoplan ; - données à 24 semaines de l'essai clinique APPLY-PNH pour les IC5 ; - données à 48 semaines de l'essai clinique PEGASUS pour le pegcetacoplan. • Les probabilités de survenue des complications sont intégrées à partir d'un taux annuel par traitement, observé dans les essais cliniques. – Surcharge en fer : taux appliqué par cycle à l'état transfusion et issu de l'avis économique du pegcetacoplan. Effets indésirables (EIs) : les EIs ne sont pas intégrés. Arrêts de traitement : aucun arrêt de traitement n'est modélisé. <i>Analyses de sensibilité :</i> – <i>taux d'hémolyse aiguë équivalent pour l'iptacoplan et le pegcetacoplan : modification de la frontière d'efficience, RDCR de pegcetacoplan versus iptacoplan de 1 174 453 911 €/QALY ;</i> – <i>équivalence des événements intercurrents pour l'iptacoplan et le pegcetacoplan (frontière d'efficience inchangée, RDCR +0%)</i>	Evènements cliniques : L'intégration d'un taux annuel d'hémolyse directement observé dans les essais cliniques pour les trois bras de traitement est source d'incertitude en raison : – de l'hétérogénéité entre les populations des essais cliniques APPLY-PNH et PEGASUS ; – de la définition retenue pour définir les hémolyses, différente entre les deux essais ; – de l'absence d'information concernant les antécédents des patients de l'essai clinique APPLY-PNH en termes de crises hémolytiques ; – de l'incohérence de ce choix avec l'hypothèse d'équivalence d'efficacité faite entre l'iptacoplan et le pegcetacoplan. Selon avis d'experts HAS, au regard du mécanisme d'action de l'iptacoplan proche de celui du pegcetacoplan (inhibiteur proximal de la voie du complément permettant d'agir à la fois sur l'hémolyse intra- et extravasculaire) et en l'absence de données comparatives, on ne peut présumer d'un moindre risque d'hémolyse avec l'iptacoplan en comparaison au pegcetacoplan. En effet, à ce jour, il ne peut être soutenu que les fréquences de survenue des hémolyses aiguës soient significativement différentes entre l'iptacoplan et le pegcetacoplan, malgré les taux observés dans les différents essais cliniques. Cette hypothèse a un impact majeur sur les résultats de l'analyse, puisqu'en, considérant un taux identique d'hémolyse pour l'iptacoplan et le pegcetacoplan dans une analyse de sensibilité en scénario, la frontière d'efficience est modifiée, composée alors des IC5, d'iptacoplan et de pegcetacoplan, et conduit à un RDCR de 1 174 453 911 €/QALY de pegcetacoplan versus iptacoplan.	Importante
Validation		
Vérification technique : vérification du sens général des résultats et vérification cellule par cellule du calcul. Validation interne : les résultats de l'essai clinique à 24 et 48 semaines ont été comparés avec ceux des patients sur les 12 premiers cycles du modèle. Validation externe : – validation des matrices de transitions d'iptacoplan et de pegcetacoplan ;	Validation interne : Les matrices de transition d'iptacoplan à 24 et 48 semaines sont similaires et cohérentes avec les données de l'essai clinique APPLY-PNH, qui montrent une réponse stable à l'iptacoplan avec une majorité des patients présentant un taux d'Hb >10 g/dL sur les 48 semaines.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– validation de la matrice de transition du bras mixte composé des IC5 ; – validation des sorties concernant les transfusions reçues ; – validation des sorties concernant les événements ; – validation des données d'utilité. Validation croisée : comparaison du modèle avec les évaluations économiques réalisées dans l'indication : – ICER ,2023 ; – avis du NICE relatif au pegcetacoplan, 2022 ; – avis de la HAS relatif au pegcetacoplan, 2022 ; – étude d'Hakimi, 2022 (1) ; – évaluation des analyses économiques de danicopan et d'iptacopan sou- – mises, 2024.	Validation externe : La matrice de transition appliquée pour l'iptacopan et le pegcetacoplan a été mise en perspective avec les matrices appliquées dans les évaluations portant sur le pegcetacoplan (retenant un taux de 10,5 g/dL pour définir l'anémie). Les matrices de transition montrent une tendance similaire, à l'exception de la probabilité de transition de l'état « transfusion » à l'état « pas d'anémie ». La matrice de transition du bras IC5 a été mise en perspective avec les matrices publiées pour ces traitements. Des différences sont observées entre la matrice appliquée dans le modèle et celle appliquée dans l'avis économique du pegcetacoplan. Toutefois, en raison des différences entre la structure des essais cliniques APPLY-PNH et PEGASUS, ces résultats sont à lire avec précaution. Les taux d'hémolyse modélisés ont été comparés aux données de l'essai clinique PEGASUS pour l'éculizumab, à une étude de vie réelle pour le pegcetacoplan, et à une étude de suivi de long-terme pour l'iptacopan. Les taux modélisés apparaissent cohérents, bien que le recul des études mobilisées pour la validation soit assez faible. Les valeurs des scores d'utilité utilisées dans le modèle ont été comparées aux valeurs de l'essai clinique APPLY-PNH à 24 semaines ainsi qu'aux valeurs issues d'un mapping entre le QLQ-C30 et l'EQ-5D-5L. Le recours aux données d'APPLY-PNH, qui sont déjà mobilisées dans la modélisation, ne peut pas être considéré comme de la validation externe. La comparaison aux scores d'utilité issus du mapping entre le QLQ-C30 et l'EQ-5D-5L est également questionnable, car ces données ont fait l'objet d'une réserve majeure dans l'avis économique du pegcetacoplan. Validation croisée : L'exercice de validation croisée est correctement mené.	
Estimation de l'utilité		
– Sources de données : • recueil de données de qualité via le questionnaire EQ-5D-5L dans les essais cliniques APPOINT-PNH et APPLY-PNH ; • application de scores de désutilité liées aux complications (hémolyse aigue, évènement vasculaire majeur, surcharge en fer) : littérature. • Scores d'utilité relatifs aux états de santé introduits dans le modèle :	L'estimation des scores d'utilité relatifs aux états de santé est décrite. Les données de qualité de vie issues de questionnaires EQ-5D-5L de l'essai clinique pivot APPLY-PNH sont mobilisées, et sont regroupées avec les données de l'essai clinique APPOINT-PNH (essai de phase III mono-bras). Une description de la méthodologie de l'essai clinique APPOINT-PNH ainsi que des caractéristiques des patients inclus aurait pu être fournie dans le rapport technique.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEM	Réserve
- regroupement des données des essais cliniques APPOINT-PNH et APPLY-PNH ; - analyse multivariée à partir d'un modèle linéaire mixte à mesures répétées ; - covariables retenues : états de santé, l'utilité à <i>baseline</i>.		L'industriel justifie le regroupement des deux essais afin d'augmenter la taille de l'échantillon. Toutefois, ce choix pose plusieurs interrogations méthodologiques : - l'essai clinique APPOINT-PNH (patients atteints d'HPN en première ligne, naïfs d'IC5) ne porte pas sur l'indication évaluée. A titre indicatif et non exhaustif, il pourrait être attendu une différence en termes de gain de qualité de vie lors de l'instauration d'un traitement, entre des patients naïfs de traitement, et des patients anémiques sous IC5 ; - l'essai clinique APPOINT-PNH est un essai clinique mono-bras, qui n'a donc pas recueillie la qualité de vie des patients traités par IC5. Le regroupement des données de qualité de vie contribue à accentuer le déséquilibre entre les deux bras. En effet, le nombre de questionnaires EQ-5D-5L disponibles pour l'état « pas d'anémie sans transfusion » est de 575 : pour l'iptacopan et de 8 pour les IC5. - le regroupement d'un essai randomisé avec un essai mono-bras compromet l'intégrité de la randomisation et risque fortement d'induire un biais de sélection ; - l'hypothèse clinique formulée par l'industriel selon laquelle la différence de qualité de vie entre des patients naïfs de traitement et ceux dont la maladie n'est pas contrôlée sera dépendante de la proportion de patients ayant besoin d'une transfusion ou toujours anémiés à l'inclusion n'est pas suffisante à elle seule pour justifier un tel choix. Par ailleurs, l'industriel n'a pas réalisé d'exercice approfondi et détaillé de comparabilité des patients de l'essai APPLY-PNH avec ceux de l'essai APPOINT-PNH et, à titre indicatif, des différences sont observées entre les caractéristiques démographiques des deux populations, notamment en termes d'âge et de genre. - Au-delà des limites précédentes : - l'argument statistique selon lequel le coefficient de la covariable « étude » issu du modèle de régression est non significatif est incertain et insuffisant, en raison de la vraisemblable colinéarité entre la variable « étude » et le facteur traitement (l'essai APPOINT-PNH est une étude mono-bras). Les modèles estimés avec l'effet traitement sans la variable « étude » et avec la variable « étude » sans inclusion de l'effet traitement ne sont pas fournis et documentés par l'industriel. - il aurait été attendu a minima de fournir les valeurs d'utilité estimées par un modèle mixte n'intégrant que l'essai clinique APPLY-PNH à titre de comparaison, et de fournir une analyse de sensibilité en scénario associée. L'impact sur les résultats de ce choix n'est ainsi pas connu. - Les analyses de sensibilité déterministes fournies soulignent par ailleurs la forte variabilité du RDCR en fonction des variations des scores d'utilité dans les bornes basses et hautes de leur intervalle de confiance (-44% et +132% sur le RDCR).	
Scores d'utilité intégrés dans le modèle en analyse de référence			
Etat de santé	Utilité		
Anémie	0,915 (0,833 – 0,971)		
Pas d'anémie	0,958 (0,925 – 0,982)		
Transfusion	0,896 (0,819 – 0,954)		
Scores de désutilité intégrés dans le modèle en analyse de référence			
Etat de santé	Perte de QALY	Désutilité appliquée dans le modèle	
Hémolyse aigue	-0,158 Lloyd et al. 2020 (3)	-0,0062	
Evènement vasculaire majeur	-0,0524 Sullivan et al. 2006 (4)	-0,0005	
Surcharge en fer	-0,042 Shafie et al. 2021 (5)	-0,0001	
Analyse complémentaire :			
utilités liées aux états de santé et dépendantes du traitement (RDCR – 46,7%).			
Analyses de sensibilité :			
- utilités issues de l'avis économique du pegcetacoplan (frontière d'efficience inchangée, RDCR -53%) ; - utilités des essais cliniques APPLY-PNH et APPOINT-PNH à 24 semaines (frontière d'efficience inchangée, RDCR -3,5%) ;			

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– prise en compte d'une désutilité liée à l'IV (frontière d'efficience inchangée, RDCR-43%) ; – absence de prise en compte des désutilités liées aux événements intercurrents (RDCR +8,2%).	Au regard de ces éléments, il était attendu que seules les données de l'essai APPLY-PNH soient mobilisées, comme demandé lors de l'échange technique. Le choix de l'industriel induit une très forte incertitude sur les résultats du modèle. Le choix d'inclure la variable « utilité à l'inclusion » dans le modèle n'a pas été discuté par l'industriel et est exclusivement fondé sur un critère statistique (i.e. significativité statistique associée à l'utilité à l'inclusion). L'absence d'analyse de sensibilité relative à son intégration ne permet pas d'en explorer l'impact sur les résultats. Le recours aux données issues de la littérature pour les désutilités est acceptable. En revanche, il est appliqué des désutilités estimées à partir de questionnaires EQ-5D-3L à des scores d'utilité par état de santé issues de l'EQ-5D-5L sans que cela ne soit discuté. <i>Analyse complémentaire – utilités dépendantes du traitement :</i> L'intégration de scores d'utilité dépendants du traitement doit être dument justifiée au regard de la pathologie, de la plausibilité clinique, du mécanisme d'action et de la documentation statistique. Les deux dimensions du questionnaire EQ-5D les plus impactées entre les deux bras sont rapportées « activités habituelles » et « anxiété dépression » de manière descriptive. Dans le modèle mixte à mesure répétées, une tendance vers une utilité dépendante du traitement est relevée. Bien que des arguments cliniques puissent être attendus, notamment sur la voie d'administration (orale pour l'iptacopan versus intraveineuse pour les IC5 et sous-cutanée pour le pegcetacoplan), un biais dans l'estimation des scores d'utilité par bras de traitement ne peut être exclu au regard du déséquilibre important du nombre de questionnaires entre les deux bras de traitement. Ainsi, le recours aux scores d'utilité indépendantes du bras de traitement en analyse de référence est à privilégier, comme ce qui a été soumis à la suite de l'échange technique. De plus, il est à souligner que le bras IC5 est composé majoritairement de l'éculizumab dont l'administration est plus contraignante que le traitement ravulizumab, attendu être davantage administré en pratique courante car le rythme d'administration est moindre (une administration toutes les 2 <i>versus</i> toutes les 8 semaines respectivement).	Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Estimation des coûts		
Actualisation des coûts en €2023 selon l'Indice des Prix à la Consommation (IPC) 2023. Coûts d'acquisition : – iptacopan : prix revendiqué par l'industriel selon la posologie théorique recommandée dans l'essai APPLY-PNH ; – IC5 : • éculizumab : 1 935,14 € TTC par flacon, selon la dose observée dans l'essai APPLY-PNH ; • ravulizumab : 14 988,66 € TTC par flacon de 100 mg/ml, selon la posologie du RCP, dépendante du poids des patients. – pegcetacoplan : 24 846,16 € TTC par boîte de 8 flacons et 3 105,77 € TTC par boîte de un flacon, selon les escalades de doses observées dans l'essai PEGASUS. Coût d'administration : – iptacopan : NA (voie orale) ; – IC5 : l'administration de l'écuzumab et du ravulizumab peut se faire en hospitalisation de jour (HDJ) ou en hospitalisation à domicile (HAD). La répartition du type de séjour a été réalisée en tenant compte des données 2022 de ScanSanté (88,78 % en HDJ et 11,22 % en HAD) ; • HDJ : 529,54 € par administration (coût d'une administration IV et du transport aller/retour) ; • HAD : 264,43 € par administration. – pegcetacoplan : l'initiation du traitement fait l'objet d'une prise en charge hospitalière en HDJ le premier mois de traitement, soit 529 € par administration. Le traitement est ensuite administré par voie sous-cutanée au domicile du patient selon le forfait de la CNAM PERFADOM. Cela correspond à un coût d'installation de 902,15 € ainsi qu'un coût hebdomadaire de 235,34 € sur la base de 2 à 3 injections par semaine.	Les postes de coûts sont présentés et la valorisation est réalisée en conformité avec les recommandations. La modélisation des doses d'écuzumab telles qu'observées dans l'essai APPLY-PNH est cohérente avec les données d'efficacité. Les coûts d'acquisition de l'écuzumab sont toutefois sous-estimés par rapport à la pratique réelle, car les ajustements de dose n'étaient pas prévus dans l'essai APPLY-PNH, alors que le PNDS propose une augmentation de la posologie pour certains patients. Des analyses de sensibilité en scénario ont été réalisées afin de prendre en compte des coûts plus cohérents avec ce qui est attendu, en modélisant les doses observées dans l'essai PEGASUS et dans l'étude PMSI. Cependant, les résultats de ces analyses sont à lire avec précaution car seul l'impact sur les coûts est modélisé, alors que l'ajustement de dose pourrait avoir un impact également sur l'efficacité de l'écuzumab [cf. analyse critique sur la population simulée]. La modélisation d'une répartition HDJ/HAD identique pour l'écuzumab et le ravulizumab est acceptable, en l'absence de données permettant de renseigner un taux différent. Il pourrait toutefois être attendu une proportion d'HAD supérieure pour l'écuzumab par rapport au ravulizumab, en raison de sa fréquence d'administration (toutes les 2 semaines versus toutes les 8 semaines pour le ravulizumab). L'impact sur les résultats est attendu faible au regard des analyses de sensibilité en scénario associées à la proportion HDJ/HAD.	[Cf. population simulée]

