



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Libmeldy (atidarsagène automcel)

Leucodystrophie métachromatique
chez l'enfant

Validé par la CEESP le 11 février 2025

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	4
1.1. Avis de la CEESP	4
1.1.1. Sur le contexte	4
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	5
1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire	8
1.1.4. Conclusion de la commission	9
1.1.5. Données complémentaires	9
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	10
2. Complément A. Contexte de la demande	12
3. Complément B. Tableaux de synthèse	14
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	14
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	30
3.3. Analyse d'impact budgétaire : synthèse de l'analyse critique	37
3.4. Analyse d'impact budgétaire : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	42
4. Complément C. Analyse critique et résultats de l'étude d'efficience	46
4.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	46
4.1.1. Objectif de l'étude d'efficience	19
4.1.2. Choix structurants	19
4.1.3. Modélisation	46
4.1.4. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	24
4.1.5. Mesure et valorisation des coûts	60
4.1.6. Validation	25
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	79
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	25
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	79
4.2.3. Analyses complémentaires	95
4.3. Discussion et conclusion	26
4.3.1. Discussion et conclusion de l'industriel	26
4.3.2. Discussion et conclusion de la HAS	27
5. Complément D. Analyse critique et résultats de l'analyse d'impact budgétaire	98
5.1. Présentation et analyse critique de la méthodologie	98
5.1.1. Objectif de l'analyse proposée	28
5.1.2. Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire	28
5.1.3. Méthode et hypothèses	98
5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	103

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire	103
5.2.2. Analyses de sensibilité de l'analyse d'impact budgétaire	105
5.3. Discussion et conclusion	29
Table des annexes	108
Table des illustrations et des tableaux	121
Références bibliographiques	125
Abréviations et acronymes	126

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 – février 2025 – ISBN : 978-2-11-172721-2

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 Orchard, soutient une demande de première inscription de Libmeldy (atidarsagène automcel) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients atteints de leucodystrophie mé-tachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie et chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif.

La demande de remboursement est superposable à l'indication de l'AMM obtenue le 17/12/2020 en procédure centralisée.

Le médicament est un médicament de thérapie innovante. L'industriel estime la population cible à 3 patients par an.

Le montant de l'indemnité maximale en autorisation d'accès précoce publiée au 21/10/2021 était de 2 875 000 € HT.

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) pour les patients atteints de la forme infantile tardive et juvénile précoce asymptomatique et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) pour les patients atteints de la forme juvénile précoce paucisymptomatique;
- un RDCR de 193 635 €/année de vie gagnée (AVG) versus les meilleurs soins de support dans la population infantile tardive asymptomatique, 242 660 €/AVG dans la population juvénile précoce asymptomatique et 593 472 €/AVG dans la population juvénile précoce paucisymptomatique au prix de 2 935 375 € TTC retenu(s) dans la modélisation;
- un impact budgétaire total de 50 151 464 € sur cinq ans, dans l'ensemble de l'indication évaluée, au prix de 2 935 375 € TTC retenu dans la modélisation.

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Libmeldy (atidarsagène automcel) dans l'indication de la demande est estimé par l'industriel à 10 273 813 € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

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

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

L'industriel ne mentionne aucune autre indication à venir.

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

Dans le cadre de ce dossier, la contribution de l'association française « Vaincre les Maladies Lysosomales » (VML) a été transmise à la HAS. Celle-ci met en avant les impacts graves de la leucodystrophie métachromatique sur les patients et leurs familles. Elles soulignent la progression rapide et dévastatrice de la maladie, qui entraîne la perte des capacités motrices, le déclin cognitif et le décès précoce des enfants. L'association insiste sur le rôle central des aidants, généralement les parents, qui doivent faire face à de lourdes charges physiques, émotionnelles et financières, en l'absence de traitements spécifiques. Elle souligne les résultats des essais qui montrent que les enfants traités conservent une vie normale ou quasi normale, et plaide pour l'élargissement du remboursement à l'ensemble de la population de l'AMM (juvénile précoce paucisymptomatique).

Par ailleurs, les contributions de « l'Association Européenne contre les Leucodystrophies » et VML ont été transmises dans le cadre de la demande d'accès précoce.

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficacité

L'objectif est d'analyser l'efficacité d'atidarsagène automcel (arsa-cel dans la suite du rapport) par rapport aux meilleurs soins de support, dans le traitement de la LDM chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie et chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-efficacité du produit est acceptable, bien qu'elle soulève 5 réserves importantes et 6 réserves mineures (cf. tableau de synthèse des réserves).

Les **5 réserves importantes** portent sur :

- le choix de la structure du modèle qui ne permet pas d'utiliser les données de l'essai clinique sur le critère d'efficacité principal ;
- la classification des patients selon le statut de réponse, définie de manière ad hoc et fondée sur des règles discutables, qui génère une forte incertitude sur les résultats ;
- l'estimation des probabilités de transition qui a été menée sans méthode d'ajustement statistique des caractéristiques des populations. Des éléments pourraient atténuer l'ampleur des biais, tandis que des analyses de sensibilité explorent, en partie, l'incertitude liée à l'estimation des probabilités de transition ;
- l'absence de validation interne des résultats du modèle pour la prise en charge historique ;
- la méthode d'identification et de mesure des ressources consommées à partir d'avis d'experts qui génère une incertitude sur l'estimation du différentiel de coût entre les deux stratégies.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Sous les hypothèses de l'industriel, sur un horizon de 30 ans, les résultats sont différents selon la sous-population analysée :

- dans la sous-population infantile tardive asymptomatique, arsa-cel est associé à un gain de 11,7 années de vie (AV) par rapport aux meilleurs soins de support, pour un coût plus élevé (2 258 700 €). **Le RDCR est estimé à 193 635 €/AVG ;**

- dans la sous-population juvénile précoce asymptomatique, arsa-cel est associé à un gain de 9,4 AV par rapport aux meilleurs soins de support, pour un coût plus élevé (2 276 695 €). **Le RDCR est estimé à 242 660 €/AVG ;**
- dans la sous-population juvénile précoce paucisymptomatique, arsa-cel est associé à un gain de 4,9 AV par rapport aux meilleurs soins de support, pour un coût plus élevé (2 902 299 €). **Le RDCR est estimé à 593 472 €/AVG.**

Lorsque le patient est traité à un stade asymptomatique, le gain d'espérance vie est concentré dans les états pas ou peu dégradés. Dans la forme juvénile précoce paucisymptomatique, le gain d'espérance vie est observé dans les états modérés à sévères.

Arsa-cel est coût-efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 210 000 €/AVG dans la sous-population infantile tardive asymptomatique ; 260 000 €/AVG dans la sous-population juvénile précoce asymptomatique et 665 000 €/AVG dans la sous-population juvénile précoce paucisymptomatique.

L'estimation de ces RDCR est entachée d'une très forte incertitude compte tenu des données disponibles, des choix et hypothèses de modélisation formulés par l'industriel. Notamment :

- la classification des patients selon leur statut réponse, avec une hypothèse de stabilisation de la maladie à un niveau GMFC donné pendant 8 ans chez les patients n'ayant pas connu de progression ou d'apparition de la maladie pendant la période de suivi ;
- la modélisation à partir de 8 ans d'une perte progressive de l'efficacité du traitement de 0,02% issue de la littérature dont la transposabilité à arsa-cel est incertaine ;
- et le ralentissement de la maladie par rapport à la cohorte historique chez les patients « non stabilisés » à travers des probabilités de transition dont l'estimation n'a pas fait l'objet d'un ajustement statistique.

Sans remplacer les résultats d'un ajustement statistique des caractéristiques des populations, notamment sur l'âge de début des symptômes, plusieurs éléments pourraient contribuer à assurer la comparabilité des populations dans ce dossier. La collecte des données auprès de l'exhaustivité des patients atteints de LMD suivis dans un unique centre en Italie, le nombre important de fratries, ainsi que la stratification des analyses par phénotype et stade de la maladie pourraient atténuer l'ampleur des biais. Les analyses de sensibilité appariées sur les frères et sœurs explorent, en partie, l'incertitude liée à l'estimation des probabilités de transition.

Le coût relatif à l'acquisition et d'administration d'arsa-cel représente 96% du coût total de prise en charge dans les sous-populations asymptomatiques et 80% dans la sous-population juvénile précoce paucisymptomatique.

Le prix d'acquisition est le paramètre qui influence le plus le niveau de RDCR. Des baisses de prix d'arsa-cel de -20% et -40%, amènent à des RDCR d'environ 143 000 €/AVG et 93 000 €/AVG dans la sous-population infantile tardive asymptomatique, 180 000 €/AVG et 117 000 €/AVG dans la sous-population juvénile précoce asymptomatique et 473 000 €/AVG et 353 000 €/AVG dans la sous-population infantile tardive paucisymptomatique.

Des sources d'incertitude ont également été identifiées, certaines n'ayant pas été explorées ou ne pouvant pas l'être du fait des données disponibles. Il s'agit notamment :

De la fragilité des données cliniques intégrées :

Les résultats des essais d'arsa-cel proviennent d'études mono-bras, en raison des difficultés et des considérations éthiques liées à la réalisation d'essais randomisés pour des maladies mettant en jeu le pronostic vital des patients en l'absence d'un traitement curatif, et ayant inclus un très faible nombre de patients en raison du caractère ultra-rare de la LDM (19 patients pour la population infantile tardive et 15 patients pour la population juvénile précoce).

La CEESP souhaite souligner la forte incertitude entourant les gains de santé qui sont dérivés de données d'efficacité portant sur des analyses en sous-populations exploratoires, et sur un critère secondaire GMFC-MLD (Gross Motor Function Classification in Metachromatic LeucoDystrophy). Le protocole des études cliniques ne prévoyait pas de démontrer un différentiel sur ce critère entre arsa-cel et la cohorte historique. De plus, aucune méthode d'ajustement statistique permettant d'assurer la comparabilité des populations n'a été appliquée dans le cadre de l'évaluation économique.

L'industriel n'a pas proposé une analyse de l'efficacité d'arsa-cel en utilisant le critère principal des études cliniques, le GMFM (Gross Motor Function Measure). Dans l'étude pivot, les résultats sur ce critère montrent un différentiel d'effet en faveur d'arsa-cel versus la cohorte historique (analyses exploratoires). Il n'est pas possible à ce jour de connaître l'ordre de grandeur du RDCR en utilisant le critère principal, pour lequel la mise en œuvre d'une méthode d'appariement sur l'âge est possible.

D'une incertitude sur le profil des patients éligibles et traités en pratique courante :

La population simulée dans l'évaluation économique repose sur les données des patients qui répondent aux critères d'éligibilité très sélectifs définis dans l'AMM d'arsa-cel. Les coûts des patients (n=4) dont l'état s'est détérioré et qui n'étaient plus éligibles n'ont pas été inclus dans le modèle économique.

Si des différences apparaissent entre la population simulée et celle traitée en pratique courante, cela pourrait compromettre la transposabilité des résultats de l'évaluation, en impactant à la fois l'estimation de l'effet du produit en condition réelle (ex. classification des patients selon la réponse, probabilités de transition...) et des coûts associés.

D'une incertitude sur la durabilité de l'effet, la tolérance et la prise en charge à long terme des patients traités par arsa-cel :

La durée médiane de suivi post-traitement dans l'étude 201222 est de 9,52 ans (min-max : 6,52 ; 11,03) dans le groupe de forme infantile tardive et de 7,46 ans (min-max : 0,64 ; 10,61) dans le groupe de forme juvénile précoce. La durée médiane était de 2,6 ans et 4,9 ans pour les autres études incluses. L'absence de progression, la stabilisation (niveau et durée) ou le ralentissement de la maladie chez les patients traités par arsa-cel reste à confirmer à long terme.

Par ailleurs, aucun événement indésirable n'a été intégré dans la modélisation. Si les effets secondaires immédiats sont principalement liés au conditionnement myéloablatif par busulfan, des incertitudes subsistent quant à la tolérance à long terme de la thérapie génique, en particulier le risque de mutagenèse insertionnelle.

Enfin, il est difficile d'évaluer le niveau de prise en charge à long terme chez les patients traités par arsa-cel.

Une étude observationnelle Long-Term MLD de suivi pendant 15 ans, prévue par l'AMM, a débuté et les premiers résultats devraient être disponibles en 2025.

1.1.3. Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse développée par l'industriel est d'évaluer l'impact sur les dépenses de l'Assurance Maladie relatif à l'introduction sur le marché français du traitement arsa-cel dans la prise en charge des patients atteints de la LDM chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie et chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif.

1.1.3.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

Les données d'efficacité retenues pour conduire l'analyse d'impact budgétaire sont celles retenues dans le modèle d'efficience.

L'analyse soulève **3 réserves importantes** relatives à la méthode d'estimation des probabilités de transitions sans ajustement statistique des caractéristiques des populations, à la classification des patients selon leur réponse qui génère de l'incertitude, et à la méthode d'estimation des coûts de prise en charge à partir d'avis d'experts.