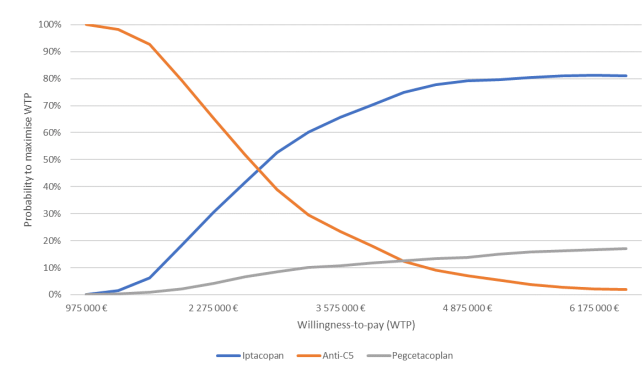
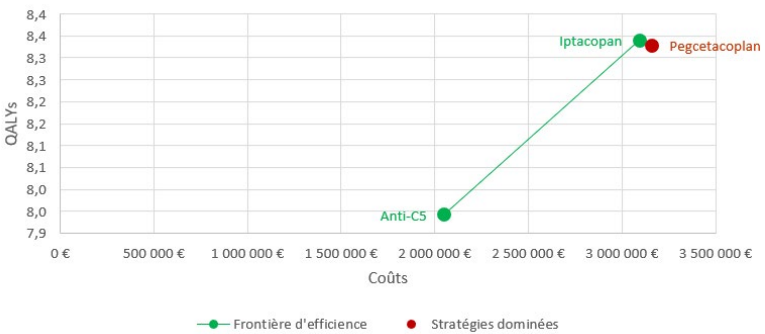
Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Suivi médical : suivi lié à la pathologie dans les différents états de santé indépendamment du traitement reçu. La consommation des ressources repose sur les recommandations françaises. La valorisation a été réalisée via les données disponibles sur le site de l'Assurance Maladie. Traitements concomitants : traitements à vie, similaires entre les 3 bras de traitement. Événements cliniques liés à l'HPN : Les coûts ont été valorisés à partir de l'Échelle nationale de coûts à méthodologie commune (ENCC), les tarifs 2024 ont été utilisés. Transfusions : le nombre moyen de transfusions par cycle est de 0,88 et a été calculé à partir de l'essai APPLY-PNH. La prise en charge a lieu à l'hôpital et sa valorisation fait l'objet de la même méthodologie que les événements cliniques liés à l'HPN. Transport sanitaire : 139,80 € aller/retour, considéré à chaque hospitalisation. Soins de fin de vie : 6 542,28 € estimé via les GHMs associés au code Z515. <i>Analyses de sensibilité :</i> – éculizumab : dose observée PEGASUS (972 mg) (RDCR -6,10%) ; – éculizumab : dose observée étude PMSI (1002 mg) (RDCR -8,85%) ; – éculizumab : 50 % des patients en escalade de dose (RDCR -13,25%) ; – utilisation de l'ENCC indépendamment du taux de sondage et l'erreur de relative (RDCR 2,7%) ; – répartition 100% HDJ (RDCR -0,5%) ; – répartition avis d'experts dans le cadre de Avis CEESP ASPAVELI 52,5% HDJ (RDCR +1,55%).		
Exploration de l'incertitude		
• Analyses de sensibilité testant l'impact de variabilité des paramètres – analyses de sensibilité déterministes Choix des bornes des IC95% lorsque disponibles, et à défaut des bornes arbitraires (+/- 20%) [cf Complément C] – Choix structurants : répartition du bras mixte des inhibiteurs C5 ; – Caractéristiques des patients : âge, proportions d'hommes ;	Dans les analyses de sensibilité en scénario, une analyse conduit à modifier la frontière d'efficacité composée d'iptacopan et des inhibiteurs C5. En effet, lorsqu'une équivalence du taux d'hémolyses aigües entre l'iptacopan et le pegcetacopan est retenue, un RDCR de pegcetacopan versus iptacopan de 1 milliard d'euros/QALY est estimé. Les matrices de transition ne sont incluses que dans les analyses de sensibilité probabilistes uniquement.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Répartition des patients dans les états de santé à l'entrée du modèle et taux annuel d'évènements ; – Utilités : utilités des états de santé et désutilités ; – Coûts : dose moyenne eculizumab et ravulizumab, % escalade de dose pegcetacoplan, coût de l'administration à l'hôpital et HDJ, proportion HAD/HDJ, coûts de suivi, coûts de l'initiation et maintenance de pegcetacoplan, coûts des hémolyses aiguës, de la surcharge de fer et des évènements vasculaires majeurs et coûts de fin de vie. • Analyses de sensibilité en scénario – Choix structurants : horizon temporel de 5 et 20 ans, taux d'actualisation de 0 et 4,5%, composition du bras inhibiteurs du complément C5 80% d'utilisation d'eculizumab ; – Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : données cliniques de l'essai clinique APPLY-PNH à 48 semaines, définition du taux d'anémie à 10,5, matrice de transition avec la source PEGASUS (Hakimi et al) (1), matrice de transition avec comme source l'avis économique pegcetacoplan, extrapolation de l'effet traitement intégrant une perte linéaire, surmortalité, arrêts de traitement (observés dans l'essai PEGASUS) (« toutes causes »), pas d'évènements intercurrents, équivalence pour le taux d'hémolyse, équivalence pour tous les évènements intercurrents pour le pegcetacoplan et l'iptacopan ; – Données d'utilité : données à 24 semaines par état de santé, prise en compte de l'ajustement lié à l'essai APPOINT dans le calcul, score d'utilité de l'avis économique du pegcetacoplan, désutilité liée au mode d'administration IV, durée des hémolyses estimées à partir des données administratives, pas de désutilités liées aux évènements, durées des hémolyses à partir de Scan santé ; – Données de coûts : dose pour l'eculizumab estimée à partir de l'essai clinique PEGASUS/de l'étude PMSI/avec 50% en escalade de dose, répartition avec 100% HDJ/sur avis d'experts dans le cadre de l'essai clinique PEGASUS, utilisation de l'ENCC indépendamment du taux de sondage et de l'erreur relative.	L'analyse de sensibilité en scénario sur les utilités, considérant les scores d'utilité issus du mapping entre le QLQ-C30 et l'EQ-5D-5L est peu pertinente, car ces données ont fait l'objet d'une réserve majeure dans l'avis économique du pegcetacoplan.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
• Analyses de sensibilité testant l'impact de variabilité des paramètres – analyses de sensibilité probabilistes : – Choix structurants : répartition du bras mixte des inhibiteurs C5 (loi binomiale). – Caractéristiques des patients : âge (loi normale inversée), proportions d'hommes (loi binomiale). – Répartition des patients dans les états de santé à l'entrée du modèle et matrices de transition (loi dirichlet) et taux annuel d'évènements (loi normale). – Utilités : utilités des états de santé (loi beta) et désutilités (loi normale) . – Coûts : dose moyenne eculizumab et ravulizumab (loi normale), % escalade de dose pegcetacoplan (loi binomiale), coût de l'administration à l'hôpital et HDJ (loi gamma), proportion HAD/HDJ (loi binomiale), coûts de suivi, coûts de l'initiation et maintenance de pegcetacoplan, coûts des hémolyses aiguës, de la surcharge de fer et des évènements vasculaires majeures et coûts de fin de vie (loi gamma).		

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

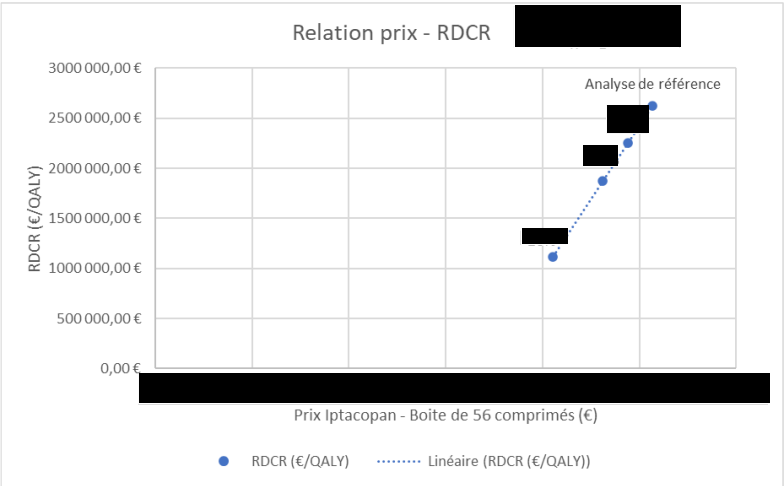
Ces résultats doivent être lus en tenant compte des réserves formulées dans l'avis de la CEESP.

Résultats de l'analyse de référence						Analyse probabiliste associée
Résultats de l'analyse de référence						Pour une probabilité de 50% d'iptacopan d'être coût-efficace, la disposition à payer est d'environ 2 850 000€/QALY. Pour une probabilité de 80% d'iptacopan d'être coût-efficace, la disposition à payer est d'environ 4 800 000 €/QALY. Le RDCR moyen versus le bras mixte inhibiteurs du complément C5 estimé sur 1000 simulations est de 2 549 805 €/QALY. Courbe d'acceptabilité 
Stratégie	Coûts (€)	AV	QALY	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)	
Inhibiteurs du complément C5	2 049 234 €	8,75	7,943	-	2 626 340 €/QALY	
FABHALTA® (ip-tacopan)	3 092 764 €	8,75	8,340	-		
ASPAVELI® (pegcetacoplan)	3 161 964 €	8,75	8,329	-	Dominé	
Frontière d'efficience de l'analyse de référence						
La frontière d'efficience est composée d'iptacopan et des inhibiteurs C5 dans l'analyse principale.						

Variation du RDCR en fonction du prix

L'équation de la relation entre le prix de FABHALTA® (iptacopan) et le RDCR versus le bras mixte inhibiteurs du complément C5 est la suivante :

Relation prix - RDCR de FABHALTA® (iptacopan) versus le bras mixte inhibiteurs du complément C5 selon le prix de FABHALTA® (iptacopan)



Résultats de l'analyse en scénario sur les baisses de prix

	RDCR vs le bras mixte inhibiteurs du complément C5	Variation vs référence
%	2 249 710 €/QALY	-14,34%
%	1 873 052 €/QALY	-28,68%
%	1 119 672 €/QALY	-57,37%

Analyse de l'incertitude

Principales hypothèses sources d'incertitude

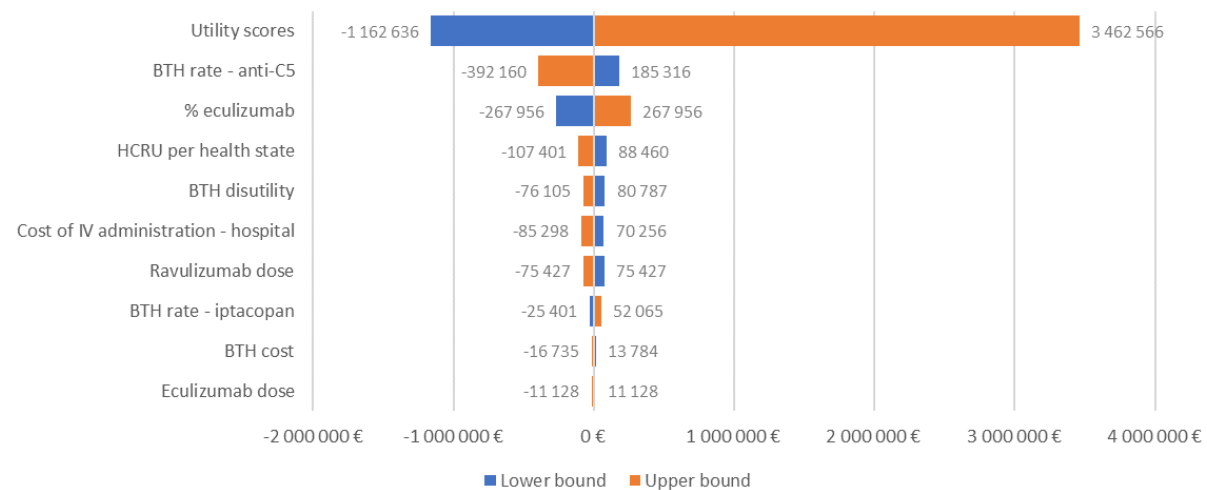
Analyse principale : 2 626 340 €/QALY	RDCR		Frontière d'efficience
Extrapolation de l'effet traitement : perte d'effet	4 023 880 €/QALY	+53,21%	Non modifiée
Utilité : Avis économique ASPAVELI® (pegcetacoplan) (mapping à partir de l'étude BOI)	1 229 791 €/QALY	-53,17%	Non modifiée
Comparateur (bras contrôle APPLY-PNH) : Composition définie sur la base d'une hypothèse d'utilisation de 80% d'ULTOMIRIS® (ravulizumab)	1 328 240 €/QALY	-49,43%	Non modifiée
Utilité : Prise en compte d'une désutilité liée à l'IV – 0,023	1 505 571 €/QALY	-42,8%	Non modifiée

Définition des états de santé « anémie » (taux d'Hb<10,5) et matrice de transition avis CEESP ASPAVELI®	2 240 079 €/QALY	-14,71%	Non modifiée
---	------------------	---------	--------------

Principales variables sources d’incertitude statistique

Analyse principale RDCR €/QALY			RDCR associé à la		Pourcentage de variation du RDCR	
	Valeur de référence	Variation	Valeur basse	Valeur haute	Min	Max
Score d'utilité (Utility scores)	Cf. complément C	IC loi beta inverse	1 463 704 €	6 088 907 €	-44%	132%
Taux d'hémolyse aigue sous inhibi- teurs du complément C5 (BTH rate - anti-C5)	0,67	IC APPLY-PNH 24 semaines	2 811 657 €	2 234 180 €	7%	-15%
% eculizumab (SOLIRIS®) dans le bras mixte	65%	IC loi binomiale inverse	2 358 384 €	2 894 297 €	-10%	10%
Coût de suivi par état de santé (HCRU per health state)	Anémie :100 € Pas d'anémie : 98 € Transfusion : 2 183 €	IC loi Gamma inverse	2 714 800 €	2 518 939 €	3%	-4%
Désutilité hémolyses	-0,006	IC loi normale inverse	2 707 127 €	2 550 235 €	3%	-3%

Diagramme en tornade



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

4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie

4.1.1. Modélisation

4.1.1.1. Population simulée

Description de la population simulée

Les caractéristiques des patients simulés proviennent de l'essai APPLY-PNH. Elles sont reportées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5. Caractéristiques des patients à l'inclusion issues de l'essai APPLY-PNH (population ITT) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Caractéristiques	Bras FABHALTA® (ip-tacopan)	Bras inhibiteurs du complément C5	Total
n	62	35	97
Age			
Moyenne (écart-type)	51,7 (16,94)	49,8 (16,69)	51,0 (16,79)
Médiane	53,0	45,0	53,0
Ecart (min-max)	22 ; 84	20 ; 82	20 ; 84
Sexe			
Homme (n, %)	19 (30,6)	11 (31,4)	30 (30,9)
Femme (n, %)	43 (69,4)	24 (68,6)	67 (69,1)
Race			
Caucasiens	48 (77,4)	26 (74,3)	74 (76,3)
Origines Africaines	2 (3,2)	2 (5,7)	4 (4,1)
Asiatiques	12 (19,4)	7 (20,0)	19 (19,6)
Durée de la maladie (en années)			
Moyenne (écart-type)	11,88 (9,813)	13,55 (10,937)	12,48 (10,208)
Répartition de la prise d'inhibiteurs du complément C5 6 mois avant la randomisation			
Eculizumab	40 (64,5)	23 (65,7)	63 (64,9)
Ravulizumab	22 (35,5)	12 (34,3)	34 (35,1)
Durée de traitement sous inhibiteurs du complément C5			
Moyenne (écart-type)	3,79 (3,534)	4,23 (3,868)	3,95 (3,644)
Dose administrée d'eculizumab			
n	40	23	63
Médiane	900,0	900,0	900,0

Ecart (min-max)	900 - 1200	900 - 1500	900 - 1500
Dose administrée de ravulizumab			
n	22	12	34
Médiane	3300,0	3300,0	3300,0
Ecart (min-max)	3000 – 3600	3000 – 3600	3000 – 3600
Niveau d'hémoglobine n (%)			
<9 g/dL	32 (51,6)	18 (51,4)	50 (51,5)
≥9 g/dL	30 (48,4)	17 (48,6)	47 (48,5)
Niveau d'hémoglobine (g/dL)			
Moyenne (écart-type)	8,933 (0,7026)	8,853 (0,8975)	8,904 (0,7749)
Niveau LDH n (%)			
≤1,5 x ULN	58 (93,5)	31 (88,6)	89 (91,8)
>1,5 x ULN	4 (6,5)	3 (8,6)	7 (7,2)
Niveau LDH (U/L)			
Moyenne (écart-type)	269,1 (70,14)	272,7 (84,80)	270,4 (75,34)
Transfusion dans les 12 mois avant le screening			
Yes	37 (59,7)	22 (62,9)	59 (60,8)
No	25 (40,3)	13 (37,1)	38 (39,2)
Transfusion dans les 6 mois avant la randomisation			
Yes	35 (56,5)	21 (20,0)	56 (57,7)
No	27 (43,5)	14 (40,0)	41 (42,3)
Nombre de transfusions dans les 6 mois avant la randomisation			
<2	38 (61,3)	21 (60,0)	59 (60,8)
≥2	24 (38,7)	14 (40,0)	38 (39,2)
Nombre de transfusions dans les 6 mois avant la randomisation parmi les patients déjà transfusés			
n	35	21	56
Moyenne (écart-type)	3,1 (2,62)	4,0 (4,39)	3,4 (3,38)
Plaquettes dans le sang (109/L)			
Moyenne (écart-type)	160,2 (63,83)	147,3 (77,01)	155,6 (68,77)
Nombre de réticulocytes dans le sang (109/L)			
Moyenne (écart-type)	193,22 (83,637)	190,59 (80,922)	192,27 (82,254)
Score FACIT-Fatigue			
n	62	33	95
Moyenne (écart-type)	34,7 (9,82)	30,8 (11,45)	33,4 (10,52)
Number of patients with at least one MAVE			

Moyenne (écart-type)	12 (19,4)	10 (28,6)	22 (22,7)
----------------------	-----------	-----------	-----------

Analyse de la représentativité de la population simulée

Dans le tableau ci-dessous sont comparées les caractéristiques des patients de l'indication selon différentes sources.

Tableau 6. Comparaison des caractéristiques patients selon différentes sources– (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Caractéristiques	APPLY-PNH	APPLY-PNH Patients français	PEGASUS	BOI Patients français	Enquête Alexion 2021 (48)	RWE ASPAVELI® (pegcetacoplan)	Etude PMSI Patients avec réponse insuffisante aux inhibiteurs du complément C5 (Annexe 3)
n	97	15	80	20	58	48	124 prévalents 24 incidents
Age							
Moyenne (écart-type)	51,0 (16,79)	45,5 (16,42)	48,8 (16)	39,3 (11,9)	NR	NR	49,55 (±18,73)
Sexe							
Femme (%)	69,10%	80,0%	61,30%	35,00%	52,00%	NR	64,50%
BIM (Kg/m2)							
Moyenne (écart-type)	25,6 (5,5)	25,9 (4,5)	26,3 (4,3)	NR	NR	NR	NR
Durée de la maladie (en années)							
Moyenne (écart-type)	12,5 (10,2)	6,9 (4,8)	10,2 (8,6)	12,1 (8,1)	9,4	NR	NR
Répartition de la prise d'inhibiteurs du complément C5 6 mois avant la randomisation							
Eculizumab	65%	100%	100%	100%	NR	NR	NR[1]
Ravulizumab	35%	0%	0%	0	NR	NR	Incidents PN (189) :47% Incidents faible répondeurs (24) :38%
Durée du traitement							
Moyenne (écart-type)	4,0 (3,7)	4,7 (3,4)	4,9 (3,6)	NR	NR	NR	Pour les 24 incidents : (âge

							initiation du traitement 45,4 (+/- 19,74)
Dose du traitement							
Dose éculizumab (en mg)	70% 900mg	Moyenne : 980 mg	77% 900mg	NR	NR	NR	Moyenne (1103 administrations) :
	26% 1200mg	(SD : 137)	23% 1200 mg				1 002,27 (±210,36)
Dose ravulizumab (en mg)	3300,0 (médiane)	NA	-	NR	NR	NR	Médiane : 3 300,00 (3 200,00 ; 3 450,00)
							Moyenne : 4 618,75 (±2 923,59)
Paramètres biologiques et cliniques							
Niveau d'hémoglobine (g/dL)	8,90 (0,77)	8,89 (0,66)	8,7 (1,0)	10,8 (2,0)	NR	9,1	NR
Moyenne (écart-type)							
Transfusion dans les 12 mois N (%)	59 (60,8)	12 (80)	25 (75)	NR	NR	NR	Pour les incidents (N=24)
							41,67% (année précédant la date Index)
							95,83% (l'année précédant l'identification d'une réponse insuffisante)
Nombre de transfusions Moyenne (écart-type)	3,4 (3,38) dans les 6 mois avant randomisation parmi les patients déjà transfusés		NR	(si plus de 4 transfusions) (n= 2) 12,5 (9,2)	NR	NR	Pour les incidents (N=24)
		3,0 (2,26) dans les 6 mois avant randomisation parmi les patients déjà transfusés					3,96 (±11,63) (année précédant la date Index)
							13,92 (±18,43) (année précédant l'identification d'une réponse insuffisante)
Score FACIT-Fatigue Moyenne (écart-type)	33,4 (10,52)	33,8 (12,02)	31,9 (11,9)	NR	NR	NR	NR

Antécédent MAVE n (%)	22 (22,7)	1 (6,7)	NR	NR	NR	NR	NR
Antécédent d'anémie aplasique	14 (14,4)	0 (0)	20,0 (25)	30,00%	NR	22 patients (46%)	NR

4.1.1.2. Structure du modèle

Événements intercurrents du modèle

Hémolyse aigue et évènement vasculaire majeur

Tableau 7. Hémolyses aigues données cliniques – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

	FABHALTA® (iptacopan) N=62	Inhibiteurs du complément C5 N=35	ASPAVELI® (pegcetacoplan) N=41 (PEGASUS) N=38 (extension)
Durée d'observation	APPLY-PNH + extension 48 semaines	APPLY-PNH 24 semaines	PEGASUS + extension 48 semaines
Nombre d'hémolyse (% de patients)	6 (9,7%)	7 (20,0%)	4 (10,0%) (PEGASUS) 8 (21%) (Extension)
Événement vasculaire majeur	3 (4,8%)	0 (0,0%)	1 (3,0%) (Extension)

La prise en compte de ces événements est faite à partir d'un taux annuel par traitement qui est présenté ci-dessous.

Tableau 8. Taux d'évènement annuel selon le traitement reçu – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

	FABHALTA® (iptacopan) N=62	Inhibiteurs du complément C5 N=35	ASPAVELI® (pegcetacoplan) N=41
Taux annuel d'hémolyse aigue	0,11 IC (0,05 - 0,23)	0,67 IC (0,26, 1,72)	0,32
Événement vasculaire majeur	0,04 IC (0,01 - 0,13)	0,000	0,04

Complications liées aux transfusions

Tableau 9. Risque de surcharge en fer – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

	Etat transfusion
Probabilité de surcharge en fer	0,0065

- Événements indésirables : NA
- Arrêts de traitement : NA
- Instauration d'un traitement consécutif : NA

4.1.1.3. Estimation des probabilités de transitions

Sources de données – essai clinique APPLY-PNH

Résultats sur les critères inclus dans l'évaluation économique

La supériorité de iptacopan par rapport aux inhibiteurs du complément C5 a été démontrée de façon statistiquement significative et cliniquement pertinente sur les deux critères principaux :

- Augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL par rapport aux valeurs initiales en l'absence de transfusions de globules rouges entre les jours 14 et 168 : 82,3% versus 2,0% soit une différence de 80,3% IC95% [71,3 ; 87,6], $p<0,0001$;
- Taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL en l'absence de transfusions de globules rouges entre les jours 14 et 168 : 68,8% versus 1,8% soit une différence de 67,0% IC95% [56,3 ; 76,9], $p<0,0001$.

Tableau 10. Résultats d'efficacité sur les co-critères de jugement principaux - Étude APPLY-PNH (population FAS) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

	n/M Observés	Pourcentage de ré- ponses (IC95%)*	Différence (IC95%)
Augmentation du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL par rapport aux valeurs initiales en l'absence de transfusions de globules rouges			
FABHALTA® (iptacopan), N=62	51/60	82,3 (73,4 ; 90,2)	80,2% (71,2 ; 87,6)
Inhibiteurs du complément C5, N=35	0/35	2,0 (1,1 ; 4,1)	p**<0,0001
Taux d'hémoglobine ≥ 12 g/dL en l'absence de transfusions de globules rouges			
FABHALTA® (iptacopan), N=62	42/60	68,8 (58 ;78,9)	67,0% (56,4 ; 76,9)
Inhibiteurs du complément C5, N=35	0/35	1,8 (0,9 ; 4,0)	p**<0,0001

N : nombre total de patients inclus ; n : nombre de patients répondeurs sur la base des données non manquantes ; M : nombre de patients évaluable dans le groupe ;

* Valeurs calculées en utilisant un modèle de régression logistique avec une correction de Firth.

** : valeur bilatérale et non ajustée

Source : Table 11-2 du rapport de l'étude clinique et Table 11-1 de la Cover letter

Données introduites dans le modèle des probabilités de transition – analyses de sensibilité en scénario

Afin de tester l'impact d'utiliser les données de la phase d'extension, une analyse de sensibilité en appliquant les matrices de transition obtenues à partir des données de l'essai APPLY-PNH à 48 semaines.

Tableau 11. Matrice de transition taux d’Hb à l’inclusion <10 g/dl source APPLY-PNH 48 semaines – (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

FABHALTA® (iptacopan) & ASPAVELI® (pegcetacoplan)			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d’anémie	Transfusion
Anémie	34%	58%	8%
Pas d’anémie	3%	97%	0%
Transfusion	27%	37%	36%
Inhibiteurs du complément C5 (matrice non modifiée)			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d’anémie	Transfusion
Anémie	61%	8%	31%
Pas d’anémie	52%	48%	0%
Transfusion	29%	5%	67%

L’impact du choix du taux d’Hb pour définir l’anémie est testé. Les matrices correspondant aux données d’APPLY-PNH pour un taux d’Hb à l’inclusion <10,5 g/dl sont utilisées dans cette analyse.

Tableau 12. Matrice de transition taux d’Hb à l’inclusion <10,5 g/dl source APPLY-PNH – (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

FABHALTA® (iptacopan) & ASPAVELI® (pegcetacoplan)			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d’anémie	Transfusion
Anémie	45%	51%	4%
Pas d’anémie	2%	98%	0%
Transfusion	34%	51%	14%
Inhibiteurs du complément C5			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d’anémie	Transfusion
Anémie	70%	4%	27%
Pas d’anémie	49%	51%	0%
Transfusion	30%	4%	67%

La matrice correspondante aux données issues de PEGASUS avec ce taux d’Hb est également testée (Hakimi et al. 2022) (1).

Tableau 13. Matrice de transition taux d’Hb à l’inclusion <10,5 g/dl source PEGASUS (Hakimi et al. 2022) (1) – (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

FABHALTA® (iptacopan) & ASPAVELI® (pegcetacoplan)			
---	--	--	--

De...	Vers...		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	44%	49%	7%
Pas d'anémie	3%	97%	0%
Transfusion	27%	61%	12%
Inhibiteurs du complément C5			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	65%	0%	35%
Pas d'anémie	74%	3%	23%
Transfusion	40%	0%	60%

Dans l'avis économique de la HAS, les matrices de transitions sont dépendantes du temps pour pegcetacoplan, notamment la période de run-in est prise en compte pour définir le 1er cycle.

Tableau 14. Matrice de transition taux d'Hb à l'inclusion <10,5 g/dl source PEGASUS (Avis économique HAS, 2022) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

FABHALTA® (iptacopan) & ASPAVELI® (pegcetacoplan)			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	37%	60%	2%
Pas d'anémie	3%	97%	0%
Transfusion	22%	74%	4%
Inhibiteurs du complément C5			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	65%	0%	35%
Pas d'anémie	75%	2%	23%
Transfusion	40%	0%	60%

Des matrices ont pu être estimées à partir de l'analyse de comparaison indirecte. En cohérence avec l'appariement, cette analyse est faite en retenant un taux d'Hb pour définir l'anémie de 10,5 d/dL.

Tableau 15. Matrice de transition taux d'Hb à l'inclusion <10,5 g/dl issue de la MAIC non ancrée - sources : MAIC (données d'APPLY-PNH appariées/ajustées) pour iptacopan et inhibiteurs du complément C5 et PEGASUS (Avis économique HAS, 2022) pour pegcetacoplan – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

FABHALTA® (iptacopan) Source : données d'APPLY-PNH appariées/ajustées (MAIC)			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion

Anémie	44%	51%	5%
Pas d'anémie	2%	98%	0%
Transfusion	32%	51%	17%
Inhibiteurs du complément C5 Source : données d'APPLY-PNH appariées/ajustées (MAIC)			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	66%	8%	27%
Pas d'anémie	48%	46%	7%
Transfusion	34%	6%	60%
ASPAVELI® (pegcetacoplan) Source : PEGASUS			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	44%	49%	7%
Pas d'anémie	3%	97%	0%
Transfusion	27%	61%	12%

Le tableau ci-dessous présente une synthèse des hypothèses et choix méthodologiques concernant la modélisation.

Tableau 16. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Libellé	Choix de modélisation	Justification/ Référence	Analyses de sensibilité
Modélisation			
Modélisation des transitions entre les états de santé	Quatre états de santé : - Anémie ; - Pas d'anémie ; -Transfusions régulières nécessaires ; -Décès. Anémie définie par un taux d'Hb <10 g/dL Passage possible entre l'ensemble des états de santé (sauf l'état décès)	Histoire naturelle de la maladie Critères d'efficacité de l'essai APPLY-PNH	Définition de l'anémie avec un taux d'Hb <10,5 g/dL
Evénements pris en compte	Pas d'arrêt de traitement Evénement d'intérêt pour décrire l'histoire de la maladie, ses complications et les risques associés aux traitements.	Histoire naturelle de la maladie Données des essais APPLY-PNH et PEGASUS.	Arrêts de traitement avec comme traitement ultérieurs un retour à un traitement par un inhibiteur du complément C5 (non arrêté).

			Non prise en compte des événements
Population simulée			
Source	APPLY-PNH	Représentativité de la population simulée analysée	
Age moyen à l'entrée	51 ans	APPLY-PNH	Inclus dans l'ASD et l'ASP
Proportion d'homme	31%		
Gestion de la dimension temporelle			
Durée de simulation	10 ans	Arbitrage histoire naturelle de la maladie/incertitude Choix retenus dans les autres modélisations. Limites quant à la capacité du modèle à intégrer les impacts de la maladie sur l'espérance de vie en l'absence de traitement efficace.	20 ans 5 ans
Durée des cycles	4 semaines	Cohérence avec les posologies des traitements	Non
Extrapolation de l'effet traitement	Constant	Effet constant des effets traitements justifiés par les données disponibles et les connaissances sur les mécanismes d'action des traitements.	Analyse testant une perte d'effet traitement dans le temps.
Intégration des données cliniques dans le modèle			
Probabilités de transition	Répartition à l'entrée : répartition des patients à l'inclusion APPLY-PNH Matrices de transition des inhibiteurs du compléments C5 et de FABHALTA® (iptacopan) estimées à partir des données d'APPLY-PNH à 24 semaines et une définition de l'anémie correspondant à un taux d'Hb <10 g/dL. Matrice de transition d'ASPAVELI® (pegcetacoplan) identique à celle de FABHALTA® (iptacopan).	Données basées sur l'essai APPLY-PNH et sur les résultats de l'analyse de comparaisons indirectes entre FABHALTA® (iptacopan) et ASPAVELI® (pegcetacoplan).	Quatre analyses de sensibilité sous une hypothèse d'équivalence entre FABHALTA® et ASPAVELI® : - Analyse testant les données à 48 semaines ; taux Hb <10 g/dL. (hypothèse d'équivalence ASPAVELI® avec FABHALTA®) - Analyses testant le taux d'Hb <10,5 g/dL, avec comme source APPLY-PNH 24 semaines (hypothèse d'équivalence ASPAVELI® avec FABHALTA®) - Matrices issues de PEGASUS via la publication d'Hakimi et al.) (1), définition de l'anémie correspondant à un taux d'Hb <10,5 g/dL. (hypothèse d'équivalence

			FABHALTA® avec ASPAVELI®) - Matrice de transition issues de l'avis CEESP ASPAVELI®, définition de l'anémie avec un taux <10,5g/dL. (hypothèse d'équivalence FABHALTA® avec ASPAVELI®) Une analyse sans l'hypothèse d'équivalence : - Matrices estimées à partir des résultats de la MAIC, définition de l'anémie correspondant à un taux d'Hb <10,5 g/dL Matrices de transitions prises en compte dans l'ASP
Intégration des événements intercurrents			
Probabilité de survenue des événements	Événements pris en compte (taux annuel) : — Hémolyse aigue — Événement vasculaire majeur Prise en compte des complications sur la base d'un taux par cycle estimé à partir de la période randomisée contrôlée des essais APPLY-PNH et PEGASUS.	Analyse des EI montrant des EI aléatoires survenant chez 1 seul patient et un profil en faveur de FABHALTA® (iptacopan). Choix de retenir les événements d'intérêts en lien direct avec l'efficacité des traitements et l'histoire naturelle de la maladie.	Pas de prise en compte de ces événements. Hémolyses aigues ASPAVELI® (pegcetacoplan) = FABHALTA® (iptacopan) Les événements sont intégrés dans l'ASD et l'ASP.
Probabilité de survenue de complication liée à la transfusion	Surcharge en fer indépendant du traitement reçu	Données issues de l'essai PEGASUS (avis économique de la HAS)	Non pris en compte dans une analyse testant l'absence de prise en compte des événements. Variation de la fréquence des complications intégrée dans l'ASD et l'ASP.
Probabilité d'arrêt de traitement	Inhibiteurs du complément du C5 : pas d'arrêt FABHALTA® (iptacopan) : pas d'arrêt définitif ou lié au traitement ou à son efficacité (essai APPLY-PNH 1 seul arrêt pour grossesse).	Données de l'essai APPLY-PNH Hypothèse visant à avoir une approche homogène entre les traitements et limiter l'incertitude associée à l'extrapolation des arrêts de traitements.	ASPAVELI® (pegcetacoplan) : probabilité d'interruption de traitement à partir de l'analyse principale de l'avis économique de la HAS (arrêt pour manque d'efficacité).

	ASPAVELI® (pegcetacoplan) : pas d'arrêt par hypothèse	Arrêt de traitement « toutes causes » pour ASAPVALI® (pegcetacoplan) et assimilant la grossesse à un arrêt pour FABHALTA® (iptacopan)
--	--	---

4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

4.1.2.1. Sources de données

La qualité de vie des patients traités par FABHALTA® (iptacopan) et le bras mixte composé des deux inhibiteurs du complément C5 (SOLIRIS® (eculizumab)/ ULTOMIRIS® (ravulizumab) a été mesurée dans l'étude APPLY-PNH et APPOINT-PNH à l'aide du questionnaire EQ-5D-5L.