Enfin, **3 réserves mineures** sont émises et développées dans le tableau de synthèse des réserves.

1.1.3.2. En ce qui concerne l'impact budgétaire

Selon les choix et hypothèses de l'industriel, l'introduction d'arsa-cel entraîne un impact budgétaire cumulé à 5 ans, estimé à environ 28,3 millions d'euros pour le traitement de 10 patients atteints de la forme infantile tardive asymptomatique, à environ 14,6 millions d'euros pour le traitement de 5 patients atteints de la forme juvénile précoce asymptomatique et à environ 7,3 millions d'euros pour le traitement de 2,5 patients atteints de la forme juvénile précoce paucisymptomatique. L'impact budgétaire cumulé à 5 ans pour le traitement de l'ensemble de la population concernée par la demande de remboursement (n= 17,5 patients) est estimé à 50,2 millions d'euros environ.

Cet impact budgétaire est principalement attribuable aux coûts d'acquisition et d'administration du produit appliqués la première année. **Le coût d'acquisition d'arsa-cel cumulé sur 5 ans est estimé à environ 51,4 millions d'euros, ce qui représente 98% de la dépense totale de la prise en charge de la population concernée par la demande. Cela correspond à une hausse de 2 510% des dépenses de l'Assurance Maladie comparativement à la prise en charge historique dans l'ensemble de la population demandée au remboursement.**

Compte tenu des réserves émises, notamment celles relatives à l'estimation de l'effet d'arsa-cel qui influent sur les dépenses liées à la prise en charge de la maladie et du handicap, l'impact budgétaire associé à ce poste de coût est sujet à caution. Dans ce contexte, l'économie de 1,86 million d'euros revendiquée par l'industriel suite à l'arrivée d'arsa-cel est incertaine.

Toutes choses égales par ailleurs, l'impact d'une variation de prix est strictement proportionnel sur l'impact budgétaire (à moins de 1% près).

L'industriel a proposé en analyse de sensibilité un paiement à la performance étalé sur 5 ans conduisant à réduire l'impact budgétaire de 24% en comparaison à l'analyse principale, sous les hypothèses de 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 :

- sous les hypothèses retenues par l'industriel, au prix de 2 875 000€ TTC et sur un horizon temporel de 30 ans, arsa-cel est associé à un RDCR de 193 635 €/AVG dans la sous-population infantile tardive, 242 660 €/AVG dans la sous-population juvénile précoce asymptomatique et 593 472 €/AVG dans la sous-population juvénile précoce paucisymptomatique versus les meilleurs soins de support. **Ces RDCR sont entachés d'une très forte incertitude et doivent être lus avec prudence, compte tenu des données disponibles, de l'histoire naturelle de la pathologie, et des choix et des hypothèses adoptés par l'industriel pour estimer l'effet d'arsa-cel ;**
- l'évaluation économique d'arsa-cel ne tient pas compte de la qualité de vie, en raison de l'absence de données pertinentes dans l'indication, alors que la qualité de vie est attendue être particulièrement impactée chez les patients atteints de leucodystrophie métachromatique et leurs aidants ;
- l'impact budgétaire cumulé à 5 ans est estimé à environ 50,2 millions d'euros pour le traitement de 17,5 patients, dont 98% de cette somme attribuée au coût d'acquisition. **L'arrivée d'arsa-cel est associée à une augmentation de la dépense de l'Assurance Maladie de +2 510%. Les réserves émises, notamment sur l'estimation de l'effet d'arsa-cel, remettent en question la fiabilité des économies budgétaires revendiquées sur la prise en charge de la maladie ;**
- compte tenu d'un coût de traitement concentré sur la première année, estimé à 2 974 141 € par patient (incluant l'acquisition et l'administration), la CEESP s'interroge sur la soutenabilité d'un tel niveau de dépense au prix revendiqué, en dehors d'un mécanisme de paiement qui permettrait de contrôler l'impact budgétaire selon la nature du contrat.

La Commission souligne l'importance des décisions concernant l'éligibilité au traitement. En pratique, un risque d'inéligibilité pourrait survenir entre l'aphérèse et l'administration d'arsa-cel en cas de progression rapide de la maladie, avec des conséquences financières potentiellement importantes. Une réévaluation régulière de l'éligibilité des patients au cours de la prise en charge est nécessaire pour s'assurer que le traitement reste adapté.

L'évaluation économique du produit s'inscrit dans les conditions actuelles de diagnostic de la maladie, en l'absence de dépistage néonatal de la LDM. Aujourd'hui, les patients ne sont identifiés que par le biais d'une enquête génétique systématique des apparentés d'un patient déjà symptomatique. L'identification précoce et optimisée des patients susceptibles d'être traités sera essentielle pour ne pas retarder la mise sous traitement et maximiser les bénéfices d'arsa-cel.

L'arrivée d'arsa-cel soulève la question de l'éventuelle mise en place d'une stratégie de dépistage néonatal en France qui permettrait une prise en charge plus précoce. Cela aurait pour conséquence un élargissement de la population susceptible d'être traitée par arsa-cel, avec un bénéfice clinique associé à une prise en charge au stade asymptomatique de la 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 les caractéristiques des patients traités, leur développement moteur et cognitif sur le long terme, la qualité de vie, la survenue des événements indésirables, et l'utilisation des ressources de soins.

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	-	+	++
Population simulée			
Infantile tardive asymptomatique : en raison des contraintes liées au critère GMFC-MLD, l'âge d'entrée hypothétique fixée dans le modèle est supérieure à l'âge des patients traités. L'impact de l'âge est exploré, et est limité.	-		
Choix structurants			
Le choix de la structure du modèle ne permet pas d'utiliser les données de l'essai clinique sur le critère d'efficacité principal.		+	
Modélisation			
La répartition des patients selon leur statut de réponse, définie de manière ad hoc et fondée sur des règles discutables, génère une forte incertitude sur les résultats.		+	
La modélisation de l'effet à partir du critère secondaire GMFC, sur lequel l'effet relatif n'a pas été démontré, est incertain (cf réserve sur la structure du modèle).	-		
L'estimation des probabilités de transition a été menée sans méthode d'ajustement statistique des caractéristiques des populations. Des éléments pourraient atténuer l'ampleur des biais, tandis que des analyses de sensibilité explorent, en partie, l'incertitude liée à l'estimation des probabilités de transition.		+	
La méthode d'estimation de la mortalité dans l'état GMFC-MLD 6 n'est pas claire.	-		
L'absence de prise en compte des événements indésirables liés au conditionnement n'est pas justifiée étant donné que la durée de résolution de certains événements dépasse la durée moyenne de séjour du GHM utilisé pour valoriser l'hospitalisation initiale.	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Absence d'intégration des coûts de surveillance des anticorps ARSA chez les enfants traités par arsa-cel.	-		
L'identification et la mesure des ressources consommées relatives au suivi de la maladie reposent sur avis d'experts, ce qui génère une incertitude importante quant au différentiel de coût.		+	
Validation du modèle			
Absence de validation interne des données de la cohorte historique avec les résultats prédits par le modèle pour le bras BSC.		+	
La validation externe des résultats du modèle est incomplète au regard des données existantes.	-		

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Données cliniques mobilisées			
La répartition des patients selon leur statut de réponse, définie de manière ad hoc et fondée sur des règles discutables, génère une forte incertitude sur les résultats (cf. analyse de l'efficacité).		+	
La modélisation de l'effet à partir du critère secondaire GMFC, sur lequel l'effet relatif n'a pas été démontré, est incertain (cf. analyse de l'efficacité).	-		
L'estimation des probabilités de transition a été menée sans méthode d'ajustement statistique des caractéristiques des populations. Des éléments pourraient atténuer l'ampleur des biais, tandis que des analyses de sensibilité explorent, en partie, l'incertitude liée à l'estimation des probabilités de transition (cf. analyse de l'efficacité).		+	
Données de coûts mobilisés			
Absence de prise en compte des coûts de prise en charge des événements indésirables liés au conditionnement non justifiée.	-		
Absence d'intégration des coûts de surveillance des anticorps ARSA chez les enfants traités par arsa-cel.	-		
Identification et mesure des ressources consommées relatives au suivi de la maladie reposant sur avis d'experts.		+	

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 3. Contexte administratif*

Objet	Description
Traitement	Libmeldy (atidarsagène automcel)
Laboratoire	Orchard
Domaine thérapeutique	Neurologie
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 17/12/2020 Arsa-cel est indiqué dans le traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA : – chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie ; – chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif.
Indication demandée au remboursement	Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie et chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif.
SMR revendiqué	Important dans chacune des formes de LDM.
ASMR revendiquée	II pour la population infantile tardive et la population juvénile précoce asymptomatique. III pour la population juvénile précoce paucisymptomatique.
Statut particulier	Médicament orphelin, 13/04/2007. Médicament de thérapie innovante.
Revendication d'incidence	Revendication d'une incidence sur l'organisation des soins, les pratiques professionnelles et les conditions de prise en charge des malades.
Accès dérogatoire	Autorisation d'accès précoce depuis le 21/10/2020 (3 patients traités). Indication : Traitement de la leucodystrophie métachromatique (LDM) caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A (ARSA) entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie.
Indemnité maximale d'AAP	Coût pour une unité : 2 935 375 € TTC (2 875 000 € HT). Coût de traitement annuel équivalent : non applicable (injection unique).
Prévisions par année sur 3 ans dans l'indication de la demande	– Chiffre d'affaires (HT) : 10 273 813 € en année 1, 10 273 813 € en année 2, 10 273 813 € en année 3. – Population rejointe : 3,5 patients en année 1, 3,5 patients en année 2, 3,5 patients en année 3.
Population cible revendiquée	Population cible : environ 3 patients par an.

CA annuel toutes indications confondues	CA toutes indications confondues : 10 273 813 millions d'euros TTC 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 : 2 350 000 € HT par unité. Espagne : non commercialisé. Italie : 2 875 000 € HT par unité. Royaume-Uni : 2 875 000 GBP HT par unité. La spécialité est remboursée en Allemagne, Italie, et au Royaume-Uni.

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

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

Tableau 4. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Arsa-cel est une thérapie génique <i>ex vivo</i> utilisant des cellules souches hématopoïétiques (CSPH) CD34+ prélevées chez le patient. Ces cellules sont modifiées en laboratoire via un vecteur lentiviral pour insérer le gène de l'enzyme ARSA, sous un promoteur humain non viral, afin d'éviter la transactivation des gènes voisins. Une fois administrée, la thérapie permet de restaurer le système hématopoïétique du patient avec des cellules capables de produire des niveaux élevés de l'enzyme ARSA. Certaines cellules migrent vers le cerveau, où elles sécrètent l'ARSA, évitant ainsi l'accumulation de sulfatides toxiques et la démyélinisation.
Pathologie concernée	La LDM est une maladie lysosomale héréditaire autosomique récessive causée majoritairement par une mutation du gène ARSA (arylsulfatase A) localisée sur le chromosome 22q13.33 entraînant un déficit en enzyme ARSA. Le déficit en enzyme ARSA conduit à l'accumulation de sulfatides (composant de la myéline) dans le système nerveux central (SNC) et périphérique (SNP), ce qui déclenche une réponse inflammatoire conduisant à une démyélinisation progressive dans le SNC et le SNP. Cela entraîne une dégénérescence des neurones qui se traduit par une dégradation progressive des fonctions motrices et cognitives conduisant au décès précoce des patients. D'autres organes viscéraux peuvent également être affectés par cette dégénérescence.
Prise en charge thérapeutique	La stratégie thérapeutique actuelle de la LDM repose sur une prise en charge à visée symptomatique avec un traitement et un accompagnement contre la douleur, la raideur, la spasticité, et l'épilepsie, un traitement des complications orthopédiques, une installation correcte, un apport nutritionnel par sonde nasogastrique ou de gastrostomie, et les soins d'accompagnement de fin de vie.
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Arsa-cel constitue la seule option thérapeutique efficace et tolérée chez les enfants atteints d'une forme infantile tardive ou juvénile précoce asymptomatique et juvénile précoce paucisymptomatique de LDM, pour lesquelles aucun traitement n'est disponible à ce jour.