APPLY-PNH

Tableau 17. Taux de réponse au questionnaire EQ-5D-5L au cours de l'essai APPLY-PNH par traitement – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Visites	FABHALTA® (iptacopan) n = 62	Inhibiteurs du complément C5 n = 35
Inclusion	51/62 (82,3%)	31/35 (88,6%)
Période de traitement		
Jour 1	60/62 (96,8%)	32/35 (91,4%)
Jour 14	55/62 (88,7%)	27/35 (77,1%)
Jour 42	59/62 (95,2%)	31/35 (88,6%)
Jour 84	56/62 (90,3%)	29/35 (82,9%)
Jour 126	57/62 (91,9%)	28/35 (80,0%)
Jour 140	57/62 (91,9%)	28/35 (80,0%)
Jour 154	54/62 (87,1%)	27/35 (77,1%)
Jour 168	58/62 (93,5%)	29/35 (82,9%)

APPOINT-PNH

Tableau 18. Taux de réponse au questionnaire EQ-5D-5L au cours de l'essai APPOINT-PNH par traitement– (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Visites	FABHALTA® (iptacopan) n = 40
Inclusion	37/40 (92,5%)
Période de traitement	
Jour 1	40/40 (100%)
Jour 14	35/40 (87,5%)
Jour 42	39/40 (97,5%)
Jour 84	38/40 (95%)
Jour 126	35/40 (87,5%)
Jour 140	37/40 (92,5%)
Jour 154	36/40 (90%)
Jour 168	37/40 (92,5%)

Les données des études APPLY-PNH et APPOINT-PNH ont été regroupées pour l'ajustement du modèle. Le nombre de questionnaires EQ-5D-5L disponibles pour chacun des états de santé est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau 19. Nombre de questionnaires enregistrés en fonction de l'état de santé – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

	Iptacopan	Anti-C5	Total
Pas d'anémie, sans transfusion	575	18	593
Anémie, sans transfusion	124	138	262
Transfusion	47	79	126

4.1.2.2. Méthode d'estimation

Une analyse multivariée à partir d'un modèle linéaire mixte à mesures répétées a été réalisée afin d'estimer les utilités spécifiques aux différents états de santé du modèle.

Les résultats du modèle mixte sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 20. Résultats du modèle mixte (analyse de référence) – (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

Variable	Estimate	SE	95%, lo- wer	95%, up- per
Constante	0,765	0,060	0,648	0,882
Etat de santé (référence = Transfusion)				
Anémie, sans transfusion	0,013	0,009	-0,004	0,030
Pas d’anémie, sans transfusion	0,029	0,010	0,010	0,048
Traitement (référence = inhibiteurs du complément C5)	0,063	0,016	0,032	0,094
Visite (référence = Jour 1)				
Jour 14	-0,009	0,009	-0,027	0,009
Jour 42	-0,008	0,009	-0,026	0,010
Jour 84	0,002	0,009	-0,016	0,021
Jour 126	-0,011	0,010	-0,030	0,008
Jour 140	-0,015	0,010	-0,034	0,004
Jour 154	-0,008	0,010	-0,028	0,011
Jour 168	-0,004	0,010	-0,023	0,015
Utilité à Baseline	0,119	0,063	-0,005	0,243
Etude (ref = APPLY-PNH)	-0,002	0,014	-0,029	0,024

Tableau 21. Données d'utilité utilisées dans le modèle en analyse de référence – (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

Traitement	Scores d'utilité (Andrade et al.) (2)			Source
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion	
Analyse de référence	0,915 (0,833 – 0,971)	0,958 (0,925 – 0,982)	0,896 (0,819 – 0,954)	Essai APPLY-PNH et APPOINT-PNH (EQ-5D-5L) données à 48 semaines

Désutilités associées aux événements intercurrents

Tableau 22. Durée moyenne des complications - (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

Événement	CIM-10	Durée moyenne (en jours)	Source
Événement vasculaire majeur	G459	3,19	ScanSanté
Surcharge en fer	E831	0,60	ScanSanté

Tableau 23. Désutilités liées aux complications - (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

Événement indésirable	Perte de QALY	Durée	Désutilité appliquée dans le modèle
-----------------------	---------------	-------	-------------------------------------

Hémolyse aigüe	-0,158 Lloyd et al. 2020 (3)	14,27	-0,0062
Événements vasculaire majeur	-0,0524 Sullivan et al. 2006 (4)	3,19	-0,0005
Surcharge en fer	-0,042 Shafie et al. 2021 (5)	0,60	-0,0001

Une synthèse des hypothèses et des choix méthodologiques concernant la mesure et la valorisation de la qualité de vie est présentée ci-dessous.

Tableau 24. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Scores d'utilité associés aux états de santé	Utilités (EQ-5D-5L) issues de l'essai APPLY-PNH valorisées pour la France à l'aide de la matrice de Andrade et al. (2) et calculées à partir d'un modèle mixte à mesures répétées (MMMR).	Etude pivot avec collecte des questionnaires EQ-5D-5L	AS1 : Utilité estimée à partir de la même méthode mais en utilisant uniquement les données à 24 semaine (période randomisée)
Désutilité associée aux événements	Prise en compte des hémolyse aigue, des événements vasculaires majeurs et de la surcharge en fer en cas de transfusion. Source littérature.	Ces événements présentent un intérêt particulier pour décrire l'histoire naturelle de la maladie à partir de données d'essai clinique robuste. La non prise en compte des autres événements est justifiée par leur caractère aléatoire et leur fréquence d'apparition rare. Le choix des sources a été fait de façon à être le plus cohérent avec les données recherchées.	Non prise en compte de la désutilité associée aux événements. Durée des hémolyses.
Non prise en compte du traitement reçu pour estimer l'utilité associée aux états de santé	Absence d'impact du traitement et de sa voie d'administration et des contraintes liées à l'administration sur l'utilité.	Données EQ-5D de l'étude APPLY-PNH Choix le plus conservateur Analyse en scénario sur ce choix est justifié par : Contribution de patients à la demande d'accès précoce de danicopan Contribution de patients à la demande d'accès précoce d'iptacopan	AS pour tester les différents jeux de données disponibles (24 semaines, donnée de l'avis CEESP pegcetacoplan) et l'intégration de la prise en compte de l'effet traitement via une désutilité appliquée aux traitements en IV Une analyse en scénario complète a été ajoutée, en testant les utilités estimées à partir des essais par état de santé et selon le traitement reçu.

Cette AS fait l'objet d'une analyse en scénario complète : Prise en compte du traitement reçu pour estimer l'utilité associée aux états de santé sous hypothèse d'équivalence d'ASPAVELI® (pegcetacoplan) et de FABHALTA® (iptacopan)

AS spécifiques à l'analyse en scénario : Hypothèse ASAPVELI® à une utilité par état de santé équivalente aux inhibiteurs du complément C5

4.1.3. Mesure et valorisation des coûts

4.1.3.1. Coûts pris en compte

Les postes de consommation de ressources envisagés sont les suivants :

- coûts d'acquisition et d'administration de FABHALTA® (iptacopan) ;
- coûts d'acquisition et d'administration des comparateurs : SOLIRIS® (eculizumab), ULTOMIRIS® (ravulizumab) et ASPAVELI® (pegcetacoplan) ;
- coûts de suivi par état de santé ;
- coûts d'acquisition et d'administration des traitements concomitants ;
- coûts des événements associés à FABHALTA® (iptacopan), SOLIRIS® (eculizumab), ULTOMIRIS® (ravulizumab) et ASPAVELI® (pegcetacoplan) ;
- coûts des complications associées à la surcharge en fer (liée à l'état de transfusion) ;
- coûts de prise en charge des transfusions ;
- coûts des transports ;
- coûts de fin de vie.

4.1.3.2. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en Euros₂₀₂₃.

Coût de suivi de la pathologie

Estimation des ressources liées au suivi

Tableau 25. Estimation des consommations de ressources associée aux suivis de la maladie sur la base des recommandations publiées- (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Ressource	Fréquence par cycle de 4 semaines			Source
	Pas d'anémie	Anémie	Transfusion	
Consultations médicales				

Médecin généraliste	0,15	0,15	0,23	PNDS,2023 Comprendre l'HPN
Hématologue	0,30	0,30	0,30	Suivi du patient
Actes de biologie médicale				
Hémogramme, plaquette	1,85	1,85	2,15	Suivi du patient sous ecu- lizumab PNDS, 2023
LDH	1,85	1,85	1,85	Suivi du patient sous ecu- lizumab Comprendre l'HPN PNDS 2023
Réticulocytes	1,85	1,85	1,85	
Ionogramme	1,85	1,85	1,85	
Urée	1,85	1,85	1,85	
Créatinine	1,85	1,85	1,85	
Haptoglobine	1,85	1,85	1,85	
Bilirubine	1,85	1,85	1,85	
Bilan hépatique	1,85	1,85	1,85	
Myélogramme	0,05	0,08	0,08	PNDS 2023 Suivi du patient sous ecu- lizumab
Ferritine sérique, fer sé- rique et transferrine	0,08	0,08	0,36	PNDS, 2023 bilans tous les 2 ou 3 mois en cas de transfu- sion. Surveillance annuelle hors transfusion (comprendre l'HPN)
RAI (code 1150)	0,00	0,00	1	Une fois dans le cycle en cas de transfusion
Réévaluer la taille du clone (code 1119)	0,08	0,08	0,08	Examen sanguin

Valorisation des consultations

Tableau 26. Valorisation des consultations médicales- (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Médecin	Nombre total d'actes réalisés - 2021	Honoraires totaux et dépassements - 2021	Coût moyen calculé par consultation (en € 2021)	Coût actualisé (en € 2023), sans transport
Médecin généraliste	200 316 157	6 954 269 247,07 €	34,72 €	34,64 €
Hématologue	181 979	8 822 016,30 €	48,48 €	48,37 €

Valorisation des actes biologiques

Tableau 27. Valorisation des actes biologiques- (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Acte de biologie	Désignation	Code NABM ou RIHN	Cotation	Tarif (en €)
Hémogramme	Hémogramme y compris plaquettes (NFS, NFP)	1104	20B	5,20
Réticulocyte	Numération des réticulocytes	1109	19B	4,94
LDH	Lactate déshydrogénase (LDH) (sang)	0521	6B	1,56
Ionogramme	Sang : ionogramme complet (NA + K + CL + CO2 + PROTIDES)	1610	20B	5,20
Urée	Sang : urée	0591	5B	1,30
Créatinine	Sang : créatinine	0592	6B	1,56
Haptoglobine	Haptoglobine (dosage) (sang)	1813	20B	5,20
Bilirubine	Sang : bilirubine (bil)	1601	6B	1,56
Bilan hépatique	Transaminases (ALAT ET ASAT, TGP ET TGO) (sang)	0522	9B	2,34
Ferritine sérique, fer sérique et transferrine	Ferritine	1213	19B	4,94
Myélogramme	Myélogramme, adéno-gramme ou spléno-gramme	1101	250B	65,00
RAI	Rai : dosage pondéral d'un anticorps	1150	95B	24,7
Réévaluer la taille du clone	Rech. Hémoglobinurie nocturne paroxystique	1119	80B	20,8
Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin		9105	5B	1,30
Forfait de prise en charge pré-analytique du patient		9005	17B	4,42
Prélèvement par ponction veineuse directe				4,725

Coûts associés aux évènements

Tableau 28. Valorisation des évènements associés à FABHALTA® (iptacopan), SOLIRIS® (eculizumab), ULTOMIRIS® (ravulizumab) et ASPAVELI® (pegcetacoplan) - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Evénements	Code CIM 10	Libellé	Tarifs 2024 €	Tarifs 2024 € + coûts de transport
Hémolyse aigue	D689	Anomalie de la coagulation, sans précision	3 027,73 €	3 167,54 €
Accident ischémique transitoire (MAVE)	G459	Accident ischémique cérébral transitoire, sans précision	1 759,95 €	1 899,76 €
Thrombose de la veine porte (MAVE)	I81	Thrombose de la veine porte	2 200,72 €	2 340,53 €
Moyenne MAVEs (67% G459 et 33% I81)				2 046,68 €

Coûts associés à la surcharge en fer (liée à l'état de transfusion)

Tableau 29. Valorisation des coûts associés à la surcharge en fer- (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Evénements	Code CIM 10	Libellé	Tarifs 2024 €	Tarifs 2024 € + coûts de transport
Surcharge en fer	E831	Anomalies du métabolisme du fer	1 714,37	1 854,17

Tableau 30. Valorisation de la transfusion- (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Evénements	Code CIM 10	Libellé	Coût moyen actualisé €2023	Coût (€ 2023) + coûts de transport
Transfusion	Z513	Transfusion sanguine (sans mention de diagnostic)	1 002,59	1 142,40

Tableau 31. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Libellé	Hypothèse	Justification/référence	Analyses de sensibilité
Acquisition	Prix courant à partir du 2 juillet 2024 + hypothèse de prix de FABHALTA® (iptacopan)	Prix unitaires publiés au J.O. ou BdM_IT Prix revendiqué pour FABHALTA®	– Baisse de prix de FABHALTA® (iptacopan)
	Pas de prise en compte de l'observance	Cohérent avec les données cliniques pour FABHALTA® (iptacopan)	Non

	Up-dosing de 4,9% pour ASPAVELI® (pegcetacoplan) à partir de 16 semaine	Cohérence avec la disponibilité des données à 16 semaines dans PEGASUS	Paramètre inclus dans l'ASP et l'ASD
	Même répartition HAD/HDJ pour ULTOMIRIS® (ravulizumab) que pour SOLIRIS® (eculizumab)	Absence de données	– Variation de la répartition HAD/HDJ – Paramètre inclus dans l'ASP et l'ASD
	SOLIRIS® (eculizumab) dose APPLY PNH	Cohérence avec la disponibilité des données de l'essai APPLY-PNH	SOLIRIS® (eculizumab) dose étude PMSI SOLIRIS® (eculizumab) dose étude PEGASUS SOLIRIS® (eculizumab) avec 50% des patients en escalade de dose
Suivi du traitement	Suivi spécifique aux traitements non pris en compte	Pas de recommandations particulières	Non
Suivi de la maladie	Indépendant du traitement	Recommandations	Non
Traitements ultérieurs	Uniquement en analyse de sensibilité avec un retour aux inhibiteurs du complément C5 après arrêt	Conforme à la pratique et aux recommandations cliniques française	– AS sur les arrêts de traitement
Evénements intercurrents	Hospitalisation avec transport sanitaire	Conforme à la pratique française dans les évaluations économiques	Non
	Application des tarifs lorsque le taux de sondage est <20% (pour tous les coûts hospitaliers)	Conforme aux recommandations de la HAS	Utilisation de l'ENCC indépendamment du taux de sondage et l'erreur de relative
Coûts de fin de vie	Appliqué en cas de décès	Conforme à la pratique française dans les évaluations économiques	– Paramètre inclus dans l'ASP et l'ASD

4.1.4. Validation

4.1.4.1. Validation interne

Tableau 32. Matrice de transition FABHALTA® (iptacopan) appliquée dans le modèle (source APPLY-PNH) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

	Matrice appliquée dans le modèle (source APPLY-PNH) Hb 10 g/dL pour définir l'anémie (source : données à 24 semaines)		
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	28%	67%	4%
Pas d'anémie	7%	93%	0%
Transfusion	27%	59%	14%

Matrice appliquée dans le modèle (source APPLY-PNH) Hb 10 g/dL pour définir l'anémie (source : données à 48 semaines)

De...	Vers...		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	34%	58%	8%
Pas d'anémie	3%	97%	0%
Transfusion	27%	37%	36%

4.1.4.2. Validation externe

Validation des matrices de transitions FABHALTA® (iptacopan) et ASPAVELI® (pegcetacoplan)

Mise en perspective par rapport à l'ensemble des données de l'essai clinique APPLY-PNH :

Tableau 33. Résultats APPLY-PNH période d'extension – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

	FABHALTA® (iptacopan) N=62	FABHALTA® (iptacopan) N=62	Inhibiteurs du complément C5 puis FABHALTA® (ip- tacopan) N=34
Durée d'observation	APPLY-PNH 24 semaines	APPLY-PNH 24 semaines d'extension	APPLY-PNH 24 semaines d'extension
Hb ≥ 2g/dL	90,2%	86,4%	72,4%
Hb ≥ 12g/dL	68,9%	67,8%	58,6%
Changement du taux d'hémoglobine	3,68 g/dL	Par rapport à 24 semaine : -0,41g/dL Par rapport à l'inclusion : 3,45 g/dL	3,02 g/dL
Taux moyen d'hémo- globine	12,64 g/dL	12,26 g/dL	12,08 g/dl
Sans transfusion	94,8%	91,9%	94,1%

Mise en perspective par rapport aux données externes spécifique à FABHALTA® (iptacopan)

Tableau 34. Transition au 1er Cycle – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

	ICER	Modèle « d'Anémie vers »
Anémie	27,6%	28%
Pas d'anémie	68,8%	67%
Transfusion	3,6%	4%

Mise en perspective avec les données externes portant sur ASPAVELI® (pegcetacoplan)

Tableau 35. Matrice de transition FABHALTA® (iptacopan) et ASPAVELI® (pegcetacoplan) appliquée dans le modèle (source APPLY-PNH) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Matrice appliquée dans le modèle (source APPLY-PNH) Hb 10 g/dL pour définir l'anémie			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	28%	67%	4%
Pas d'anémie	7%	93%	0%
Transfusion	27%	59%	14%
APPLY-PNH Hb 10,5 g/dL pour définir l'anémie			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	45%	51%	4%
Pas d'anémie	2%	98%	0%
Transfusion	34%	51%	14%
Matrice appliquée dans Hakimi 2022 (1)			
De...	Vers		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	44%	49%	7%
Pas d'anémie	3%	97%	0%
Transfusion	27%	61%	12%
Matrice appliquée dans l'avis économique ASPAVELI® (pegcetacoplan) (période randomisée)			
De...	Vers		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Anémie	37%	60%	3%
Pas d'anémie	3%	97%	0%
Transfusion	22%	74%	4%

Tableau 36. Matrice de transition ASPAVELI® (pegcetacoplan) période de run-in – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

De l'état	Vers l'état		
	Anémie	Pas d'anémie	Transfusion
Application au premier cycle Période de run-in essai PEGASUS			
Anémie	22%	76%	2%
Pas d'anémie	1%	99%	0%
Transfusion	11%	86%	3%

Validation de la matrice de transition du bras mixte composé des deux inhibiteurs du complément C5

Tableau 37. Transition au 1er Cycle ULTOMIRIS® (ravulizumab) – (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

	ICER versus Iptacopan	ICER versus Danicopan	Modèle* (d’Anémie vers Pas d’anémie)
Anémie	24,3%	38,1%	61%
Pas d’anémie	1,8%	0,0%	8%
Transfusion	73,4%	61,9%	31%

Tableau 38. Matrice de transition des inhibiteurs du complément C5 (SOLIRIS® (eculizumab) et ULTOMIRIS® (ravulizumab)) – (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

	Modèle Bras inhibiteurs du complément C5 Modèle		
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d’anémie	Transfusion
Anémie	61%	8%	31%
Pas d’anémie	52%	48%	0%
Transfusion	29%	5%	67%
UTLOMIRIS® (ravulizumab) Hakimi 2022 (1) ou SOLIRIS® (eculizumab) Avis économique ASPAVELI® (pegcetacoplan) (27)			
De...	Vers...		
	Anémie	Pas d’anémie	Transfusion
Anémie	65%	0%	35%
Pas d’anémie	74%	3%	23%
Transfusion	40%	0%	60%

Validation des données d’utilité

Tableau 39. Données d'utilité identifiées – (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

	Scores d'utilité Modèle APPLY- PNH, France, 48 semaines	Scores d'utilité APPLY-PNH, France, 24 se- maines	Score Mapping QLQ-C30 - EQ-5D étude BOI (France)	Score Mapping QLQ-C30 - EQ-5D étude BOI (ICER) ¹	Score Mapping QLQ-C30 - EQ-5D étude BOI (UK- Hakimi)
Pas d’anémie	0,958	0,958	0,784	0,869	0,808
Anémie	0,915	0,910	0,689	0,820	0,738
Transfusion	0,896	0,897	0,644	0,818	0,695

¹ L’ICER se fonde sur la publication de Fishman et al. 2023 (7) relatives à l’essai PRINCE, ASPAVELI® (pegcetacoplan) chez les naïfs d’inhibiteur du complément C5.

	Scores d'utilité Modèle APPLY- PNH, France, 48 semaines	Scores d'utilité APPLY-PNH, France, 24 se- maines	Score Mapping QLQ-C30 - EQ-5D étude BOI (France)	Score Mapping QLQ-C30 - EQ-5D étude BOI (ICER) ¹	Score Mapping QLQ-C30 - EQ-5D étude BOI (UK- Hakimi)
Différentiel meilleur-pire état	0,062	0,061	0,14	0,051	0,011

4.1.4.3. Validation croisée

Tableau 40. Comparaison des méthodes des modèles ayant fait l'objet d'une publication dans l'indication et du modèle déposé dans ce dossier – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

	Avis économique de la HAS ASPAVELI® (pegcetacoplan) (Avis CEESP, France)	AVIS du NICE ASPAVELI® (pegcetacoplan) (NICE, UK)	Hakimi et al. 2022 (1)	Modèle de l'ICER	Modèle Danicopan NICE 2024	Modèle FABHALTA® (NICE)	Modèle FABHALTA® (ip-tacopan) HAS
Type d'analyse	ACU	ACU	ACU	ACU	ACU	ACU	ACU
Perspective	Système de santé	NSH anglais	NSH anglais	Système de santé américain	NSH anglais	NSH anglais	Système de santé
Horizon temporel	10 ans	Vie entière	Vie entière	5 ans	Vie entière	Vie entière	10 ans
Actualisation	2,5%	3,5%	3,5%	3%	3,5%	3,5%	2,5%
Population d'analyse	Patients adultes atteints d'HPN, anémiques malgré un traitement par un inhibiteur du complément C5 pendant au moins 3 mois et présentant un taux d'hémoglobine < 10,5 g/dL	Patients adultes atteints d'HPN, anémiques malgré un traitement par un inhibiteur du complément C5	Patients adultes atteints d'HPN, anémiques malgré un traitement par un inhibiteur du complément C5	Patients adultes atteints d'HPN, anémiques malgré un traitement par un inhibiteur du complément C5	Patients adultes atteints d'HPN, anémiques malgré un traitement par un inhibiteur du complément C5	Patients adultes atteints d'HPN, naïfs de traitement ET patients anémiques malgré un traitement par un inhibiteur du complément C5	Patients adultes atteints d'HPN, anémiques malgré un traitement par un inhibiteur du complément C5
Sous-population	Non	Non	Non	Non	Non	Deux populations (naïfs et pré-traités)	Non
Produit évalué	ASPAVELI® (pegcetacoplan)	ASPAVELI® (pegcetacoplan)	ASPAVELI® (pegcetacoplan)	FABHALTA® (ip-tacopan)	Danicopan	FABHALTA® (ip-tacopan)	FABHALTA® (ip-tacopan)
Comparateur	SOLIRIS® (eculizumab)	ULTOMIRIS® (ravulizumab) SOLIRIS® (eculizumab)	ULTOMIRIS® (ravulizumab)	ULTOMIRIS® (ravulizumab)	ASPAVELI® (egcetacoplan)	ULTOMIRIS® (ravulizumab) + SOLIRIS® (eculizumab) ASPAVELI® (pegcetacoplan)	Bras mixte ULTOMIRIS® (ravulizumab) et SOLIRIS® (eculizumab) + ASPAVELI® (pegcetacoplan)

Population simulée	Essai clinique PEGASUS	Essai clinique PEGASUS	Essai clinique PEGASUS	Essai clinique APPLY-PNH	Essai Clinique ALPHA	Essai clinique APPLY-PNH MAIC	Essai clinique APPLY-PNH
Structure du modèle	Modèle de Markov à 4 états de santé : Patients ayant un taux de Hb $\geq 10,5$ g/dL et ne nécessitant pas de transfusion Patients ayant un taux de Hb $< 10,5$ g/dL et ne nécessitant pas de transfusion Patients ayant recours aux transfusions Décès	Modèle de Markov à 4 états de santé : Patients ayant un taux de Hb $\geq 10,5$ g/dL et ne nécessitant pas de transfusion Patients ayant un taux de Hb $< 10,5$ g/dL et ne nécessitant pas de transfusion Patients ayant recours aux transfusions Rémission spontanée Décès	Modèle de Markov à 4 états de santé : Patients ayant un taux de Hb $\geq 10,5$ g/dL et ne nécessitant pas de transfusion Patients ayant un taux de Hb $< 10,5$ g/dL et ne nécessitant pas de transfusion Patients ayant recours aux transfusions Rémission spontanée Décès	Modèle de Markov à 4 états de santé : Patients ayant un taux de Hb normale ≥ 12 g/dL et ne nécessitant pas de transfusion Patients ayant un taux de Hb anormal < 12 g/dL et ne nécessitant pas de transfusion Patients ayant recours aux transfusions Décès	Modèle de Markov à 4 états de santé : Patients ayant un taux de Hb modéré $\geq 9,5$ g/dL et ne nécessitant pas de transfusion Patients ayant un taux de Hb faible $< 9,5$ g/dL et ne nécessitant pas de transfusion Patients ayant recours aux transfusions Décès	Modèle de Markov à 4 états de santé : Patients ayant un taux de Hb $\geq 10,5$ g/dL et ne nécessitant pas de transfusion Patients ayant un taux de Hb $< 10,5$ g/dL et ne nécessitant pas de transfusion Patients ayant recours aux transfusions Rémission spontanée Décès	Modèle de Markov à 4 états de santé : Anémie et ne nécessitant pas de transfusion Pas d'anémie et ne nécessitant pas de transfusion Transfusions Décès Anémie taux d'Hb < 10 g/dL
Evaluation de l'efficacité	Essai clinique PEGASUS	Essai clinique PEGASUS Hypothèse d'équivalence entre les inhibiteurs du complément C5	Essai clinique PEGASUS Hypothèse d'équivalence entre les inhibiteurs du complément C5	Essai clinique APPLY-PNH Hypothèse d'équivalence entre les inhibiteurs du complément C5	Essai clinique ALPHA pour Danicopan + Inhibiteurs du complément C5 Essai clinique PEGASUS pour ASPAVELI® (pegcetacoplan)	Essai clinique APPLY-PNH Hypothèse d'équivalence d'efficacité entre FABHALTA® (iptacopan) et ASPAVELI® (pegcetacoplan)	Essai clinique APPLY-PNH Hypothèse d'équivalence d'efficacité entre FABHALTA® (iptacopan) et ASPAVELI® (pegcetacoplan)
Arrêt de traitement pris en compte	Oui pour ASPAVELI® (pegcetacoplan)	Oui pour ASPAVELI® (pegcetacoplan)	Oui pour ASPAVELI® (pegcetacoplan)	Non	Oui	Oui	Non

Événements indésirables (EI)	Oui	Oui	Oui	Non	Oui uniquement le bras Danico-pan	NR	Non
Événements d'intérêt	Oui (hémolyse aigue, thrombose, surcharge en fer, lésion rénale)	Oui (hémolyse aigue, surcharge en fer)	Oui (surcharge en fer, hémolyse)	Oui (hémolyse aigue, MAVE)	Oui (hémolyse, surcharge en fer)	Oui	Oui (hémolyse aigue, MAVE, surcharge en fer)
Scores d'utilité	Utilisation d'un mapping direct pour convertir les données EORTC QLQ-C30 vers des scores d'utilité EQ-5D-5L	Utilisation d'un mapping direct pour convertir les données EORTC QLQ-C30 vers des scores d'utilité EQ-5D-3L	Utilisation d'un mapping direct pour convertir les données EORTC QLQ-C30 vers des scores d'utilité EQ-5D-5-3L	Mapping QLQ-C30 en EQ-5D-3L (Fishman et al. 2023) (7)	EQ5D3L ALPHA	Données d'utilité EQ-5D-5L collectées dans l'essai APPLY-PNH	Données d'utilité EQ-5D-5L collectées dans l'essai APPLY-PNH
Prise en compte d'un différentiel d'utilité liée à la voie d'administration	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui décrement pour eculizumab et pegcetacoplan	Oui	Non
Postes de coûts	Coût d'acquisition + coût d'administration Coût de suivi médical Coûts des traitements concomitants Cout des EI Coût des complications liées à l'HPN Coût des transfusions et ses réactions aigües Coût de transport Coût de fin de vie	Coût d'acquisition + coût d'administration Coût de suivi médical Coûts des traitements concomitants Cout des EI Coût des complications liées à l'HPN Coût des transfusions	Coût d'acquisition et d'administration Coût des traitements concomitants Coût de la transfusion sanguine	Coût d'acquisition + coût d'administration Coût de suivi médical Cout des EI Coût des complications liées à l'HPN Coût des transfusions	Coût d'acquisition + coût d'administration Coût de suivi médical Cout des EI Coût des complications liées à l'HPN Coût des transfusions	Coût d'acquisition et d'administration Coût de suivi	Coût d'acquisition + coût d'administration Coût de suivi médical Coûts des traitements concomitants Coût des complications liées à l'HPN Coût des transfusions et ses réactions aigües Coût de transport Coût de fin de vie

Abréviations : ACU, analyse coût-utilité ; CEESP, commission d'évaluation économique et de santé publique ; EI, évènement indésirable ; MAIC, matching-adjusted indirect comparison ; NA , non applicable ; NHS, National Health Service ; NICE, National Institute for Health and Care Excellence

Tableau 41. Comparaison des méthodes des modèles ayant fait l'objet d'une publication dans l'indication et du modèle déposé dans ce dossier – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

	Avis économique de la HAS ASPAVELI® (pegcetacoplan) (Avis CEESP, France)	AVIS du NICE ASPAVELI® (pegcetacoplan) (NICE, UK)	Hakimi et al. 2022 (1)	Modèle de l'ICER	NICE, 2024 Danico-pan (non recommandé par le NICE)	NICE 2024 FABHALTA® (ip-tacopan) (recom-mandé)	Modèle FABHALTA® (ip-tacopan)
Compa-rateur	vs. SOLIRIS® (eculizumab)	vs. ULTOMIRIS® (ravulizumab)	Vs. ULTOMIRIS® (ravulizumab)	Vs. ULTOMIRIS® (ravulizumab)	Vs ASPAVELI® (pegcetacoplan)	/	vs. bras mixte inhibiteurs du complément C5
RDCR	559 779 €/QALY Invalidé	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant Avec prise en compte de l'incertitude coût-efficace pour : 30,000€/QALY	Environ 20 000 £/QALY (non publié)	2 626 340 €/QALY en ré-férence 1 399 620€/QALY en scé-nario

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 des résultats de santé

Tableau 42. Résultats en fonction de l’état de santé, sur 10 ans et actualisé à 2,5% – (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

État de santé	FABHALTA® (iptacopan)	Bras mixte Inhibiteurs du complément C5	ASPAVELI® (pegce-tacoplan)
QALY			
Traitement initial	8,346	7,979	8,346
Anémie, pas de transfusion	0,773	3,723	0,773
Pas d’anémie, pas de transfusion	7,522	0,926	7,522
Transfusion	0,051	3,329	0,051
Après arrêt	0,000	0,000	0,000
Anémie, pas de transfusion	0,000	0,000	0,000
Pas d’anémie, pas de transfusion	0,000	0,000	0,000
Transfusion	0,000	0,000	0,000
Désutilité associée aux événements	-0,006	-0,036	-0,017
TOTAL	8,340	7,943	8,329
Différence totale en QALY vs	0,397		0,011

Abréviations: QALY, quality-adjusted life years.

4.2.1.2. Résultats de l'étude de coût

Tableau 43. Coûts par poste estimés sur 10 ans et actualisés à 2,5% – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Poste de coût	FABHALTA® (iptacopan)	Bras mixte inhibiteurs du complément C5	ASPAVELI® (pegcetacoplan)
Coût d'acquisition			
Coût d'administration			
Coût de suivi et de prise en charge des événements			
Coût d'acquisition des traitements ultérieurs	0 €	0 €	0 €
Coût d'administration des traitements ultérieurs	0 €	0 €	0 €
Coût de suivi de la maladie après arrêt	0 €	0 €	0 €
Coût de fin de vie	240 €	240 €	240 €
COUT TOTAL	3 092 764 €	2 049 234 €	3 161 964 €
Différence par rapport à FABHALTA® (iptacopan)		- 1 043 530€	+ 69 200€

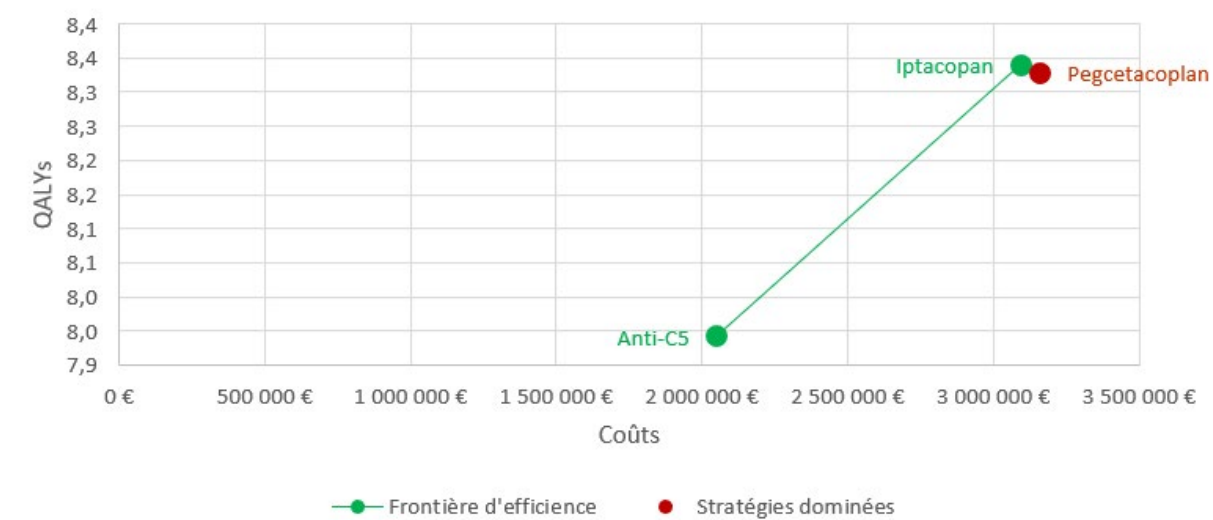
4.2.1.3. Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 44. Résultats de l'analyse principale – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR - ACE	RDCR - ACU
Inhibiteurs du complément C5	2 049 234 €	8,75	7,943	-	2 626 340 €/QALY
FABHALTA® (iptacopan)	3 092 764 €	8,75	8,340		
ASPAVELI® (pegcetacoplan)	3 161 964 €	8,75	8,329	-	Dominé

Abréviations : AV, année de vie ; QALY, quality adjusted year ; ACE, analyse coût-efficacité ; ACU, analyse coût-utilité, RDCR, ratio différentiel coût-résultat.