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

3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer l'efficiency d'arsa-cel par rapport à la prise en charge actuelle, dans le traitement de la LDM caractérisée par des mutations bialléliques du gène ARSA entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA : – chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie ; – chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif.	L'objectif de l'analyse est cohérent avec l'indication de l'AMM obtenue et celle demandée au remboursement. L'évaluation doit être strictement interprétée dans ce cadre, c'est-à-dire pour les patients répondant aux critères d'éligibilité, tels que définis dans le RCP d'arsa-cel : formes asymptomatiques ou juvéniles précoces avec des signes initiaux de la maladie définis par un niveau GMFC-MLD ≤ 1 et un QI ≥ 85 (cf. population d'analyse).	Pas de réserve
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-efficacité (ACE) exprimée en coût par année de vie gagnée. L'industriel justifie l'absence d'analyse coût-utilité (ACU) en analyse de référence compte tenu de l'impossibilité de produire dans cette pathologie pédiatrique des scores d'utilité par état de santé, selon une approche conforme aux recommandations du guide méthodologique de la HAS en vigueur, à partir des données disponibles dans les études cliniques ou la littérature. Une analyse exploratoire coût-utilité, fondée sur une étude de vignette, a été proposée.	Le choix de la méthode coût-efficacité pour l'analyse de référence est acceptable au regard de l'absence justifiée de collecte des données de qualité de vie dans l'essai pivot et de l'impact attendu du produit sur la mortalité. Les difficultés de recueil de données pertinentes dans cette population pédiatrique et l'incertitude générée par l'utilisation des données disponibles sur les résultats en QALY peuvent être considérés comme des arguments acceptables pour justifier l'absence d'ACU en analyse principale. A titre indicatif, l'industriel a fourni une analyse en année de vie sans déficience moteur ou handicap moteur grave pour prendre en compte l'effet d'arsa-cel sur l'état fonctionnel des patients, comme proxy de la qualité de vie. Ces indicateurs ne peuvent être considérés comme des substituts de la qualité de vie, car ils ne permettent pas de mesurer l'impact global de la LDM sur cet aspect.	Pas de réserve
Perspective : système de santé L'industriel argumente l'impossibilité de considérer les conséquences de la maladie dans le secteur domestique et médico-social, qui sont attendues être particulièrement importantes dans la LDM, en raison d'un manque de données spécifiques à l'indication évaluée.	Le choix de la perspective est acceptable. Le fait de ne pas retenir une perspective collective, en raison de l'indisponibilité des données est compréhensible. Cela peut être considéré comme un choix conservateur, dans la mesure où l'évaluation ne valorise pas le potentiel bénéfique d'arsa-cel dans l'ensemble des secteurs impactés.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Horizon temporel : 30 ans Cet horizon temporel a été choisi en considérant le suivi disponible pour les patients traités par arsa-cel et les durées adoptées dans certains avis économiques sur une maladie rare. Durée médiane de suivi post-traitement dans l'essai pivot 201222 : 9,52 ans (min-max : 6,52 ; 11,03) dans le groupe de forme infantile tardive et 7,46 ans (min-max : 0,64 ; 10,61) dans le groupe de forme juvénile précoce. <i>Analyses de sensibilité : vie entière (RDCR -39%, -59% et -63% pour la population juvénile précoce paucisymptomatique, infantile tardive et juvénile précoce asymptomatique, respectivement), 20 ans dans la population infantile tardive (RDCR +68%), 50 ans dans la population juvénile précoce asymptomatique (RDCR -49%) et paucisymptomatique (RDCR -29%).</i>	Le choix d'un horizon temporel de 30 ans est acceptable compte tenu du mécanisme d'action d'arsa-cel et des effets constatés dans les études cliniques, qui bénéficient d'un suivi maximal de 11 ans. La réduction de l'horizon temporel à 30 ans, par rapport à l'horizon vie entière initialement proposé avant l'échange technique, atténue la sensibilité des résultats à la variation des paramètres d'efficacité (ex. classification des patients selon la réponse, durabilité de l'effet, taux de renouvellement cellulaire, multiplicateurs d'effet).	Pas de réserve
Actualisation : 2,5% jusqu'à 30 ans, puis 1,5% <i>Analyses de sensibilité : 0% (RDCR -43 à -31%), 4,5% (RDCR +25% à +49%) selon la population.</i>	Le taux d'actualisation est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.	Pas de réserve
Population d'analyse : population de l'indication d'AMM à savoir la population pédiatrique atteinte de LDM caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A dont la maladie est peu évoluée. Trois sous-populations d'analyse en fonction de la forme de la maladie : – Forme infantile tardive asymptomatique (IT-A) ; – Forme juvénile précoce asymptomatique (JP-A) ; – Forme juvénile précoce paucisymptomatique (JP-P).	La population d'analyse est acceptable. L'analyse ne concerne que les patients qui sont éligibles à arsa-cel. Les critères d'éligibilité spécifiés dans le RCP d'arsa-cel se fondent sur les résultats des études cliniques, qui ont montré l'absence de bénéfice du traitement pour les patients symptomatiques et ceux en phase de progression rapide (GMFC-MLD > 1 et QI < 85). Une vigilance sur les décisions d'éligibilité est identifiée notamment dans les situations proches du seuil de QI. Si l'usage en pratique diffère de cette retenue dans le RCP, cela pourrait impacter l'estimation de l'efficacité et des coûts. Le choix de distinguer trois sous-populations d'analyse est acceptable considérant leurs spécificités génétiques et cliniques, susceptibles d'entraîner une hétérogénéité des effets de santé et/ou des coûts au cours du temps. La différence d'évolution est particulièrement marquée avant la pente évolutive rapide de la maladie. Considérant l'effectif déjà très faible, la catégorisation de la population d'analyse selon la forme de la LDM réduit davantage le nombre d'observations sur lequel repose l'estimation des probabilités de transition.	Pas de réserve
Options comparées Intervention évaluée : arsa-cel	Le choix des options comparées est acceptable.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Comparateurs : meilleurs soins de support (BSC, <i>best supportive care</i>) qui comprend des consultations médicales (neurologue, pédiatre...), des consultations paramédicales (infirmière, kinésithérapie...), des traitements médicamenteux, une prise en charge des complications de la pathologie (déformations du squelette, nutrition entérale, assistance respiratoire mécanique...). L'industriel justifie l'exclusion de la greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) allogéniques compte-tenu des données d'efficacité hétérogènes rapportées à celle-ci, des complications associées, et d'un délai de prise non compatible avec l'évolution rapide des formes de LDM étudiées.	L'exclusion de la GCSH est jugée acceptable en raison de son utilisation qui serait désormais limitée aux formes de LDM moins évolutives, telles que les formes juvéniles tardives et adultes (hors indication).	

Modélisation

Population simulée : fondée sur les caractéristiques de la population mITT (Modified intention to treat, n=35). Quatre patients ont été exclus de l'analyse intégrée des différentes études disponibles sur l'efficacité d'arsa-cel (N=39) : trois d'entre eux ne correspondaient pas aux nouveaux critères d'indication lors de l'évaluation initiale dans l'essai (score QI<85), tandis qu'un autre a connu une progression rapide de son état avant l'aphérèse et l'administration du traitement (cf. Complément C Figure 2).

	Bras arsa-cel (N=35)	Bras BSC (N=43)
IT-A	N=19	N=28
JP-A	N=11	N=15
JP-P	N=5	

Tableau 5 Caractéristiques des populations simulées à l'entrée du modèle

Type de maladie	Age	Stade GMFC-MLD
IT-A	18 mois	GMFC-MLD 0 : 100%
JP-A	45 mois	GMFC-MLD 0 : 100%
JP-P	80 mois	GMFC-MLD 0 : 40% ; GMFC-MLD 1 : 60%

Analyse de la représentativité : discutée principalement sur l'âge au moment de l'apparition des symptômes dans l'étude TIGET-NHx par rapport aux données de la littérature (Kehrer et al. 2011, Elgün et al. 2019). Les données sont cohérentes. Aucune

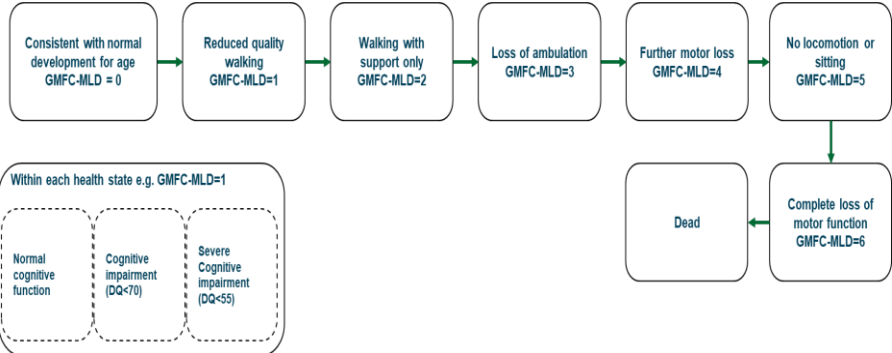
L'utilisation des données de la population mITT, plutôt que ITT, est cohérente avec les conditions d'éligibilité spécifiées dans le RCP d'arsa-cel et celles qui devraient s'appliquer en pratique courante (cf. objectif et population d'analyse). Seules les caractéristiques démographiques et cliniques de la population ITT sont présentées, ce qui est critiquable.

Age à l'entrée du modèle : l'âge à l'entrée du modèle est fondé sur l'âge moyen de traitement dans l'étude 201222 pour les formes JP (45 mois lorsque le diagnostic est asymptomatique et 80 mois en paucisymptomatique). En revanche, pour la population IT, l'âge d'entrée dans l'état GMFC-MLD 0 est fixé à 18 mois car la classification GMFC-MLD n'est pas évaluable avant. Cet âge est supérieur à l'âge des patients traités par arsa-cel. Deux analyses de sensibilité ont été effectuées pour explorer l'impact d'un âge d'entrée de 10 mois (correspondant à l'âge du plus jeune patient en accès précoce) et 7,6 mois (âge du plus jeune patient traité dans les essais cliniques). Le RDCR augmente respectivement de 5 % (202 786 €/AV) et 6 % (205 620 €/AV). L'augmentation du RDCR, certes limitée, s'explique par l'allongement du temps moyen passé dans l'état asymptomatique des patients non traités.

Analyse de la représentativité : en raison des données limitées, il y a une incertitude non explorable sur la transposabilité des sous-populations simulées à celles qui seront traitées en pratique clinique. Les éléments fournis ne permettent pas d'effectuer une analyse complète de cette transposabilité en raison du nombre limité de caractéristiques présentées et de la faiblesse des effectifs des sous-populations étudiées. Les avis d'experts sur ces aspects, bien qu'informatifs, restent assez subjectifs, en l'absence d'éléments venant les corroborer.

Mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
donnée de vie réelle n'a été identifiée décrivant au diagnostic le score GMFM ou GMFC-MLD, le taux d'ARSA ou tout autre critère clinique pertinent. Les caractéristiques des 3 patients français ayant reçu arsa-cel pendant la période d'accès précoce post-AMM ont été décrites. Celles-ci étaient compatibles avec celles du groupe de patients traités dans les études cliniques. L'industriel exclut tout risque potentiel de biais de représentativité des populations simulées en indiquant notamment que les conditions de dépistage et de diagnostic en Italie (études conduites dans un unique centre) sont comparables à celles de la France. <i>Analyses de sensibilité : données du set « Siblings matched » (RDCR -5 % chez IT-A, +1 % chez JP-A et -31 % chez JP-P), âge à l'entrée du modèle des patients ayant une forme IT-A de 10 mois (RDCR + 5%) et de 7,6 mois (RDCR +6%).</i>	« <i>Siblings matched</i> » : la cohorte historique TIGET-NHx a inclus les frères et sœurs des individus traités avec arsa-cel. Les données d'une population appariée sur les frères et sœurs ont été testées en analyse de sensibilité. Celle-ci inclut 43 patients appariés extraits de l'étude intégrée en 22 paires de frères et sœurs, dont un patient de l'étude TIGET-NHx était frère ou sœur de 2 patients traités. La répartition des sous-types de maladie est la suivante : 14 paires IT-A, 6 paires JP-A et 2 paires JP-P. Les caractéristiques des populations comparées, et les données d'efficacité modélisées dans ces analyses, notamment la répartition des patients selon la réponse ou les probabilités de transition ne sont pas présentées. Cela complique l'évaluation et l'interprétation des résultats de ces analyses de sensibilité.	
Modèle : modèle de Markov à 8 états de santé Etats du modèle : – Sept états de santé définis par les scores GMFC-MLD (Gross Motor Function Classification in Metachromatic Leukodystrophy) de niveau 0 à 6 selon les capacités motrices. Le niveau 0 correspondant au stade normal et le niveau 6 à la perte de toute fonction motrice ; – Etat décès. Pour les sous-populations JP, trois sous-états cognitifs (normal, déficit DQp (Development Quotient performance) < 70, et déficit sévère DQp < 55) ont été intégrés à chaque état GMFC-MLD pour de modéliser un déclin cognitif distinct de la perte motrice. Ce déclin cognitif est considéré comme un événement intercurrent car il est supposé ne pas affecter l'espérance de vie. Il est pris en compte uniquement dans l'ACU exploratoire pour évaluer l'impact sur la qualité de vie.	L'utilisation d'un modèle de Markov est acceptable. Le modèle simule l'évolution naturelle progressive de la LDM en en se concentrant uniquement sur l'évolution de la motricité. Les bénéfices du traitement et les ressources, associés au déclin cognitif ne sont pas considérés. L'approche est acceptable compte tenu de la prédominance de la détérioration motrice dans l'histoire naturelle de la LDM, des effets attendus du traitement, et du type d'analyse adoptée. L'évaluation de la motricité n'a pas été réalisée à partir du critère principal, le GMFM, sur lequel une quantité d'effet a été rapporté pour arsa-cel par rapport au BSC dans l'essai pivot 201222, mais sur un critère secondaire, le GMFC-MLD. Le GMFM mesure les capacités motrices de façon continue (0 à 100%), tandis que le GMFC-MLD classe les troubles fonctionnels en différents niveaux de 0 à 6 (Figure 3). Ce dernier a été privilégié car il permet la modélisation par état de santé distincts qui ont un impact sur le handicap, l'utilisation des ressources et la qualité de vie des patients. Les arguments pour justifier l'absence d'utilisation du critère principal, au travers d'une autre structure de modèle, ne sont pas suffisants. Son utilisation aurait permis d'éviter d'estimer les probabilités de transition sur des effets non démontrés dans le cadre du protocole statistique des études cliniques, mais en ayant recours à d'autres hypothèses susceptibles de générer de l'incertitude.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Figure 1 Structure du modèle  <pre> graph LR S0[Consistent with normal development for age GMFC-MLD = 0] --> S1[Reduced quality walking GMFC-MLD=1] S1 --> S2[Walking with support only GMFC-MLD=2] S2 --> S3[Loss of ambulation GMFC-MLD=3] S3 --> S4[Further motor loss GMFC-MLD=4] S4 --> S5[No locomotion or sitting GMFC-MLD=5] S5 --> S6[Complete loss of motor function GMFC-MLD=6] S6 --> Dead[Dead] subgraph S1_Box [Within each health state e.g. GMFC-MLD=1] direction LR C1[Normal cognitive function] C2[Cognitive impairment (DQ<70)] C3[Severe Cognitive impairment (DQ<55)] end </pre>		
Événements intercurrents - Effets indésirables : aucun événement indésirable (EI) n'est pris en compte dans la modélisation compte tenu : – des données de tolérance relatives au traitement par arsa-cel qui indiquent qu'aucun EI graves n'a été considéré comme lié au traitement selon l'investigateur, – d'une hypothèse de prise en charge des EI liés au conditionnement au cours de l'hospitalisation initiale des patients. Cela a été justifié par la comparaison de la durée moyenne d'hospitalisation des patients dans les essais cliniques (entre 40 et 52 jours) à la durée moyenne de résolution des EI dans les essais. Selon ces données, tous les EI surviennent au cours des 2 mois qui suivent l'administration du traitement. - Arrêts de traitement : le traitement par arsa-cel consiste en une injection unique. -Traitement post-progression : aucun traitement n'est considéré après la progression.	<i>Événements indésirables liés à arsa-cel</i> : l'absence de prise en compte des EI spécifiques au traitement est conforme aux données disponibles. Une incertitude demeure concernant le risque d'immunisation et d'oncogenèse insertionnelle, qui n'auraient pas pu être détectés dans les essais cliniques en raison du suivi limité et de la taille restreinte de la population. La mise en place d'un suivi des patients traités permettra d'explorer ces incertitudes. <i>Événements indésirables liés au conditionnement</i> : l'argument justifiant l'absence d'intégration des EI liés au busulfan, fondé sur la comparaison de la durée de résolution de ces EI à celle de l'hospitalisation dans les essais, est discutable. Il aurait été pertinent de se référer à la durée d'hospitalisation du GHM retenu pour valoriser le séjour (environ 20 jours). Une telle approche aurait probablement conduit à réfuter l'hypothèse d'une prise en charge lors de l'hospitalisation initiale, en raison de la survenue d'EI au-delà du 1^{er} mois. L'incertitude entourant la survenue d'EI liés au conditionnement au-delà de l'hospitalisation initiale en vie réelle n'est pas explorée. Au regard du coût d'acquisition et d'administration d'arsa-cel l'impact sur le RDCR de l'intégration des coûts de ces EIs est attendu faible.	Mineure
Gestion de la dimension temporelle Durée de simulation : 30 ans Cycles : 1 mois, avec correction de demi-cycle – Les patients sont classés en fonction de leur réponse au traitement, évaluée à partir des données individuelles recueillies tout au long de leur suivi. La	Classification des patients selon leur réponse L'industriel a fait le choix de regrouper les patients selon leur statut de réponse, qui a été évalué en tenant compte de plusieurs paramètres cliniques (DQp, GMFM...). Selon le type de réponse, des hypothèses sont formulées concernant l'effet d'Arsa-cel, à s'avoir sur le niveau et la durée de la stabilisation.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																														
classification est établie à partir de plusieurs résultats tels que le DQp, l'IRM, le GMFM, et le GMFC-MLD : 1) <i>répondeurs complets</i> : patients dont les fonctions motrices et cognitives sont restées stables tout au long de la période de suivi ; 2) <i>répondeurs partiels stabilisés</i> : patients ayant montré une stabilisation des fonctions motrices et cognitives après une période d'aggravation initiale, avec stabilisation ou amélioration du DQp, de l'IRM pendant 12 mois, et du score GMFM ; 3) <i>répondeurs partiels non stabilisés</i> : patients présentant une aggravation continue des fonctions motrices et/ou cognitives, mais à un rythme plus lent que l'évolution naturelle de la maladie (cf. estimation des probabilités de transition des patients « non stabilisés » à partir des multiplicateurs d'effet).	La classification initiale des patients est un des paramètres clé du modèle, après le coût d'acquisition d'Arsa-cel. La fiabilité de la classification est sujette à prudence, dans la mesure où elle a été établie de manière ad hoc, repose sur un nombre restreint de patients et un suivi limité. Certains patients ont un suivi trop court pour conclure sur leur statut de réponse et le niveau de stabilisation : 43% des patients traités ont un suivi inférieur à 5 ans. En outre, les règles de classification reposent sur des hypothèses cliniques. Par exemple, un patient est considéré comme stable malgré une progression du score GMFC-MLD si le score GMFM et d'autres marqueurs restent stables, et des fluctuations du DQp sont interprétées comme une progression uniquement lorsqu'elles entraînent un changement de catégorie irréversible. Le lien complexe entre les différents critères utilisés pour définir la réponse au traitement rend difficile l'analyse des statuts individuels de réponse et de l'incertitude qui pourrait leur être associée. Compte tenu des données disponibles, il existe une forte incertitude quant à l'estimation de la proportion de patients dans chaque catégorie et à la capacité de prédire avec certitude le niveau GMFC dans lequel les patients pourraient se stabiliser. Il ne peut être exclu qu'une différence soit observée dans le cadre de l'utilisation courante du produit. Cela pourrait impacter le RDCR de façon significative. La possibilité d'une proportion plus importante de patients « non stabilisés » ou que certains patients progressent et se stabilisent éventuellement plus longtemps dans des états GMFC-MLD inférieurs (par exemple 3 à 5) réduirait le bénéfice thérapeutique modélisé pour arsa-cel. Ces considérations n'ont pas été exploré dans le cadre d'analyse de sensibilité en scénario. Il a uniquement été testé une variation arbitraire de ±20 % de la distribution des patients ayant une réponse complète ou stabilisée, entraînant des fluctuations notables du RDCR de : - +/-1% dans la population IT-A ; - -7% à +12% dans la population JP-A ; - +/-7% dans la population JP-P. Durabilité de l'effet traitement et échappement Des hypothèses concernant la stabilisation à long terme de la maladie sont appliqués selon le statut de réponse. L'hypothèse de stabilisation des patients « répondeurs » pendant 8 ans, dans un niveau GMFC-MLD donné, repose sur le mécanisme d'action du traitement qui restaure l'enzyme ARSA pour prévenir l'accumulation de sulfatides. Si les niveaux d'ARSA semblent se stabiliser, l'incertitude persiste quant au niveau nécessaire	Importante																														
<table><thead><tr><th></th><th>Infantile tardive présymptomatique (N=19)</th><th>Juvenile précoce présymptomatique (N=10)</th><th>Juvenile précoce paucisymptomatique (N=5)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Réponse complète (n, %)</td><td>7 (37%)</td><td>7 (70%)</td><td>0%</td></tr><tr><td>Réponse partielle (n, %)</td><td>12 (63%)</td><td>3 (30%)</td><td>5 (100%)</td></tr><tr><td> Stabilisée</td><td>11 (91,7%)</td><td>2 (20%)</td><td>1 (20%)</td></tr><tr><td> GMFC-MLD 1</td><td>7 (64%)</td><td>2 (20%)</td><td>0 (0%)</td></tr><tr><td> GMFC-MLD 2</td><td>4 (36%)</td><td>0 (0%)</td><td>0 (0%)</td></tr><tr><td> GMFC-MLD 3</td><td>0 (0%)</td><td>0 (0%)</td><td>1 (20%)</td></tr><tr><td> Non stabilisée</td><td>1 (8,3%)</td><td>1 (10%)</td><td>4 (80%)</td></tr></tbody></table> Hypothèses associées à la modélisation de l'effet du traitement dans le temps – une fois les cellules greffées avec succès, l'effet d'arsa-cel est supposé être durable, interrompant la progression de la maladie pendant 8 ans : chez les patients IT-A et JP-A "répondeurs complets" au stade GMFC-MLD 0, jusqu'au stade GMFC-MLD 2 pour les patients IT-A et JP-A avec une « réponse partielle », et jusqu'au stade GMFC 3 pour les patients JP-P avec une « réponse partielle ». La durabilité de l'effet est justifiée par les éléments suivants : - le mécanisme d'action d'arsa-cel et les données de suivi à long terme dans l'essai pivot (suivi minimal de 8 ans) montrant une stabilisation du taux d'ARSA observée jusqu'à 12 ans ; - l'état des connaissances dans la GCSH ou d'autres traitements ayant un mécanisme d'action similaire, tel que Strimvelis, disposant de données jusqu'à 25 ans.			Infantile tardive présymptomatique (N=19)	Juvenile précoce présymptomatique (N=10)	Juvenile précoce paucisymptomatique (N=5)	Réponse complète (n, %)	7 (37%)	7 (70%)	0%	Réponse partielle (n, %)	12 (63%)	3 (30%)	5 (100%)	Stabilisée	11 (91,7%)	2 (20%)	1 (20%)	GMFC-MLD 1	7 (64%)	2 (20%)	0 (0%)	GMFC-MLD 2	4 (36%)	0 (0%)	0 (0%)	GMFC-MLD 3	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	Non stabilisée	1 (8,3%)	1 (10%)
	Infantile tardive présymptomatique (N=19)	Juvenile précoce présymptomatique (N=10)	Juvenile précoce paucisymptomatique (N=5)																													
Réponse complète (n, %)	7 (37%)	7 (70%)	0%																													
Réponse partielle (n, %)	12 (63%)	3 (30%)	5 (100%)																													
Stabilisée	11 (91,7%)	2 (20%)	1 (20%)																													
GMFC-MLD 1	7 (64%)	2 (20%)	0 (0%)																													
GMFC-MLD 2	4 (36%)	0 (0%)	0 (0%)																													
GMFC-MLD 3	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)																													
Non stabilisée	1 (8,3%)	1 (10%)	4 (80%)																													

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Au-delà de 8 ans après l'administration d'arsa-cel, application d'une perte d'efficacité chez 0,02% des patients à chaque cycle, soit un taux de 0,271% annuel. Cette hypothèse s'inspire de l'hypothèse de perte d'effet modélisée pour le betibeglogene autotemcel pour le traitement de la bêta-thalassémie dans l'étude conduite par l'Institute for Clinical and Economic Review (ICER) en 2022. Les patients qui ne sont plus « répondeurs » passent au groupe de réponse partielle instable dans le même état de santé GMFC-MLD. Ils se voient alors appliqués des probabilités de transition. Délai de prise de greffe : application d'un délai de 3 mois avant que l'effet d'arsa-cel ne se manifeste, le temps que les cellules porteuses du gène ARSA fonctionnel s'implantent durablement dans le cerveau et que la synthèse de l'enzyme ARSA se rétablisse à des taux normaux ou supra physiologiques (Figure 6). Ce délai ne s'applique qu'aux patients JP-P, qui présentent des symptômes précoces au moment de l'administration, et dont la maladie continuera à suivre le même rythme que l'histoire naturelle. <i>Analyses de sensibilité : ±20 % de la distribution des patients selon leur statut de réponse (RDCR -7% à +12% selon la population), pas de perte d'efficacité (RDCR <-1% dans toutes les populations), durabilité d'effet pendant 10 ans ou 12 ans (RDCR <-1% dans toutes les populations), taux de renouvellement cellulaire de 0,04%/cycles (RDCR <+1% dans toutes les populations), délai de prise de greffe de 6 mois pour les patients atteints d'une forme JP-P (RDCR +5%)</i>	pour prévenir la progression de la maladie, en l'absence de corrélation établie entre ces niveaux et les résultats cliniques (GMFM ou GMFC). Ainsi, la durabilité de l'effet d'arsa-cel est inconnue, et un risque de progression de la maladie à long terme ne peut être exclu. Cette hypothèse ne suscite pas de réserve supplémentaire, car découle de la classification des patients selon la réponse ayant déjà fait l'objet de critiques. Au-delà de 8 ans, la proportion de patients « répondeurs » qui se voient attribuer les probabilités de transition des patients « non stabilisés » de 0,02 % ne peut être validée. Cette valeur, estimée à partir d'avis d'experts dans le cadre d'une précédente évaluation pour une autre thérapie génique, est très incertaine. Il est possible qu'une perte d'effet différente s'applique à arsa-cel, cependant, ce choix est plus conservateur que ne pas avoir envisager de perte d'efficacité. Les paramètres « durée d'effet » et « taux d'échappement thérapeutique » ont été testés individuellement dans des analyses de sensibilité en scénario, montrant une variation du RDCR inférieure à 1 %. Ce faible impact pourrait s'expliquer par le fait que la perte d'effet modélisée touche un nombre très limité de patients par cycle, et que ceux-ci se voient attribuer une progression plus lente que celle de la cohorte historique. Aucun scénario ne permet d'explorer l'incertitude autour de l'efficacité à long terme d'arsa-cel, par exemple en appliquant à partir d'un moment, la progression de la cohorte historique aux patients « non stabilisés » traités par arsa-cel. L'absence de progression, la stabilisation ou le ralentissement de la maladie chez les patients traités par arsa-cel reste à confirmer à long terme. Délai de prise de greffe : L'application de ce délai uniquement à la sous-population JP-P est acceptable compte tenu de la symptomatologie associée au moment de l'administration. Sur la base de l'évolution du taux d'ARSA au cours de la 1^{ère} année dans l'étude clinique, une durée de 3 mois pourrait être considérée comme le minimum nécessaire pour observer un effet durable d'arsa-cel. L'analyse de sensibilité testant une prise de greffe 6 mois après l'administration fait augmenter le RDCR de 5%.	
Méthodes d'intégration des données d'efficacité Sources de données : – Bras traité par arsa-cel (n=35) :	Estimation du GMFM à 2 ans dans l'essai pivot vs. la cohorte historique Le protocole de l'essai pivot 201222 prévoyait une comparaison avec une cohorte historique TIGET-NHx, en appariant les patients sur l'âge dans la population ITT. Les patients de la cohorte historique ont été inclus si leur âge était inclus entre l'âge le plus jeune moins 3 mois et l'âge le plus avancé des patients	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
1) Étude clinique 201222 de phase I/II en ouvert, mono-bras, utilisant la formulation sur cellules hématopoïétiques (CSH) « fraîches » d'arsa-cel (n=16) en comparaison à une étude d'histoire naturelle (étude 204949). A la date de gel de la base du 04 mars 2022, la durée médiane de suivi était de 9,52 ans (6,52 – 11,03) chez les patients infantiles tardifs et de 7,54 ans (7,0-8,4) chez les patients juvéniles précoces. 2) Étude clinique 205756 de phase I/II en ouvert, mono-bras, utilisant la formulation sur CSH cryoconservées d'arsa-cel (n=11), avec une durée médiane de suivi de 2,6 ans (2,0-3,9) à la date de gel de la base du 06 juin 2022. 3) Trois programmes d'accès précoce mis en place dans le même centre italien que les deux études cliniques (CUP 207394, CUP 206258, HE 205029) utilisant la formulation sur CSH fraîches d'arsa-cel (n=8), avec une durée médiane de suivi de 4,9 ans (1,14-6,15) à la date de gel de la base du 22 avril 2022. – Bras comparateur traité par les meilleurs soins de support (n=43) : 1) Cohorte historique TIGET-NHx évaluant le BSC, comparaison prévue au protocole de l'essai 201222. Toutes ces données ont été recueillies au sein d'un unique établissement en Italie, en appliquant le même protocole (même méthodologie, mêmes instruments de mesure, même définition des phénotypes). Méthode d'estimation des probabilités de transition des patients	traités. L'appariement individuel entre les patients de chaque groupe n'a pas été réalisé. Les analyses en sous-population, au demeurant exploratoires, ont montré une amélioration des fonctions motrices sur le score GMFM à 2 et 3 ans en faveur d'arsa-cel par rapport à l'évolution naturelle pour les formes asymptomatiques. Le différentiel était moindre chez les patients atteints d'une forme JP-P. La méthode de la comparaison indirecte (i.e. appariement sur l'âge) est jugée de faible qualité, notamment due : – à la faible taille de l'échantillon traité dans un contexte de maladie ultra-rare ; – aux analyses en sous-groupes selon la forme de LDM exploratoires, car sans gestion de l'inflation du risque alpha ; – à l'appariement non exact sur uniquement 2 caractéristiques (âge à l'inclusion et forme de la maladie) et alors qu'il existe des différences à l'inclusion rapportées sur différents critères (présence de symptômes, durée de la maladie, âge au diagnostic) pouvant impacter le pronostic des malades. Une analyse des frères et sœurs appariés a aussi été menée. Les sujets traités ont montré une fonction motrice plus élevée que leurs frères et sœurs non traités issus de la cohorte historique. Sources de données mobilisées dans le modèle économique Dans le cadre de l'évaluation économique, des données externes à l'étude pivot 201222 ont été mobilisées. Dans le contexte de maladie ultra-rare, mobiliser toutes les données disponibles est compréhensible mais suppose leur homogénéité. Le fait que les études aient été menées dans un seul centre en Italie et selon un protocole similaire pourrait soutenir la validation de cette hypothèse. Méthode d'estimation de l'effet d'arsa-cel dans le modèle économique L'estimation des probabilités de transition, à travers les multiplicateurs d'effet, suscite les limites suivantes : 1) Fragilité des données Malgré l'agrégation de toutes les données pertinentes, l'estimation des probabilités de transition repose sur un effectif très limité (<20 patients). Certains patients ne disposaient pas de données pour chaque niveau, notamment en raison d'une	

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEM		Réserve
L'effet du traitement par arsa-cel est intégré dans le modèle à l'aide de multiplicateurs d'effet, calculés comme le ratio du temps moyen de transition d'un stade GMFC-MLD au stade suivant entre les interventions. Ces multiplicateurs sont distincts selon le phénotype de la LDM uniquement pour la transition de l'état GMFC-MLD 1 à 2, correspondant à la phase de plateau. Des hypothèses conservatrices (valeur = 1) ont été retenues pour les transitions non observées dans les essais à savoir du niveau GMFC-MLD 0 à 1 et 5 à 6.			progression trop rapide entre le niveau 2 à 5, nécessitant la formulation d'hypothèse concernant la durée moyenne passé dans chacun des états non évalués.		Mineure
			2) Modélisation incertaine de l'effet à partir du GMFC		
			Les probabilités de transition des patients « non stabilisés » traités par arsa-cel sont estimées en appliquant des multiplicateurs d'effet sur les probabilités de transition du bras BSC. Ces multiplicateurs sont fondés sur un critère de jugement secondaire, le GMFC-MLD (cf. choix de la structure du modèle). Le protocole de l'essai 201222 ne prévoyait pas de démontrer un différentiel sur ce critère par rapport à la cohorte historique.		
			L'industriel a formulé l'hypothèse d'une transposabilité d'un bénéfice clinique positif d'arsa-cel observée sur le critère principal GMFM, au critère secondaire GMFC-MLD. Les résultats statistiques présentés par l'industriel, comme le test de Spearman ou l'équation prédictive entre les deux critères (cf. Complément C), expriment une corrélation, mais ne constituent pas une mesure de concordance d'effet. Ainsi, bien que la corrélation statistique et clinique soit reconnue, les éléments fournis ne permettent pas d'assurer que l'incertitude sur la taille de l'effet clinique mesuré par le critère GMFC soit contrôlée. A ce titre, la taille d'effet modélisé sur le GMFC est incertaine.		
			3) Estimation très incertaine des probabilités de transition, à travers des multiplicateurs d'effet, sans mise en œuvre d'une méthode d'ajustement statistique		
			L'industriel compare le temps passé dans les différents niveaux GMFC des interventions évaluées, sans mise en œuvre d'une méthodologie statistique de réduction des biais (i.e variations inter-individuelles entre les groupes comparés). L'industriel justifie cette approche par l'inadéquation de l'appariement sur l'âge, tel que développé sur le critère principal, pour estimer les durées de séjour par état de santé GMFC et le manque de données pour effectuer cette estimation de façon fiable dans chaque état.		
			En l'absence d'arguments méthodologiques concrets étayant l'impossibilité d'un appariement sur l'âge, ou d'étude de faisabilité d'une méthode alternative (pondération ou appariement), il n'est pas possible de savoir ce qui aurait pu être réalisable ou non dans chacune des sous-populations.		
Les probabilités de transition sont ensuite estimées par les équations suivantes :					
2) probabilité mensuelle de transition des patients sous BSC :					
$prob = 1 - e\left(-\left(\frac{1}{\text{temps moyen avant progression HN}}\right)\right)$					
3) probabilité mensuelle de transition des patients « non stabilisés » traités par arsa-celArsa-cel :					
$prob = 1 - e\left(-\left(\frac{1}{\text{temps moyen avant progression HN} * Mx}\right)\right)$					