Figure 2. Frontière d'efficacité – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)



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

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude liée aux choix structurants

Tableau 45. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les choix structurants – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Analyse principale RDCR = 2 626 340 €/QALY versus inhibiteurs du complément C5		Analyse de sensibilité	▲ Coûts totaux	▲ QALY	RDCR (€/QALY)	% varia- tion	Frontière d'ef- ficiency
CS1	Actualisation 2,5%	0%	1 176 055 €	0,448 QALY	2 624 148 €/QALY	-0,08%	Non modifiée – différentiel de coût et d'effi- cacité légère- ment plus favorable à FABHALTA® (iptacopan)
CS2		4,5%	953 710 €	0,363 QALY	2 628 174 €/QALY	+0,07%	Non modifiée différentiel de coût et d'effi- cacité légère- ment moins favorable à FABHALTA® (iptacopan)
CS3	Horizon temporel 10 ans	5 ans	563 685 €	0,213 QALY	2 643 095 €/QALY	+0,64%	Non modifiée différentiel de coût et d'effi- cacité moins

							favorable à FABHALTA® (iptacopan)
CS4		20 ans	1 799 856 €	0,687 QALY	2 618 148 €/QALY	-0,02%	Non modifiée différentiel de coût et d'efficacité plus favorable à FABHALTA® (iptacopan)
CS4	Comparateur (bras contrôle APPLY-PNH) (65% SOLIRIS® (eculizumab) et 35% ULTOMIRIS® (ravulizumab))	Composition définie sur la base des données de vie réelle française (47% ULTOMIRIS® (ravulizumab))	906 424 €	0,397 QALY	2 281 272 €/QALY	-13,14%	Non modifiée – différentiel de coût en faveur de FABHALTA® (iptacopan) (+5,75%) aucun impact sur les utilités.
CS6		Composition définie sur la base d'une hypothèse d'utilisation de 80% d'ULTOMIRIS® (ravulizumab)	527 753 €	0,397 QALY	1 328 240 €/QALY	-49,43%	Non modifiée – différentiel de coût en faveur de FABHALTA® (iptacopan) (+21,62%) aucun impact sur les utilités.

Abréviations : CS, choix structurant ; QALY, quality-adjusted life years ; RDCR, ratio différentiel coût-résultat.

4.2.2.2. Analyse de l'incertitude liée aux choix de modélisation

Tableau 46. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les hypothèses de modélisation – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Analyse principale RDCR= 2 626 340 €/QALY vs inhibiteurs du complément C5		Analyse de sensibilité	▲ Coûts totaux (FABHALTA® vs inhibiteurs du complément C5)	▲ QALY (FABHALTA® vs inhibiteurs du complément C5)	RDCR (€/QALY) (FABHALTA® vs inhibiteurs du complément C5)	% Variation	Frontière d'efficacité
Définition des états de santé et matrice de transition (seuil Hb et source retenue)							
H1		Définition des états de santé « anémie » (taux	1 044 398 €	0,414 QALY	2 523 686 €/QALY	-3,91%	Non modifiée – aucun impact sur les différentiels de

		d'Hb<10) et ma- trice de transition (APPLY-PNH 48 semaines) avec hypothèse d'équivalence entre iptacopan et pegcetaco- plan.					coûts et d'utilité versus FABHALTA®
H2	Définition des états de santé « anémie » (taux d'Hb<10) et ma- trice de transi- tion (APPLY- PNH 24 se- maines) avec hy- pothèse d'équivalence entre iptacopan et pegcetaco- plan.	Définition des états de santé « anémie » (taux d'Hb<10,5) et matrice de transi- tion (APPLY- PNH 24 se- maines) avec hy- pothèse d'équivalence entre iptacopan et pegcetaco- plan.	1 044 456 €	0,427 QALY	2 443 381 €/QALY	-6,97%	Non modifiée- au- cun impact sur les différentiels de coûts et d'utilité versus FABHALTA®
H3		Définition des états de santé « anémie » (taux d'Hb<10,5) et matrice de transi- tion PEGASUS (Hakimi et al.) (1)	1 035 926 €	0,449 QALY	2 307 615 €/QALY	-12,14%	Non modifiée- au- cun impact sur les différentiels de coûts et d'utilité versus FABHALTA®
H4		Définition des états de santé « anémie » (taux d'Hb<10,5) et matrice de transi- tion avis CEESP ASPAVELI®	1 032 130 €	0,461 QALY	2 240 079 €/QALY	-14,71%	Non modifiée- au- cun impact sur les différentiels de coûts et d'utilité versus FABHALTA®
H5		Définition des états de santé « anémie » (taux d'Hb<10,5) et matrice de transi- tion issues de la MAIC SANS hy- pothèse d'équi- valence entre iptacopan et pegcetacoplan.	1 057 157 €	0,399 QALY	2 626 340 €/QALY	+0,92%	Non modifiée- im- pact sur les diffé- rentiels de coûts et d'utilité versus FABHALTA® en faveur de FABHALTA® - analyse plus favo- rable (respective- ment +1,95% et +81,35%).
Extrapolation de l'effet traitement							

H6	Extrapolation de l'effet traitement : constant	Extrapolation de l'effet traitement : perte d'effet	1 068 865 €	0,266 QALY	4 023 880 €/QALY	+53,21%	Non modifiée- aucun impact sur les différentiels de coûts et d'utilité versus FABHALTA®
Mortalité							
H7	Population Générale	Prise en compte d'un surrisque de mortalité équivalent dans tous les états de santé.	1 012 703 €	0,386 QALY	2 626 932 €/QALY	+0,02%	Non modifiée- aucun impact sur le différentiel d'utilité versus FABHALTA® ; une légère baisse du différentiel de coût en faveur d'ASPAVELI® (-2%)
Arrêts de traitement							
H8	Pas d'arrêt de traitement	Arrêt de traitement ASPAVELI® (pegcetacoplan) sur la base de l'analyse principale de l'avis CEESP ASPAVELI®	1 043 530 €	0,397 QALY	2 626 340 €/QALY	+0,00%	Non modifiée Analyse plus favorable à ASPAVELI® en termes de coûts et moins favorable en termes d'utilité (FABHALTA® vs ASPAVELI® ▲coûts : 1 479 €, ▲QALY : 0,037) La baisse des coûts ne compense pas la perte d'utilité, le RDCR d'ASPAVELI® vs anti C5 est de 2 890 898 €/QALY, ASPAVELI® n'est pas sur la frontière d'efficience (dominance généralisée)
H9		Arrêt de traitement « toutes causes » avec assimilation de	941 342 €	0,358 QALY	2 629 469 €/QALY	+0,12%	Non modifiée Analyse plus favorable à

		l'interruption pour grossesse a un arrêt de traitement pour FABHALTA®					ASPAVELI® en termes de coûts et moins favorable en termes d'utilité (FABHALTA® vs ASPAVELI® ▲coûts : 244 880 €, ▲QALY : 0,121). La baisse des coûts ne compense pas la perte d'utilité, le RDCR d'ASPAVELI® vs anti C5 est de 2 942 644 €/QALY, ASPAVELI® n'est pas sur la frontière d'efficacité (dominance généralisée)
Événements intercurrents							
H10	Événements intercurrents observés dans les essais et études d'extension	Pas d'événements intercurrents	1 058 336 €	0,367 QALY	2 626 340 €/QALY	+9,73%	Non modifiée – différentiel de coût versus FABHALTA® (iptacopan) diminué de -7,99% (favorable à ASPAVELI®) – différentiel d'utilité 0 (favorable ASPAVELI® par rapport à l'analyse principale)
H11		Hémolyses aiguës ASPAVELI® (pegcetacoplan) = FABHALTA® (iptacopan)	1 043 530 €	0,397 QALY	2 626 340 €/QALY	+0,00%	Modifiée – FE : inhibiteurs du complément C5, FABHALTA® et ASPAVELI® ASPAVELI® vs FABHALTA® RDCR de 1 174 453 911 € (différentiel d'utilité de 0,00005 liée aux MAVÉ)

H12		Hypothèse d'équivalence sur les événements entre ASPAVELI® (pegcetacoplan) et FABHALTA® (iptacopan)	1 043 530 €	0,397 QALY	2 626 340 €/QALY	+0,00%	Non modifiée - différentiel de coût versus FABHALTA® (iptacopan) diminué de 7,99% (favorable à ASPAVELI®) - différentiel d'utilité 0 (favorable ASPAVELI® par rapport à l'analyse principale)
H13	Durée des hé-molyses aiguës : 14,27 jours	Durée des hé-molyses aiguës : 2,55 jours	1 043 530 €	0,372 QALY	2 801 506 €/QALY	+6,67%	Non modifiée - différentiel de coût versus FABHALTA® non modifié - différentiel d'utilité diminué de 82,53% (favorable ASPAVELI® par rapport à l'analyse principale)
Utilité							
H14	Utilité selon l'état de santé. Source données APPLY-PNH/APPOINT à 48 semaines, définie avec un taux d'Hb de 10.	Source de données : 24 semaines, par état de santé et selon le traitement reçu, anémie définie avec un taux d'Hb de 10	1 043 530 €	0,412 QALY	2 626 340 €/QALY	-3,52%	Non modifiée - aucun impact sur les différentiels de coûts et d'utilité versus FABHALTA®
H15		Avis économique ASPAVELI® (pegcetacoplan) (mapping à partir de l'étude BOI)	1 043 530 €	0,849 QALY	1 229 791 €/QALY	-53,17%	Non modifiée - aucun impact sur les différentiels de coûts et d'utilité versus FABHALTA®
H16		Prise en compte d'une désutilité liée à l'IV - 0,023 (68)	1 043 530 €	0,694 QALY	1 505 571 €/QALY	-42,8%	Non modifiée - aucun impact sur les différentiels de coûts et d'utilité versus FABHALTA®

H17	Désutilités des événements appliqués	Non appliquée	1 043 530 €	0,367 QALY	2 841 531 €/QALY	+8,19%	Non modifiée – Absence de différentiel d'utilité entre ASPAVELI® et FABHALTA®
Coûts							
H18		SOLIRIS® (eculizumab) dose observée PEGASUS (972 mg)	979 833 €	0,397 QALY	2 466 026 €/QALY	-6,10%	Non modifiée - différentiel de coût légèrement augmenté vs FABHALTA® (en faveur de FABHALTA®)
H19	SOLIRIS® (eculizumab) dose Observée APPLY-PNH	SOLIRIS® (eculizumab) dose observée étude PMSI (1002 mg)	951 140 €	0,397 QALY	2 393 813 €/QALY	-8,85%	Non modifiée - différentiel de coût légèrement augmenté vs FABHALTA® (en faveur de FABHALTA®)
H20		SOLIRIS® (eculizumab) avec 50 % des patients en escalade de dose	905 231 €	0,397 QALY	2 278 271 €/QALY	-13,25%	Non modifiée - différentiel de coût légèrement augmenté vs FABHALTA® (en faveur de FABHALTA®)
H21		Utilisation de l'ENCC indépendamment du taux de sondage et l'erreur de relative	1 014 853 €	0,397 QALY	2 554 165 €/QALY	-2,75%	Non modifiée - différentiel de coût augmenté vs FABHALTA® (en faveur de FABHALTA®)
H22	Répartition HAD/HDJ identique pour les 2 inhibiteurs du complément C5, source base de données administratives françaises 89% HDJ	Répartition 100% HDJ	1 038 525 €	0,397 QALY	2 613 743 €/QALY	-0,48%	Non modifiée – impact négligeable sur différentiel vs FABHALTA® (en faveur de FABHALTA®)
H23		Répartition avis d'experts dans le cadre de Avis CEESP	1 059 716 €	0,397 QALY	2 667 075 €/QALY	+1,55%	Non modifiée – impact négligeable sur différentiel vs

		ASPAVELI 52,5% HDJ					FABHALTA® (en faveur d'ASPAVELI®)
--	--	-----------------------	--	--	--	--	---

Abréviations : QALY, quality-adjusted life years ; RDCR, ratio différentiel coût-résultat

Analyse complémentaire : Utilité selon l'état de santé et selon le traitement, source de données APPLY-PNH/APPOINT à 48 semaines, définie avec un taux d'Hb de 10.

Les résultats de l'analyse complémentaire dans laquelle les utilités sont estimées par état de santé et par bras de traitement sont présentés.

Tableau 47 : Résultats de l'analyse complémentaire – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Interventions	Coûts totaux	AVs	QALYs	RDCR - ACE	RDCR - ACU
Inhibiteurs du complément C5	2 049 234 €	8,75	7,632		1 399 622 €/QALY
FABHALTA® (ip-tacopan)	3 092 764 €	8,75	8,378		
ASPAVELI® (pegcetacoplan)	3 161 964 €	8,75	8,367		Dominé

4.2.2.3. Analyse de l'incertitude liée aux paramètres

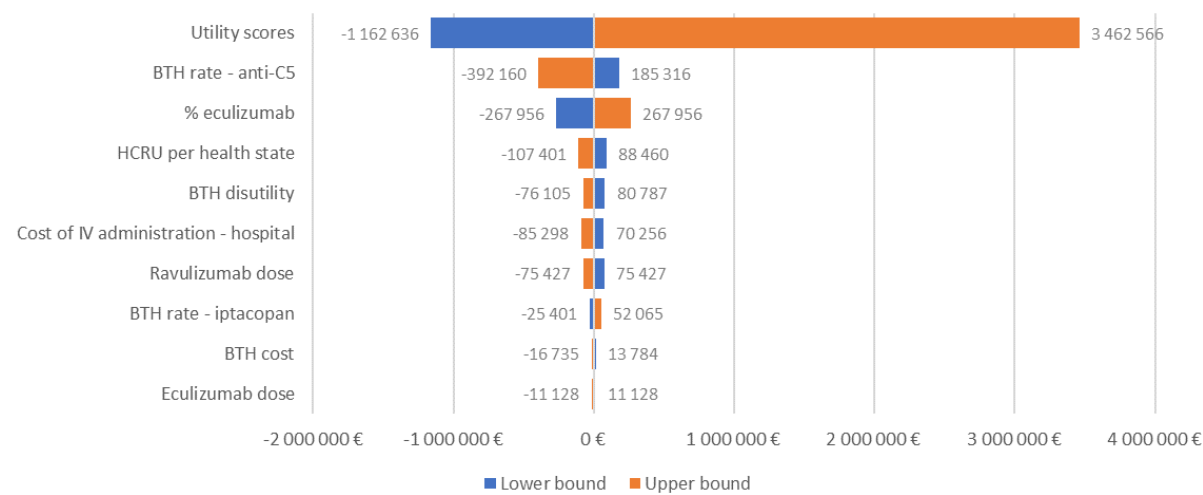
Analyse déterministe

Tableau 48. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Analyse principale RDCR 2 626 340 €/QALY			RDCR associé à la...		% variation du RDCR	
Paramètre testé	Valeur de référence	Variation	Borne basse	Borne haute	Min	Max
Score d'utilité (Utility scores)	Cf. complément C	IC loi beta inverse	1 463 704 €	6 088 907 €	-44%	132%
Taux d'hémolyse aigue sous inhibiteurs du complément C5 (BTH rate - anti-C5)	0,67	IC APPLY-PNH 24 semaines	2 811 657 €	2 234 180 €	7%	-15%
% eculizumab (SOLIRIS®) dans le bras mixte	65%	IC loi binomiale inverse	2 358 384 €	2 894 297 €	-10%	10%
Coût de suivi par état de santé (HCRU per health state)	Anémie :100 € Pas d'anémie : 98 € Transfusion : 2 183 €	IC loi Gamma inverse	2 714 800 €	2 518 939 €	3%	-4%
Désutilité BHT	-0,006	IC loi normale inverse	2 707 127 €	2 550 235 €	3%	-3%
Coût de l'administration IV à l'hôpital (Cost of IV administration – hospital)	530 €	IC loi Gamma inverse	2 696 596 €	2 541 042 €	3%	-3%
Dose d'ULTOMIRIS® (Ravulizumab dose)	3 300 mg	IC loi normale inverse	2 701 767 €	2 550 913 €	3%	-3%
Taux d'hémolyse aigue sous Iptacopan	0,11	IC APPLY-PNH 48 semaines	2 600 940 €	2 678 405 €	-1%	2%
Coût hémolyse aigue (BHT cost)	3 168 €	IC loi gamma inverse	2 640 124 €	2 609 605 €	1%	-1%
Dose d'eculizumab	905 mg	IC loi normale inverse	2 637 468 €	2 615 213 €	0%	0%

Abréviations : BHT : breakthrough hemolysis, HCRU : Health care resource utilization, IV : Intravenous, RDCR, ratio différentiel coût-résultat.