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Avec Mx : multiplicateur d'effet et HN : histoire naturelle. Les probabilités de transition des patients traités par arsa-cel s'appliquent aux patients répondeurs partiels « en cours de stabilisation » ainsi qu'aux patients en « réponse partielle non stabilisée ». À partir de 8 ans, ces probabilités s'appliquent également aux patients qui ne sont plus répondeurs (soit à 0,02 %/patients par cycle). – Les hypothèses suivantes sont formulées dans la modélisation : 1) L'existence d'un bénéfice clinique positif dans l'étude pivot 201222 sur le critère principale (score GMFM) est transposable au critère secondaire (score GMFC-MLD). L'industriel argumente cette hypothèse par la conduite de test de corrélation de Spearman : -0,97 sur les données cliniques d'arsa-cel et -0,88 dans l'étude de Gavazzi et al. 2023 (cf. Figure 4 et Figure 5). L'industriel présente également l'absence de différence significative entre les scores moyens GMFC pré-dits via le GMFM et les scores GMFC observés dans l'étude pivot ; 2) L'effet observé dans la population appariée de l'essai pivot OTL-200 (n=20) vs. La cohorte historique TIGET-NHx (n=41) est transposable à la population totale intégrée dans la modélisation (n=35 patients traités par arsa-cel et n=43 patients traités par BSC). Cette dernière inclut tous les patients de l'étude pivotale, ceux de l'étude clinique 205756 et ceux des 3 programmes d'accès étendu. L'industriel justifie la comparabilité des populations entre les groupes comparés par le faisceau d'arguments suivant : – la méthode de collecte de données auprès de l'exhaustivité des patients traités par arsa-cel et de l'exhaustivité des patients suivis dans le centre de Milan permet d'éviter un biais de sélection ; – l'unicité du lieu et de la prise en charge et le nombre important de fratries (14 paires IT-A, 6 paires JP-A et 2 paires JP-P) constituent des éléments qui atténuent le risque de comparer des populations présentant une variabilité d'échantillonnage significative (clinique et génétique), susceptible d'influencer l'évolution de la maladie ou l'effet du traitement ; – la stratification des analyses sur le phénotype et le stade de la maladie permet de contrôler les principaux facteurs pronostiques et modificateurs d'effet au regard de la forte relation entre le génotype et le phénotype rapportée dans la littérature. Les études de Kehrer, et al. 2011 et Fumagalli et al. 2021) montrent une évolution similaire de la maladie entre les sous-types de LDM ;	Sans remplacer les résultats d'un ajustement statistique, les arguments de l'industriel, notamment la méthode de réduction des biais <i>a priori</i>, en contrôlant la collecte des données dans un unique centre, et le nombre important de fratries pourraient atténuer l'ampleur des biais. La stratification des analyses sur le phénotype et le stade de la maladie permet de contrôler les principaux facteurs pronostiques et modificateurs d'effet connus, en dehors de l'âge au début des symptômes. Les premiers symptômes sont apparus plus tardivement chez les patients traités par arsa-cel comparativement à ceux de la cohorte historique : 18 mois versus 15 mois pour la forme IT, et 58 mois versus 48 mois pour la forme JP. L'âge au début des symptômes n'est pas attendu influencer l'évolution péjorative de la maladie, ni sa durée (Kehrer et al. 2021, Fumagalli et al. 2021). Toutefois, l'impact de cette différence d'âge sur l'estimation de l'effet du produit durant la phase de stagnation de la maladie est incertain, en particulier dans la forme JP, pour laquelle la phase de plateau est plus longue. L'analyse de sensibilité appariée sur les fratries permet d'explorer, dans une certaine mesure, l'impact de l'estimation des probabilités de transition sur le RDCR, en maîtrisant des facteurs génétiques et environnementaux. Dans ces analyses, le RDCR d'arsa-cel s'élevait à 183 769 €/AV dans la sous-population IT-A, 273 342 €/AV chez les JP-A et 410 046 €/AV chez les JP-P par rapport à la cohorte historique. L'absence de détails empêche une évaluation complète des caractéristiques simulées. Enfin, compte-tenu de l'efficacité d'arsa-cel, se traduisant par une proportion plus élevée de patients « non stabilisés » pauci-symptomatiques sur lesquels ces probabilités s'appliquent (80% des patients), l'incertitude liée à la méthode d'estimation impacte davantage les résultats de cette sous-population que ceux des asymptomatiques.	Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– les analyses de sensibilité réalisées en appariant sur les fratries suggèrent que la variabilité du résultat économique due à des facteurs non contrôlés est faible avec des RDCR variant de -5%, +1% et -31% pour les populations IT-A, JP-A et JP-P respectivement ; Mortalité – Stades GMFC-MLD 0 et 1 : mortalité issue de la population générale ; – Stades GMFC-MLD 2 à 5 : application d'un surrisque de mortalité par rapport à la population générale. En l'absence de données spécifiques par état de santé, ce surrisque correspond aux valeurs du multiplicateur de mortalité lié à l'incapacité neurologique issu du rapport NICE sur la cerliponase alfa pour le traitement de la céréoïde lipofuscinose neuronale de type 2 ; – Stade GMFC-MLD 6 : probabilités de décès calculées à partir des données de Kaplan-Meier (KM) de la cohorte historique, regroupées sur les deux formes de la maladie, et ajustées par une fonction paramétrique : fonction Log normale pour la population IT et fonction Gamma généralisée pour la population JP. Évaluation de la qualité de l'ajustement des distributions paramétriques aux courbes de KM par l'intermédiaire des critères d'information d'Akaike (AIC) et bayésien (BIC). Il est fait l'hypothèse que la probabilité de décéder au stade GMFC-MLD 6 chez les patients traités par arsa-cel est identique à la probabilité issue des données de la cohorte d'histoire naturelle de la maladie. <i>Analyses de sensibilité :</i> - <i>Autres sources pour documenter les temps moyens avant progression du bras BSC (Elgün et al. 2019 ; Kehrer et al. 2011, MLDi Natural History) : chez IT-A (RDCR entre -4% et +1%), chez JP-A (RDCR -11% à -1%) chez JP-P (RDCR entre -12% et +34%.</i> - <i>Autres fonctions paramétriques pour l'extrapolation de la courbe de survie au dans l'état de niveau 6 (RDCR varie au maximum entre -2% et +1% selon la population).</i> - <i>Absence de surrisque liée aux complications de la LDM (RDCR varie au maximum de +/- 1% selon la population).</i>	Mortalité Contrairement à ce qui est indiqué dans le dossier, le surrisque de mortalité (SMR) dû aux complications de la LDM est appliqué dès l'état GMFC-MLD 1, et jusqu'au niveau 5. La plausibilité de cette hypothèse est justifiée par le handicap associé à la maladie. En l'absence de données de mortalité recueillies à ces stades dans la cohorte historique, l'application d'un SMR observé pour une autre maladie lysosomale similaire à la LDM est jugée acceptable. L'analyse de sensibilité en scénario explorant l'impact de l'absence de SMR entraîne une baisse très faible du RDCR de 0,08%. Concernant l'estimation de la mortalité dans l'état GMFC-MLD 6, la méthode adoptée manque de clarté. L'industriel indique qu'une courbe de KM regroupée sur les deux formes de la maladie a été utilisée pour l'estimation des probabilités de décès au niveau 6. Pourtant, deux fonctions paramétriques sont appliquées dans le modèle selon le type de LDM (IT/JP), ce qui suggère qu'elles aient été ajustées sur des courbes de KM distinctes. Cette incohérence rend difficile la compréhension de l'approche menée dans la modélisation.	Mineure
Validation		
Validation interne : comparaison de la distribution des patients dans chaque niveau de GMFC-MLD prédits par le modèle aux données des études cliniques sur arsa-cel. La proportion de patients en vie a été confrontée aux tables de mortalité de l'INSEE.	<i>Validation interne</i> : il existe de légers écarts entre les prédictions et les données cliniques observées selon le niveau GMFC dans le bras arsa-cel. Le modèle ne	Réserve importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve												
Validation externe : comparaison de l'âge médian au décès simulé dans le bras BSC aux données de 2 études (Tableau 6). Selon les auteurs les avancées dans les soins palliatifs expliquent l'écart d'âge au décès prédit pour les LI par rapport à l'étude de Mahmood et al (2010). qui compile des cas depuis 1921. Tableau 6 Validation externe des simulations sous BSC : âge médian au décès <table><tr><th></th><th>Modèle</th><th>Fumagalli et al. 2021</th><th>Mahmood et al. 2010</th></tr><tr><td>LI</td><td>10,4 ans</td><td>8,42 ans</td><td>4,2 ans</td></tr><tr><td>EJ</td><td>16,3 ans</td><td>Non atteint à 17 ans SG à 15 ans : 68,6%</td><td>17,4 ans*</td></tr></table> * Inclut les formes juvéniles précoces et tardives. Validation croisée : comparaison des choix méthodologiques et des résultats aux évaluations déposées par ORCHARD auprès d'autres agences HTA Européenne et du modèle développé par l'ICER (cf. Complément C Tableau 52).		Modèle	Fumagalli et al. 2021	Mahmood et al. 2010	LI	10,4 ans	8,42 ans	4,2 ans	EJ	16,3 ans	Non atteint à 17 ans SG à 15 ans : 68,6%	17,4 ans*	génère pas de résultats aberrants concernant la SG. Aucun exercice de validation interne n'a été proposé pour le bras BSC. <i>Validation externe</i> : l'approche est incomplète et pose problème. La discussion se limite à la validation des données de mortalité issue de deux études, dont l'une a pourtant été reconnue non exploitable par l'industriel car fondée sur la cohorte historique TIGET-NHx (Fumagalli et al.2021). La surestimation de l'âge médian au décès simulé par le modèle (10,4 ans) par rapport à cette étude (8,4 ans) dans le bras BSC n'a pas été discutée par l'industriel. Enfin, toutes les données disponibles dans la littérature n'ont pas été pleinement présentées, étant seulement testées dans des analyses de sensibilité (Kehrer et al. 2011, Elgün et al 2019, étude MLDi). Bien que ces analyses offrent une certaine forme de validation, elles restent partielles en raison du manque de détails essentiels, telles que l'évolution des patients dans les différents états de santé ou la durée passée dans chaque état. <i>Validation croisée</i> : l'exercice mené est acceptable. Les différences de RDCR entre l'analyse économique soumise en France et celles réalisées à l'étranger s'expliquent par des choix généralement moins favorables à arsa-cel pour le dépôt auprès de la CEESP, notamment par la réduction de l'horizon temporel à 30 ans et de la durée de l'effet traitement de 8 ans.	Réserve mineure
	Modèle	Fumagalli et al. 2021	Mahmood et al. 2010											
LI	10,4 ans	8,42 ans	4,2 ans											
EJ	16,3 ans	Non atteint à 17 ans SG à 15 ans : 68,6%	17,4 ans*											

Estimation de l'utilité

L'industriel a fait le choix de présenter en analyse de référence une analyse de type coût-efficacité uniquement et propose une ACU en analyse complémentaire en raison : – de l'absence de mesure de la qualité de vie à travers d'un questionnaire EQ-5D au cours des études cliniques évaluant arsa-cel ; – du nombre restreint d'études de qualité de vie dans l'indication évaluée identifiées dans la revue de littérature, et par ailleurs fondées sur une étude de vignettes. L'industriel a présenté à titre indicatif une ACU dont les données sont issues d'une étude de vignettes. La méthodologie ainsi que les résultats de cette analyse sont présentés dans le Complément C.	L'absence d'analyse coût-utilité dans l'analyse principale est recevable faute de données disponibles et pertinentes : – Bien qu'un recueil de données de qualité de vie à travers un questionnaire PedsQL ait été conduit dans l'étude réalisée sur la préparation cryogénisée d'arsa-cel, l'absence d'algorithme de mapping vers des scores d'un instrument générique et pédiatrique pour ce questionnaire n'a pas permis à l'industriel d'utiliser ces données de manière conforme aux recommandations du guide méthodologique de la HAS. – Une étude de vignettes est disponible. Le choix de ne pas recourir à cette étude en analyse principale est recevable compte tenu des recommandations méthodologiques de la HAS en vigueur. Au-delà du fait que cette méthode ne soit pas recommandée, l'étude de vignettes présente certaines limites. Sa construction repose sur un nombre restreint d'experts (n=6) et se fonde uniquement sur les scores GMFC et le quotient de développement, ce qui pourrait ne pas capturer pleinement l'impact de la LDM sur la qualité de vie des	Pas de réserve
---	--	----------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
	patients, en particulier sur les aspects émotionnels, sociaux et psychologiques. De plus, l'élicitation des préférences via le time trade-off auprès d'un échantillon restreint de la population générale britannique pourrait comporter des risques de biais de perception, car un très faible nombre de participants évaluent des états de santé qu'ils n'ont pas vécus, et qui pourraient être particulièrement complexes à juger dans une pathologie pédiatrique rare. Enfin, la transposabilité des scores d'utilité au contexte français est incertaine en raison des différences en termes de préférences de la population générale et de système de soins entre les pays. Les résultats de l'ACU exploratoire ne sont pas retenus. La méthode et les résultats de l'analyse exploratoire coût-utilité fondée sur l'étude de vignettes sont présentés dans le Complément C. L'impact d'arsa-cel sur la qualité de vie des enfants ou leurs aidants, particulièrement altérée par la LDM, est inconnu, en l'absence d'analyse robuste sur ce critère. Un suivi de la qualité de vie des patients traités par arsa-cel est nécessaire pour mieux documenter cet aspect.	

Estimation des coûts

Tous les coûts sont exprimés en euros 2023. Un résumé des coûts est fourni ci-après, les détails sont disponibles dans le Complément C.

Coûts d'acquisition de arsa-cel : 2 935 375 € TTC pour 1 injection. Source : indemnités maximales + taxes (2,1%).

Coût de transport :

- **Transport dans un établissement de santé spécifique** : tous les patients recevant arsa-cel sont supposés résider en moyenne à 4 heures de transport de l'hôpital Robert Debré à Paris, seul centre habilité à ce jour, soit environ à 400 km. Le coût est calculé selon le barème kilométrique en vigueur, avec un recours exclusif aux VSL en raison de l'absence d'urgence médicale : 712 €/trajets. S'applique à : 1) la leucaphérèse ; 2) l'administration d'arsa-cel ;
- **Transport classique** : 140,12 €/trajets. Source : rapport de la Commission des Affaires Sociales. S'applique lors d'un passage à l'hôpital.

Coût d'administration d'arsa-cel : valorisation à partir de GHM existants et uniquement dans le secteur public (ENC 2019) :

Coûts associés à arsa-cel

Les coûts liés aux patients traités, dont l'état s'est détérioré et qui ne remplissaient plus les critères d'éligibilité en vigueur (n=4), n'ont pas été inclus dans le modèle économique. L'approche est acceptable compte tenu de l'objectif et la population d'analyse adoptés par l'industriel. Les 4 patients exclus de l'analyse économique ne devraient pas être prélevés en vie réelle.

Néanmoins, des préoccupations subsistent quant aux conséquences financières liées à l'inéligibilité des patients entre l'aphérèse et l'administration du traitement en raison de l'évolution de leur état de santé. La réévaluation continue de l'état du patient tout au long de sa prise en charge en pratique clinique sera nécessaire.

La méthode de valorisation des coûts d'administration liés à arsa-cel, nécessitant une organisation spécifique et à ce jour non mise en place en routine, repose sur des hypothèses d'équivalence avec des GHM existants. Les durées moyennes de séjours observées dans les études cliniques, entre 40 et 52 jours, pourraient ne pas être transposables à la pratique réelle qui serait de 3 à 4 semaines.

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Bilans sérologiques pré-administration : 94,37 €. Sources : Table Nationale de Biologie (TNB), Nomenclature des Actes de Biologie Médicale (NABM) et assurance maladie ; – Leucaphérèse : GHM associés au code CIM-10 Z5131 « Séance d'aphérèse sanguine » à savoir les GHM 23M06 de niveau 1 à 3 : 2 953,65 € + transport = 3 665,65 € ; – Chimiothérapie de conditionnement et administration d'arsa-cel : GHM 27Z03Z « Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques » (durée moyenne de séjour de 20,49 jours) - molécules intra-GHS = 21 358,79 € + transport = 22 070 €. Coût de suivi post-traitement par arsa-cel : comprend le suivi hématologique et neurologique (consultation et hospitalisation de jour) + les examens biologiques. Mesure des ressources consommées estimée à partir d'un expert. Hypothèse : après 2 ans, les patients ne font plus l'objet d'un suivi spécifique. Valorisation à partir de l'ENC 2019, de la TNB et des données de l'assurance maladie : 22 060,48 € au total sur 2 ans (cf. Tableau 31). Coûts de suivi médical et paramédical par état de santé : identification et répartition des ressources consommées fondées sur avis de 5 experts (cf. Tableau 32, Tableau 34, Tableau 41, Tableau 44) : – hospitalisation de jour jusqu'au GMFC-MLD 3 (GHM 01M08T) : 1 045,76 € ; – hospitalisation pour pneumopathie à partir du niveau GMFC-MLD 4 (GHM 04M24E et de niveau 1 à 4) : < 18 ans : 1 850,09 € et >18 ans : 4 281,59 € ; – soins palliatifs (GHM 23Z02T et 23Z02Z) : 5 778,81 € ; – hospitalisation au niveau GMFC-MLD 6 en continu : supposé chez 10% des patients. GHM 01M084 « Maladies dégénératives du système nerveux, âge inférieur à 80 ans, niveau 4 ». Coût journalier : 568,60 € ; – urgences : 50,39 €. Source : assurance maladie ; – consultations : Tableau 49. Source : assurance maladie, Nomenclature Générale des Actes Professionnels (NGAP) ou l'ENC pour le suivi chirurgical ; – examens biologiques : 18,50 €. Source : TNB ; – actes médicaux : Tableau 49. Source : CCAM ; – dispositifs médicaux : Tableau 49. Source : liste des Produits et des Prestations ; – Injection de toxine botulique : 741,40 € + transport. Source : GHM 01K04J « Injection de toxine botulique, en ambulatoire » ; – traitements : Tableau 49. Source : Base des Médicaments et Informations Tarifaires (BdM_IT).	Le RCP d'arsa-cel recommande un suivi des anticorps ARSA jusqu'à 15 ans après le traitement. Cette recommandation n'est pas prise en compte dans le modèle économique, faute de données permettant de valoriser cet examen. Des hypothèses auraient pu être formulées pour considérer ce coût additionnel. L'impact de l'intégration des coûts de surveillance des anticorps ARSA est attendu faible. Prise en charge de la maladie Le suivi de la LDM est pluridisciplinaire et repose sur une prise en charge symptomatique et du handicap. Celle-ci tend à être particulièrement importante aux niveaux GMFC-MLD 4-6, bien que son ampleur puisse varier selon les complications et/ou l'environnement, et les besoins individuels des patients. La mesure des coûts de prise en charge des patients non stabilisés et subissant des incapacités fonctionnelles très élevées, nécessitant le plus souvent une prise en charge hospitalière (principalement dans le groupe contrôle), repose sur l'avis de 5 experts représentatifs des pratiques des centres de référence assurant le suivi des patients LDM en France. Cette méthode pourrait ne pas mesurer de façon adéquate l'impact économique du handicap lié à la LDM en fonction de l'âge des patients et de leur détérioration clinique. En particulier les points suivants sont soulignés : - L'estimation du nombre moyen d'hospitalisations nécessaires pour le suivi de la maladie, fondée sur des avis d'experts, est incertaine. Les éléments fournis ne permettent pas de comprendre comment les principaux motifs d'hospitalisation ont été identifiés. En se concentrant uniquement sur les hospitalisations dues aux pneumopathies, d'autres complications, tels que les troubles gastro-intestinaux ou neurologiques, sont négligés, ce qui pourrait ne pas refléter de manière réaliste la prise en charge globale de la maladie. La non prise en compte de ces coûts n'est pas justifiée par l'industriel mais apparaît comme un choix conservateur puisque ces coûts sont attendus être moindre pour arsa-cel. - L'hypothèse d'hospitalisation en continue chez 10% des patients au stade GMFC 6 est entendable, mais pourrait ne pas être attendu en pratique. Étant donné les montants très élevés de ces prises en charges (en raison de durées d'hospitalisation importantes), ce paramètre a un impact important sur le	Mineure Importante

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Coûts liés aux soins de fin de vie : hypothèse que 100% des patients décèdent à l'hôpital, sans coût spécifique ajouté, car celui-ci est indirectement inclus dans les GHM des hospitalisations pour les patients au stade GMFC-MLD 6 et les soins palliatifs ambulatoires pour les niveaux GMFC-MLD 1 à 6. <i>Analyses de sensibilité : réduction de -20% de l'ensemble des coûts de prise en charge (RDCR + 7% chez IT-A, +6% chez JP-A, et + 2% chez JP-P), début des soins palliatifs au niveau 5 plutôt que 3 (RDCR <+1% chez IT-A et JP-A, -3% chez JP-P). Des scénarios ont testé l'impact des hypothèses de valorisation du transport, de l'aphérèse, des soins d'urgence, du suivi des patients traités par arsa-cel et des soins paramédicaux, et ont montré une variation du RDCR <+/-1% dans toutes les sous-populations</i>	différentiel de coût et donc le RDCR. L'analyse de sensibilité en scénario réalisée pour estimer l'impact d'une surestimation des coûts de suivi des patients (réduction de 20 % de l'ensemble des coûts de prise en charge) fait varier le RDCR entre +2 % et +7 % selon la sous-population. L'industriel ne mentionne pas si des bases de données hospitalières auraient pu être mobilisées pour estimer la prise en charge de la LDM. A minima, il aurait été pertinent d'effectuer une comparaison avec le suivi de pathologies présentant un niveau de handicap similaire, pour soutenir l'évaluation de l'efficacité et les revendications de l'industriel en termes d'économies réalisées sur la prise en charge de la maladie.	

Exploration de l'incertitude

Analyse de sensibilité déterministe sur la variabilité des paramètres - Paramètres intégrés : probabilités de transition, durée de stabilisation, multiplicateurs d'effet, proportion de patients selon le type de la réponse, taux de renouvellement cellulaire, proportion de patients au niveau GMFC-MLD 6 hospitalisés, paramètres de coûts. - Bornes inférieures et supérieures des IC95%, bornes arbitraires (+/- 20%). Analyse de sensibilité en scénarios déterministes <i>Choix structurants</i> : horizon temporel, taux d'actualisation. <i>Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation</i> : différentes sources de données pour documenter les transitions du bras BSC, autres fonctions paramétriques pour la survie, surmortalité liée aux complications de la LDM, estimation du pourcentage de répondeurs complets et des multiplicateurs d'effet, aucune perte d'effet, délai de prise de greffe (uniquement pour la forme JP-P), variation du prix d'arsa-cel, baisse de 20% de l'intégralité des coûts unitaires de prise en charge, estimation des coûts de transport et des urgences. Analyse probabiliste (cf. la liste complète est présentée en Annexe) : - Distributions choisies : - durée dans les différents états : distribution Gamma ; - multiplicateur d'effet : distribution Gamma ; - proportion de répondeurs complets/répondeurs partiels : distribution Béta ; - proportion de patients présentant un renouvellement cellulaire : distribution Béta ;	L'industriel a présenté plusieurs analyses de sensibilité qui testent l'impact de certains choix ou hypothèses. La présentation des scénarios alternatifs manque de détail, notamment l'analyse concernant la répartition des patients en fonction de la réponse, ou celle modélisant les données d'efficacité appariées sur les frères et sœurs. Les analyses de sensibilité sur les paramètres d'efficacité révèlent la plus grande variabilité du RDCR dans la sous-population paucisymptomatique. L'analyse de sensibilité en scénario appliquant des multiplicateurs d'effet de 2,3 plutôt que 7,1 entre le stade GMFC 2 et 5 fait augmenter le RDCR de 70% (1 010 683 €/AV) par rapport à l'analyse principale. L'utilisation des données de l'étude Kehrer <i>et al.</i> 2011 pour documenter l'évolution du bras BSC fait varier le RDCR de +34,1% (796 058 €/AV) par rapport à l'analyse principale. Et, l'augmentation de +20% de la distribution des patients « non stabilisé » fait varier le RDCR de +7% (635 015 €/AV) par rapport à l'analyse principale.	Pas de réserve
--	--	----------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
- coûts : distribution 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

Résultats en sous-population infantile tardive asymptomatique

Stratégie	Coûts (€)	AV	RDCR (€/AV)
BSC	830 936	9,26	-
arsa-cel	3 089 635	20,92	193 635

Résultats en sous-population juvénile précoce asymptomatique

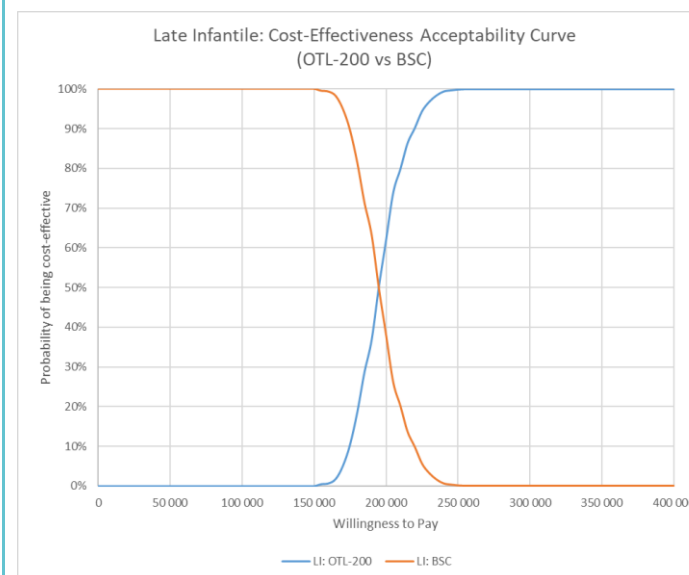
Stratégie	Coûts (€)	AV	RDCR (€/AV)
BSC	821 991	11,3	-
arsa-cel	3 098 687	20,7	242 660

Résultats en sous-population juvénile précoce paucisymptomatique

Stratégie	Coûts (€)	AV	RDCR (€/AV)
BSC	841 406	11,0	-
arsa-cel	3 743 706	15,9	593 472

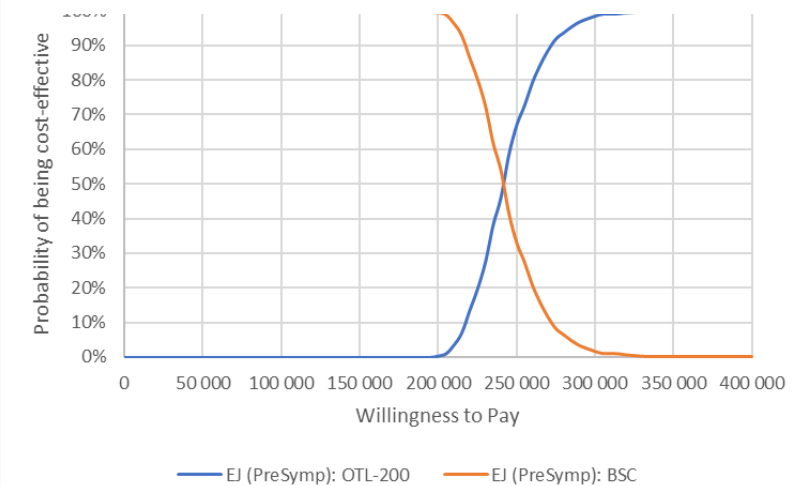
Analyse probabiliste associée

Courbe d'acceptabilité – Sous-population infantile tardive asymptomatique :



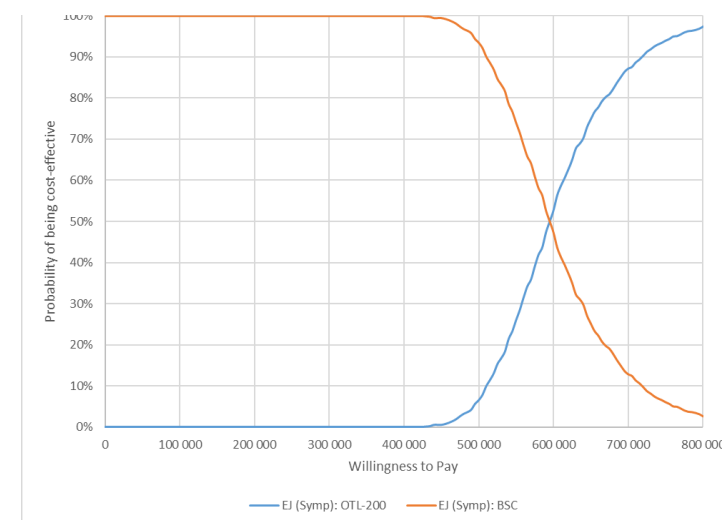
Arsa-cel est coût-efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 210 000 €/AVG.