Figure 3. Graphique de tornado : variation du RDCR versus le bras mixte composé des deux inhibiteurs du complément C5 – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)



Analyse probabiliste

Figure 4. Représentation du nuage de points dans le plan coût-résultat - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

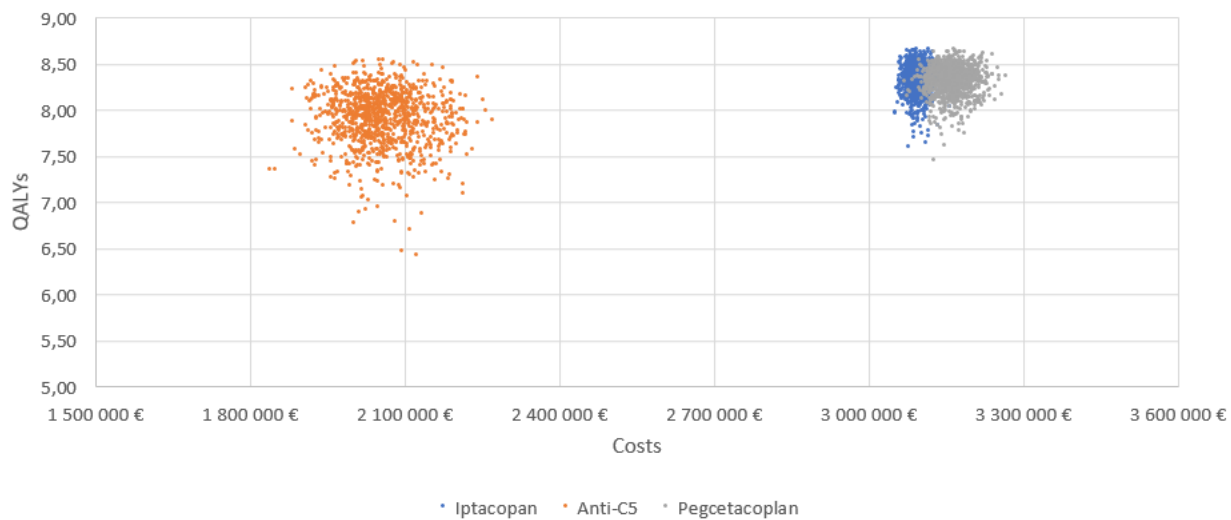


Figure 5. Graphique de la convergence des RDCR sur les itérations - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

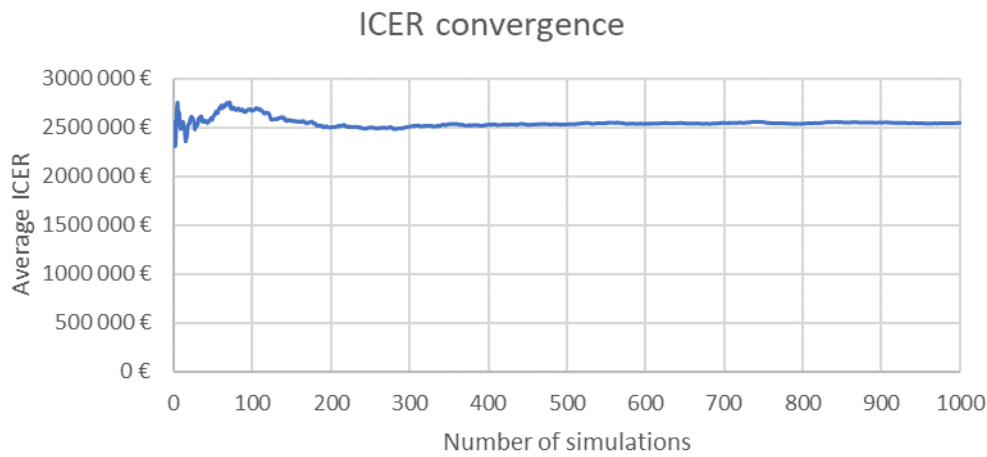
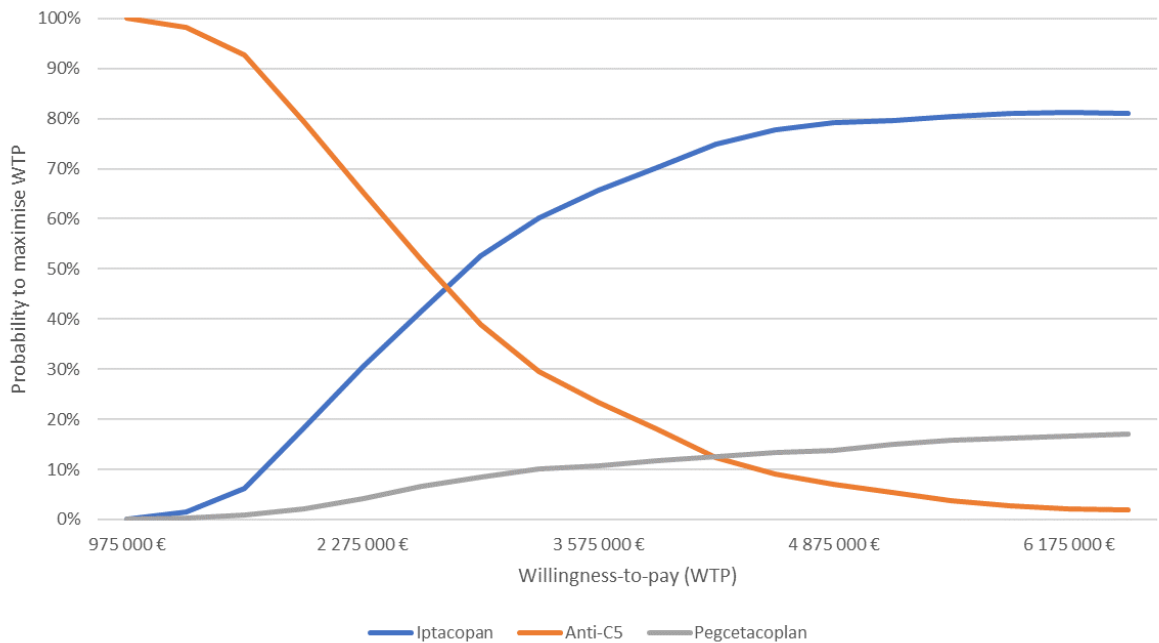


Figure 6. Représentation de la courbe d'acceptabilité - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)



4.2.2.4. Résultats des analyses en scénario sur le prix

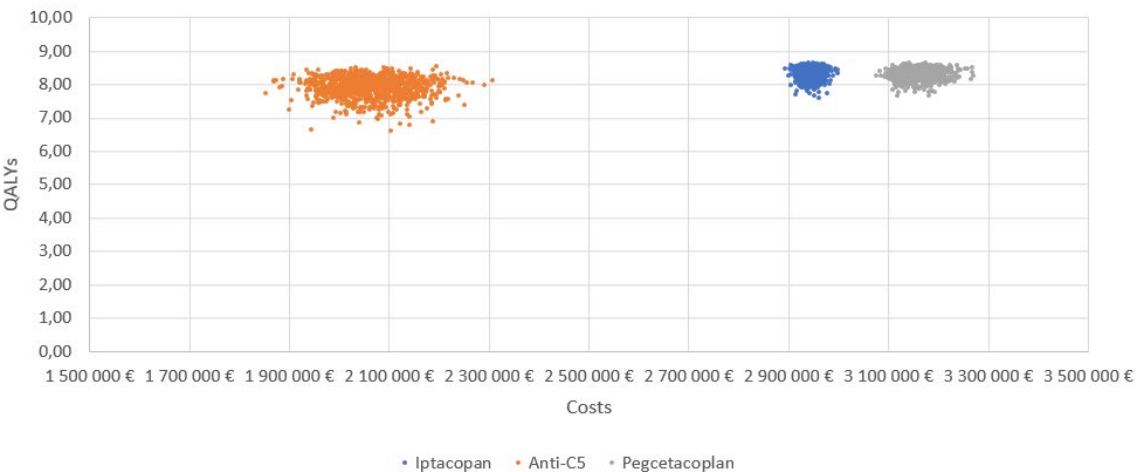
Diminution du prix de [REDACTED]

Tableau 49. Résultats de l'analyse en scénario : diminution de [REDACTED] du prix de FABHALTA® (iptacopan) - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Interventions	Coûts totaux	QALYs	Différentiel de coût	Différentiel de QALYs	RDCR Coût/QALY
Analyse principale					
Bras mixte	2 049 234 €	7,943	-	-	-
FABHALTA® (iptacopan)	3 092 764 €	8,340	1 043 530 €	0,397 QALY	2 626 340 €
ASPAVELI® (pegcetacoplan)	3 161 964 €	8,329	69 200 €	-0,011	Dominé

Analyse de scénario : diminution de [REDACTED] du prix de FABHALTA® (iptacopan)					
Bras mixte	2 049 234 €	7,943	-	-	-
FABHALTA® (iptacopan)	2 943 117 €	8,340	882 537 €	0,397 QALY	2 249 710 €
ASPAVELI® (pegcetacoplan)	3 161 964 €	8,329	218 847 €	-0,011 QALY	Dominé

Figure 7. Nuage de points sur le plan coût-efficacité après la diminution de prix de [REDACTED] - (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

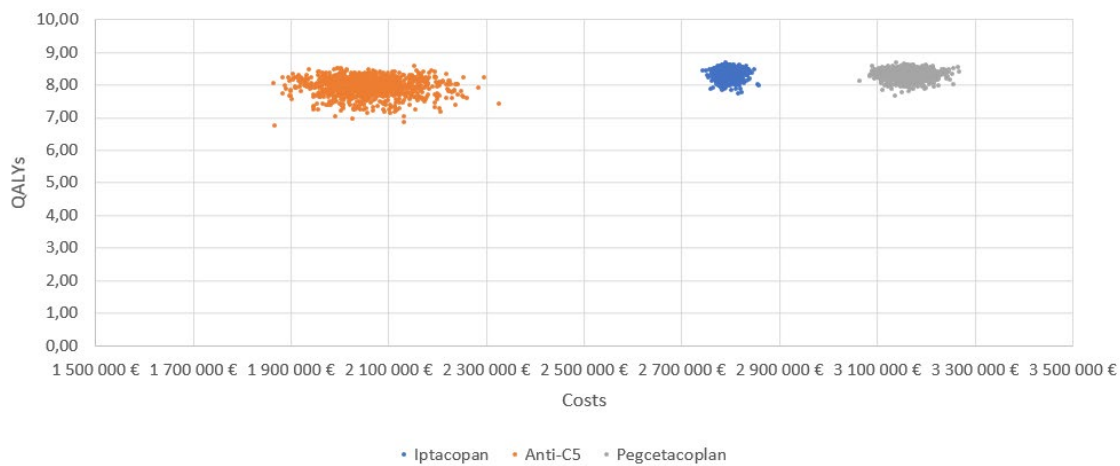


Diminution du prix de [REDACTED]

Tableau 50. Résultats de l'analyse en scénario : diminution de [REDACTED] du prix de FABHALTA® (iptacopan) - (source : rapport technique de l’industriel du 01/10/2024)

Interventions	Coûts totaux	QALYs	Différentiel de coût	Différentiel de QALYs	RDCR Coût/QALY
Analyse principale					
Inhibiteurs du complément C5	2 049 234 €	7,943 QALY	-	-	-
FABHALTA® (ip-tacopan)	3 092 764 €	8,340 QALY	1 043 530 €	0,397 QALY	2 626 340 €/QALY
ASPAVELI® (pegcetacoplan)	3 161 964 €	8,329 QALY	69 200 €	-0,011 QALY	Dominé
Analyse de scénario : diminution de [REDACTED] du prix de FABHALTA® (iptacopan)					
Inhibiteurs du complément C5	2 049 234 €	7,943 QALY	-	-	-
FABHALTA® (ip-tacopan)	2 793 458 €	8,340 QALY	744 224 €	0,397 QALY	1 873 052 €/QALY
ASPAVELI® (pegcetacoplan)	3 161 964 €	8,329 QALY	368 506 €	-0,011 QALY	Dominé

Figure 8. Nuage de points sur le plan coût-efficacité après la diminution de prix de [redacted] - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)



Diminution du prix de [redacted]

Tableau 51. Résultats de l'analyse en scénario : diminution de [redacted] du prix de FABHALTA® (iptacopan) - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

Interventions	Coûts totaux	QALYs	Différentiel de coût	Différentiel de QALYs	RDCR Coût/QALY
Analyse principale					
Inhibiteurs du complément C5	2 049 234 €	7,943 QALY	-	-	-
FABHALTA® (iptacopan)	3 092 764 €	8,340 QALY	1 043 530 €	0,397 QALY	2 626 340 €/QALY
ASPAVELI® (pegcetacoplan)	3 161 964 €	8,329 QALY	69 200 €	-0,011 QALY	Dominé
Analyse de scénario : diminution de [redacted] du prix de FABHALTA® (iptacopan)					
Inhibiteurs du complément C5	2 049 234 €	7,943 QALY	-	-	-
FABHALTA® (iptacopan)	2 494 116 €	8,340 QALY	444 882 €	0,397 QALY	1 119 672 €/QALY
ASPAVELI® (pegcetacoplan)	3 161 964 €	8,329 QALY	667 848 €	-0,011 QALY	Dominé

Figure 9. Nuage de points sur le plan coût-efficacité après la diminution de prix de [redacted] - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)

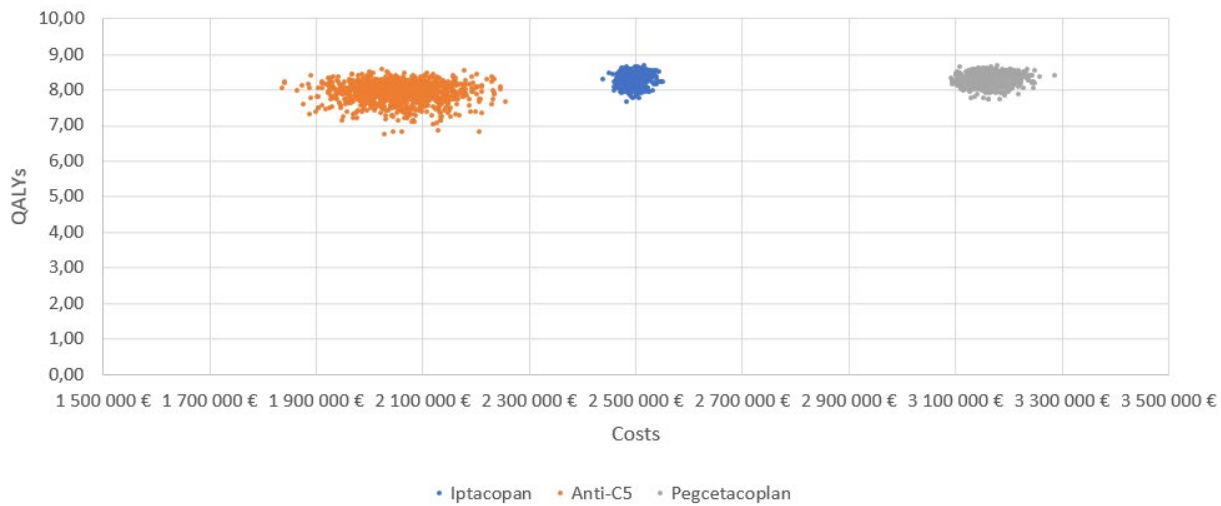


Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	74
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	75

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 ;
- Rapport technique « FABHALTA (iptacopan), En monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'hémoglobinurie paroxystique nocturne (HPN) et présentant une anémie hémolytique ($Hb < 10g/dL$) après un traitement par inhibiteur du complément C5 pendant au moins 6 mois » (version actualisée du 01/10/2024) ; version électronique du modèle économique au format Excel (version du 01/10/2024) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 01/10/2024.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.
- Documents supports

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

1. Pouvez-vous justifier pourquoi vous n'avez pas réalisé une analyse en sous-population chez les patients éligibles à une greffe de moelle osseuse, c'est-à-dire ceux ayant une aplasie médullaire sévère ou un syndrome myélodysplasique ?

Compareurs

2. En lien avec la question 1, pouvez-vous justifier l'exclusion de l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques des compareurs de l'analyse ?
3. Pouvez-vous discuter de la représentativité de la répartition des traitements (et de son impact sur les résultats) du bras mixte, à savoir les inhibiteurs C5 (éculizumab ou ravulizumab) de l'étude clinique APPLY-PNH par rapport à celle attendue en pratique en vie réelle ?
4. Pouvez-vous fournir un tableau récapitulatif du taux d'utilisation en pratique réelle de chacun des compareurs, et le commenter ?

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

5. Si disponibles, pouvez-vous présenter les données de l'accès précoce d'iptacopan (accordé le 2 mai 2024) notamment celles relatives aux caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus et discuter de leur transposabilité à la population simulée ?
6. Pouvez-vous présenter les données démographiques et cliniques relatives aux patients français de l'étude clinique APPLY-PNH ?
7. Disposez-vous de données permettant de discuter de la transposabilité de la population simulée à la population française susceptible d'être traitée par iptacopan en termes de taux de réticulocytes et de LDH ?

Gestion de la dimension temporelle et extrapolation

8. Pouvez-vous davantage justifier et discuter l'hypothèse d'un maintien de l'effet traitement dans le temps pour iptacopan, notamment au regard des données cliniques disponibles et de l'horizon temporel retenu ? Conformément aux recommandations du guide méthodologique, les analyses de sensibilité en scénario sont attendues.

Intégration des données cliniques et probabilité de transition

9. D'une manière générale, il est attendu que l'approche la plus robuste méthodologiquement et la plus adaptée aux données disponibles soit retenue en analyse de référence. Les autres approches seront explorées en analyse de sensibilité complètes.

En particulier, selon la méthode retenue, pouvez-vous :

- fournir davantage de justifications sur le fait de ne pas considérer les résultats de la MAIC ancrée, ainsi qu'à minima proposer des analyses de sensibilité en scénario complètes intégrant les comparaisons indirectes (MAIC ancrée/non ancrée) ?
- justifier davantage le fait de considérer une équivalence d'efficacité entre les traitements iptacopan et pegcetacoplan, alors que les comparaisons indirectes proposées de type MAIC ancrée

et MAIC non ancrée soulignent des résultats hétérogènes, en faveur du pegcetacoplan et en faveur d'iptacopan ?

10. En lien avec la question 9, et sauf argumentation convaincante, il est attendu que la méthode la plus robuste soit privilégiée en analyse de référence concernant l'intégration du taux d'hémolyse et des événements vasculaires majeurs (MAVE) pour le pegcetacoplan (notamment une cohérence avec les données d'efficacité intégrée).
11. Pouvez-vous justifier le choix de la méthode retenue pour estimer les probabilités de transition dans le modèle à partir de l'étude clinique APPLY-PNH et fournir une annexe statistique documentant l'équation, les indicateurs d'ajustements et les estimations du modèle de logit multinomiale ?
12. Concernant les probabilités de transition, il est attendu des analyses de sensibilité en scénario intégrant les données de l'étude clinique APPLY-PNH à 48 semaines.
13. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique de ne pas considérer d'arrêt de traitement pour iptacopan, contrairement au pegcetacoplan, au regard des similarités de leur mécanisme d'action ?
14. Selon les données disponibles, pouvez-vous discuter de l'observance d'iptacopan attendue en vie réelle et de l'impact attendu de celle-ci sur l'efficacité et les coûts ? De plus, pouvez-vous discuter de l'impact d'un oubli de prise du médicament sur de potentielles hémolyses chez les patients ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

15. Sauf justification contraire robuste additionnelle, il est attendu que seules les données d'utilité de l'étude clinique APPLY-PNH soient prises en compte, afin d'assurer une cohérence avec les données d'efficacité modélisées. Tout choix alternatif pourra être réalisé dans une analyse de sensibilité en scénario.

Explication : le regroupement de deux études afin d'estimer les scores d'utilité interroge dans la mesure où l'étude clinique APPOINT-PNH est spécifique aux patients naïfs d'inhibiteur du complément, et ne correspond donc pas à l'indication concernée par ce dossier.

16. Pouvez-vous confirmer qu'un seuil d'anémie défini avec un taux d'Hb homogène entre la définition des états de santé, l'intégration des données d'efficacité et d'utilité est retenu ?

Explication : il semble y avoir une coquille entre le seuil d'anémie retenu en analyse de référence dans l'annexe des utilités (« In the reference-case analysis, anemia was defined using a threshold of <10.5 g dl for anemia ») et le rapport technique fourni.

17. Pouvez-vous justifier cliniquement la sélection de la covariable « utilité à l'inclusion » dans le modèle statistique permettant d'estimer les scores d'utilité ? Sans justification clinique pertinente liée au processus de la collecte des données sur la qualité de vie, il est attendu que le modèle ajustant les scores d'utilité à l'inclusion soit comparé à un autre n'incluant pas cette variable.
18. Concernant les scores d'utilité dépendante des traitements dans les états de santé « anémie », « pas d'anémie » et « transfusion », pouvez-vous :
 - fournir un tableau intégrant les taux de remplissage des questionnaires par état de santé, et par traitement ?
 - apporter davantage de justification sur l'application de scores d'utilité par bras de traitement et fournir une documentation statistique permettant de soutenir un tel choix (notamment sur la significativité des covariables) ? En effet, les annexes sur l'analyse du score EQ-5D et

l'estimation des utilités fournies ne semblent pas soutenir l'utilisation de scores de qualité de vie dépendants des traitements.

Sans justification quantitative et qualitative complètes et robustes, il est attendu la prise en compte des scores d'utilité indépendamment des bras de traitement en analyse de référence. L'analyse retenant des scores d'utilité dépendante du traitement pourra être versée au dossier en analyse de sensibilité en scénario.

19. Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique des scores d'utilité retenus pour l'état de santé transfusion ?
20. Concernant la durée des hémolyses aiguës :
 - Pouvez-vous justifier le choix de ne pas recourir à la durée moyenne d'hospitalisation disponible sur ScanSanté, contrairement aux autres complications prises en compte dans le modèle ?
 - Pouvez-vous discuter de la différence entre la durée retenue dans le modèle (14,27 jours) et celle disponible sur ScanSanté (0,53 jours) ?
 - Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario considérant la durée issue de ScanSanté ?

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

21. Il est attendu que les données de coût soient cohérentes avec les données d'efficacité modélisées. Les ajustements de dose n'étant pas prévus dans l'étude clinique APPLY-PNH pour les IC5, pouvez-vous modéliser en analyse de référence les doses d'éculizumab telles qu'observées dans l'étude ?
22. Pouvez-vous justifier la prise en compte d'une période de « run in » pour l'éculizumab et le ravulizumab ?

Explication : au regard de l'indication d'iptacopan en échec des IC5, il est attendu que seuls les coûts de la phase d'entretien soient considérés pour l'éculizumab et le ravulizumab.

23. Pouvez-vous préciser à quoi correspond le prix d'iptacopan modélisé dans l'analyse ? Pouvez-vous réaliser une analyse en scénario considérant [REDACTED] ?

Explication : il semble que le prix modélisé dans l'analyse [REDACTED].

24. Pouvez-vous mettre à jour les coûts d'acquisition d'éculizumab avec le prix en vigueur publié au Journal Officiel (décision du 2 juillet 2024) ?
25. Pouvez-vous décrire l'intégration des traitements ultérieurs en cas d'échec sous pegcetacoplan dans la modélisation ?
26. Concernant la proportion d'hospitalisation de jour (HDJ) et d'hospitalisation à domicile (HAD)
 - Pouvez-vous discuter de la plausibilité clinique de la proportion modélisée ainsi que d'une répartition identique pour l'éculizumab et le ravulizumab ?
 - Pouvez-vous réaliser des analyses de sensibilité en scénario afin de tester cette proportion ?

ANALYSES DE SENSIBILITE

27. Pouvez-vous clarifier l'estimation des intervalles de confiance (IC) pour l'analyse de sensibilité déterministe ? Pouvez-vous choisir les méthodes les plus adaptées pour calculer les IC des paramètres intégrés dans les ASD et ASP ? Pouvez-vous confirmer que l'ensemble des paramètres d'efficacité sont intégrés dans la modélisation ?

28. Concernant les lois retenues dans l'analyse de sensibilité probabiliste, pouvez-vous :

- justifier le recours à la distribution binomiale pour les paramètres inclus (ex : probabilités de transition...). Le cas échéant, toute modification devra être apportée.
- choisir une distribution adaptée pour les coûts, en l'occurrence une distribution gamma ou le cas échéant un loi log-normale ?
- choisir une distribution adaptée pour les utilités, en l'occurrence une distribution beta ? Si la distribution normale est retenue, une justification additionnelle est attendue.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : structure du modèle – [source : rapport technique de l'industriel octobre 2024]	13
Figure 2. Frontière d'efficience – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	59
Figure 3. Graphique de tornado : variation du RDCR versus le bras mixte composé des deux inhibiteurs du complément C5 – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	68
Figure 4. Représentation du nuage de points dans le plan coût-résultat - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	68
Figure 5. Graphique de la convergence des RDCR sur les itérations - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	69
Figure 6. Représentation de la courbe d'acceptabilité - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	69
Figure 7. Nuage de points sur le plan coût-efficacité après la diminution de prix de [REDACTED] - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	70
Figure 8. Nuage de points sur le plan coût-efficacité après la diminution de prix de [REDACTED] - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	71
Figure 9. Nuage de points sur le plan coût-efficacité après la diminution de prix de [REDACTED] - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	72

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	7
Tableau 2. Contexte administratif*	8
Tableau 3. Contexte clinique	9
Tableau 4. Programme d'étude dans l'indication évaluée : Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne	9
Tableau 5. Caractéristiques des patients à l'inclusion issues de l'essai APPLY-PNH (population ITT) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	29
Tableau 6. Comparaison des caractéristiques patients selon différentes sources– (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	31
Tableau 7. Hémolyses aigues données cliniques – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	33
Tableau 8. Taux d'évènement annuel selon le traitement reçu – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	33
Tableau 9. Risque de surcharge en fer – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	33
Tableau 10. Résultats d'efficacité sur les co-critères de jugement principaux - Étude APPLY-PNH (population FAS) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	34

Tableau 11. Matrice de transition taux d'Hb à l'inclusion <10 g/dl source APPLY-PNH 48 semaines – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	35
Tableau 12. Matrice de transition taux d'Hb à l'inclusion <10,5 g/dl source APPLY-PNH – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	35
Tableau 13. Matrice de transition taux d'Hb à l'inclusion <10,5 g/dl source PEGASUS (Hakimi et al. 2022) (1) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	35
Tableau 14. Matrice de transition taux d'Hb à l'inclusion <10,5 g/dl source PEGASUS (Avis économique HAS, 2022) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	36
Tableau 15. Matrice de transition taux d'Hb à l'inclusion <10,5 g/dl issue de la MAIC non ancrée - sources : MAIC (données d'APPLY-PNH appariées/ajustées) pour iptacopan et inhibiteurs du complément C5 et PEGASUS (Avis économique HAS, 2022) pour pegcetacoplan – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	36
Tableau 16. Synthèse des hypothèses et des choix de modélisation – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	37
Tableau 17. Taux de réponse au questionnaire EQ-5D-5L au cours de l'essai APPLY-PNH par traitement – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	40
Tableau 18. Taux de réponse au questionnaire EQ-5D-5L au cours de l'essai APPOINT-PNH par traitement– (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	41
Tableau 19. Nombre de questionnaires enregistrés en fonction de l'état de santé – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	41
Tableau 20. Résultats du modèle mixte (analyse de référence) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	42
Tableau 21. Données d'utilité utilisées dans le modèle en analyse de référence – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	42
Tableau 22. Durée moyenne des complications - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	42
Tableau 23. Désutilités liées aux complications - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	42
Tableau 24. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	43
Tableau 25. Estimation des consommations de ressources associée aux suivis de la maladie sur la base des recommandations publiées- (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	44
Tableau 26. Valorisation des consultations médicales- (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	45
Tableau 27. Valorisation des actes biologiques- (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	46
Tableau 28. Valorisation des événements associés à FABHALTA® (iptacopan), SOLIRIS® (eculizumab), ULTOMIRIS® (ravulizumab) et ASPAVELI® (pegcetacoplan) - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	47
Tableau 29. Valorisation des coûts associés à la surcharge en fer- (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	47

Tableau 30. Valorisation de la transfusion- (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	47
Tableau 31. Hypothèses et analyses de sensibilité spécifiques à l'évaluation des coûts - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	47
Tableau 32. Matrice de transition FABHALTA® (iptacopan) appliquée dans le modèle (source APPLY-PNH) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	48
Tableau 33. Résultats APPLY-PNH période d'extension – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	49
Tableau 34. Transition au 1er Cycle – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	49
Tableau 35. Matrice de transition FABHALTA® (iptacopan) et ASPAVELI® (pegcetacoplan) appliquée dans le modèle (source APPLY-PNH) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	50
Tableau 36. Matrice de transition ASPAVELI® (pegcetacoplan) période de run-in – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	50
Tableau 37. Transition au 1er Cycle ULTOMIRIS® (ravulizumab) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	51
Tableau 38. Matrice de transition des inhibiteurs du complément C5 (SOLIRIS® (eculizumab) et ULTOMIRIS® (ravulizumab)) – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	51
Tableau 39. Données d'utilité identifiées – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	51
Tableau 40. Comparaison des méthodes des modèles ayant fait l'objet d'une publication dans l'indication et du modèle déposé dans ce dossier – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	52
Tableau 41. Comparaison des méthodes des modèles ayant fait l'objet d'une publication dans l'indication et du modèle déposé dans ce dossier – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	56
Tableau 42. Résultats en fonction de l'état de santé, sur 10 ans et actualisé à 2,5% – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	57
Tableau 43. Coûts par poste estimés sur 10 ans et actualisés à 2,5% – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	58
Tableau 44. Résultats de l'analyse principale – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	58
Tableau 45. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les choix structurants – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	59
Tableau 46. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les hypothèses de modélisation – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	60
Tableau 47 : Résultats de l'analyse complémentaire – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	66
Tableau 48. Résultats de l'analyse de sensibilité déterministe sur les variables du modèle – (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024)	67

Tableau 49. Résultats de l'analyse en scénario : diminution de [REDACTED] du prix de FABHALTA® (iptacopan) - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024) 69

Tableau 50. Résultats de l'analyse en scénario : diminution de [REDACTED] du prix de FABHALTA® (iptacopan) - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024) 70

Tableau 51. Résultats de l'analyse en scénario : diminution de [REDACTED] du prix de FABHALTA® (iptacopan) - (source : rapport technique de l'industriel du 01/10/2024) 71

Références bibliographiques

1. Hakimi et al. The cost–effectiveness, of pegcetacoplan compared with ravulizumab for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, in a UK setting [Internet]. [cité 11 avr 2024]. Disponible sur: <https://becarispublishing.com/doi/epdf/10.2217/cer-2022-0076>
2. Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(4):413-25.
3. Lloyd A, Gallop K, Ali S, Myren KJ, Sierra JR, Anokhina K, et al. Preference weights for quality-adjusted life-years estimation for treatments of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in five countries.
4. Sullivan PW, Ghushchyan V. Preference-Based EQ-5D Index Scores for Chronic Conditions in the United States. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. 2006;26(4):410-20.
5. Shafie AA, Chhabra IK, Wong JHY, Mohammed NS. EQ-5D-3L health state utility values in transfusion-dependent thalassemia patients in Malaysia: a cross-sectional assessment. *Health Qual Life Outcomes*. 7 janv 2021;19:10.
6. Griffin M, Kelly R, Brindel I, Maafa L, Trikha R, Muus P, et al. Real-world experience of pegcetacoplan in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am J Hematol*. mai 2024;99(5):816-23.
7. Fishman J, Wilson K, Drzewiecka A, Pochopień M, Dingli D. The cost–effectiveness of pegcetacoplan in complement treatment-naïve adults with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in the USA. *J Comp Eff Res*. 12(10):e230055.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse Coût-Efficacité
ACU	Analyse Coût-Utilité
ALAT	ALanine AminoTransférase
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AS	Analyse de Sensibilité
ASAT	ASparte AminoTransférase
ASD	Analyse de Sensibilité Déterministe
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	Analyse de Sensibilité Probabiliste
AVG	Année de Vie Gagnée
CAM	Complexe d'Attaque Membranaire
CEESP	Commission d'Evaluation Economique et de Santé Publique
CIM	Classification Internationale des Maladies
CNAM	Caisse Nationale d'Assurance Maladie
CT	Commission de la Transparence
EI	Effet Indésirable
ENCC	Etude Nationale Commune de Coûts
EQ-5D-3L	European Quality of life 5 Dimensions 3 Levels
EQ-5D-5L	European Quality of life 5 Dimensions 5 Levels
FACIT-Fatigue	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Fatigue
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de séjours
GHT	Groupe Homogène de Tarifs
HAD	Hospitalisation A Domicile
HAS	Haute Autorité de Santé
Hb	Hémoglobine
HDJ	Hospitalisation De Jour
HPN	Hémoglobinurie Paroxystique Nocturne
IC	Intervalle de Confiance

ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
IPC	Indice de Prix à la Consommation
ITT	Intention To Treat
IV	Intra-Veineux
JO	Journal Officiel
LDH	Lactate DésHydrogénase
MAIC	Matching-Adjusted Indirect Comparaison
MAVE	Major Adverse Vascular Event
MMRM	Mixed Model for Repeated Measurements
NA	Non Applicable
NFP	Numération de la Formule Plaquettaire
NFS	Numération de la Formule Sanguine
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PERFADOM	Perfusion A Domicile
PMSI	Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information
PNDS	Protocole Nationaux de Diagnostics et de Soins
PTTC	Prix Toutes Taxes Comprises
QALY	Quality-adjusted Life Year
QLQ-C30	Quality of Life Questionnaire – 30 questions
RCP	Résumé Caractéristiques Produit
RDCR	Ratio Différentiel Coût-Résultat
SC	Sous-Cutanée
SD	Standard Deviation
SMR	Service Médical Rendu
TGO	Transaminase Glutamate-Oxaloacetate
TGP	Transaminase Glutamate-Pyruvate
TTC	Toutes Taxes Comprises
UK	United-Kingdom

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