Courbe d'acceptabilité – Sous-population juvénile précoce asymptomatique



Arsa-cel est coût-efficace dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 260 000 €/AVG.

Courbe d'acceptabilité – Sous-population juvénile précoce paucisymptomatique



Arsa-

665 000 €/AVG

Variation du RDCR en fonction du prix

Sous-population infantile tardive asymptomatique : $y = 0,0857 \times \text{prix} - 58\,013$

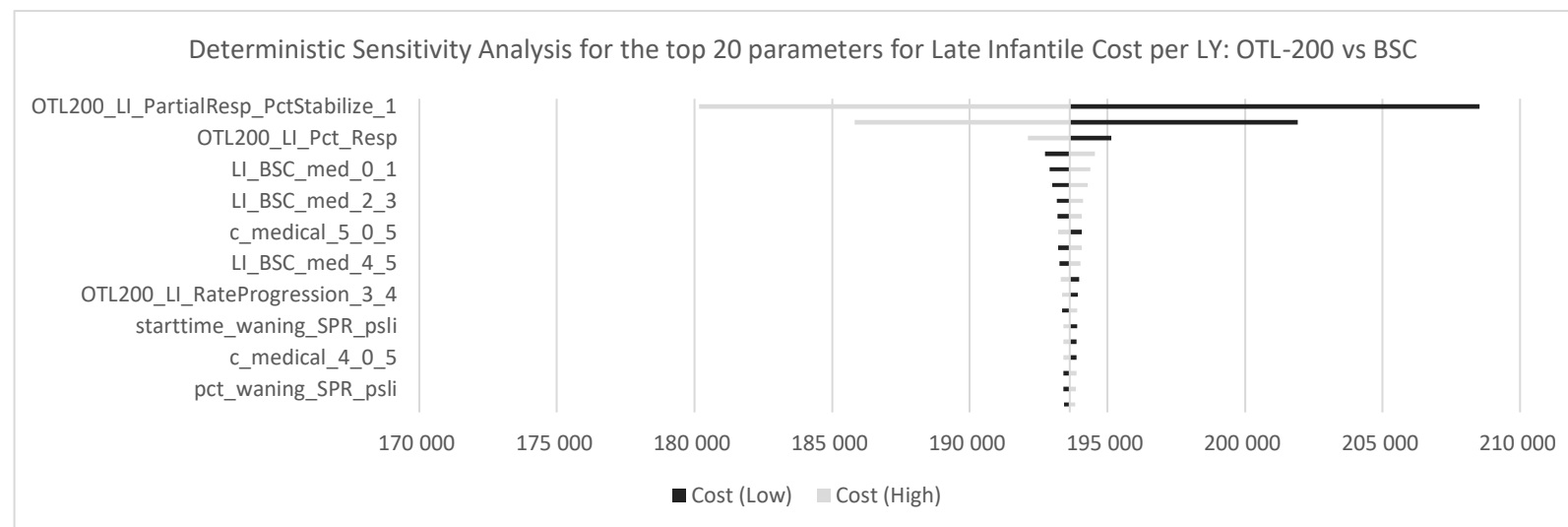
Sous-population juvénile précoce asymptomatique : $y = 0,1066 \times \text{prix} - 70\,206$

Sous-population juvénile précoce paucisymptomatique : $y = 0,2045 \times \text{prix} - 6\,771,3$

Analyse de l'incertitude

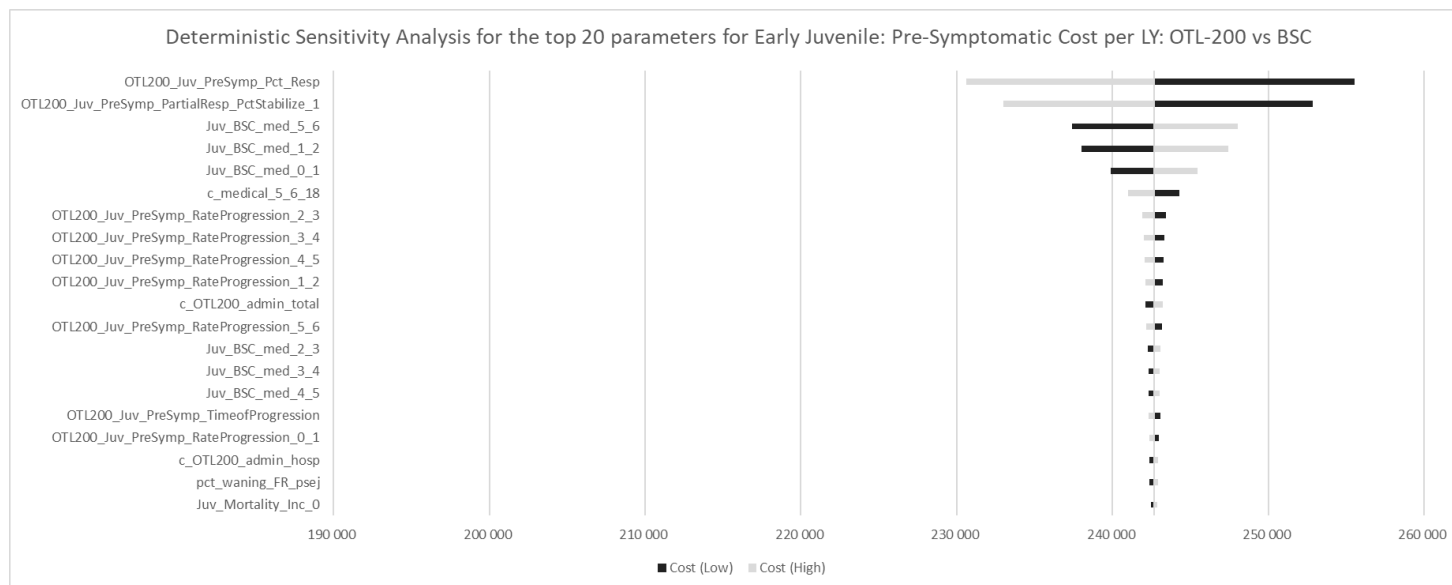
Analyses de sensibilité déterministes

Diagramme de Tornado – Sous-population infantile tardive asymptomatique :



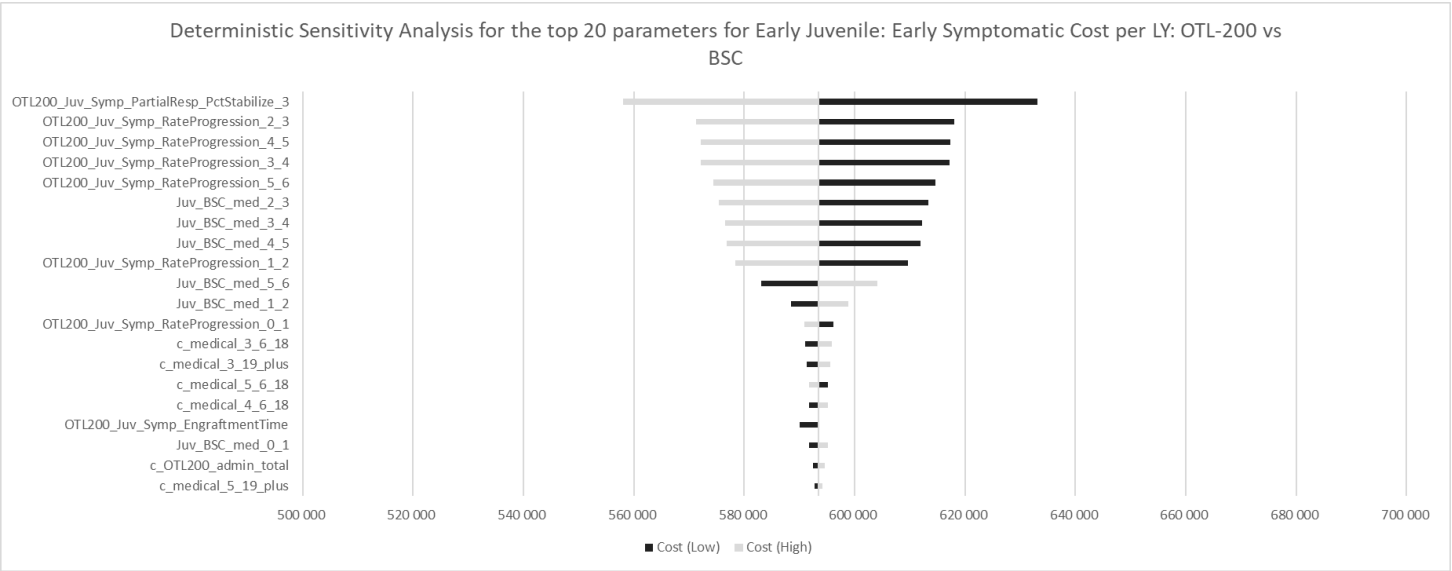
Dans la sous-population IT-A, les paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont la proportion de répondeurs partiels stabilisés au stade GMFC-MLD 1 (RDCR +8% à -7%), la proportion de répondeurs partiels stabilisés au stade GMFC-MLD 2 (RDCR +/-4%) et la proportion de répondeurs complets (RDCR +/- 1%).

Diagramme de Tornado – Sous-population juvénile précoce asymptomatique :



Dans la sous-population JP-A, les paramètres ayant le plus d'impact sur les résultats sont la proportion de répondeurs complets (RDCR +/-5%) et la proportion de répondeurs partiels stabilisés au stade GMFC-MLD 1 (+/-4%).

Diagramme de Tornado – Sous-population juvénile précoce paucisymptomatique :



Dans la sous-population JP-P, les paramètres ayant le plus d’impact sur les résultats sont la proportion de répondeurs partiels stabilisés GMFC-MLD 3 (RDCR +7% à -6%) et les multiplicateurs d’effet entre les stades GMFC-MLD 1 et 6 (RDCR +/-4% à +/-3%).

Principales hypothèses sources d’incertitude – Sous-population infantile tardive asymptomatique

Analyse principale : 193 635 €/AV	RDCR (€/AV)	
Taux d’actualisation jusqu’à 30 ans (coûts et résultats) 4%	277 990	+44,0%
Taux d’actualisation jusqu’à 30 ans (coûts et résultats) 0%	116 699	-40,0%
Horizon temporel 20 ans	324 876	+68,0%
Horizon temporel vie entière	79 481	-59,0%
Population simulée Siblings matched	183 769	-5,0%
Age à l’entrée du modèle 10 mois (AP2 patient)	202 786	+5,0%
Age à l’entrée du modèle 7,6 mois (trial)	205 620	+6,0%

Scénario pessimiste : multiplicateur d'effet appliqué entre les GMFC 2 et 5 de 2,46	196 927	+1,7%
Répartition des patients selon la réponse au traitement : taux de répondeurs de 29% et un taux de patients répondeurs partiels majoritairement stabilisés au niveau GMFC 2 (70%)	192 280	-0,7%

Principales hypothèses sources d'incertitude – Sous-population juvénile précoce asymptomatique

Analyse principale : 242 660 €/AV	RDCR (€/AV)	
Taux d'actualisation jusqu'à 30 ans (coûts et résultats) 4%	362 145	+49,2%
Taux d'actualisation jusqu'à 30 ans (coûts et résultats) 0%	138 809	-42,8%
Horizon temporel 50 ans	123 872	-49,0%
Horizon temporel vie entière	88 886	-63,4%
Temps moyen de transition bras BSC : Elgün et al. 2019	216 822	-10,7%
Temps moyen de transition bras BSC : MLDi Natural History	225 391	-7,1%
Scénario pessimiste : multiplicateur d'effet appliqué entre les GMFC 2 et 5 de 2,46	250 425	+3,2%
Répartition des patients selon la réponse au traitement : taux de répondeurs de 56% et un taux de patients stabilisés de 53%.	272 265	+12,2%

Principales hypothèses sources d'incertitude – Sous-population juvénile précoce paucisymptomatique

Analyse principale : 593 472 €/AV	RDCR (€/AV)	
Taux d'actualisation jusqu'à 30 ans (coûts et résultats) 4%	740 330	+24,7%
Taux d'actualisation jusqu'à 30 ans (coûts et résultats) 0%	410 233	-30,9%
Horizon temporel 50 ans	421 382	-29,0%
Horizon temporel vie entière	359 823	-39,4%
Population simulée Sibling matched	410 046	-31,0%

Temps moyen de transition bras BSC : Kehler et al. 2011	796 058	+34,1%
Scénario pessimiste : multiplicateur d'effet appliqué entre les GMFC 2 et 5 de 2,46	1 010 683	+70,3%
Répartition des patients selon la réponse au traitement : variation de +20% de la proportion de patients « non stabilisés »	635 015	+7,0%

Seuls les résultats des analyses de sensibilité en scénario jugées les plus pertinentes sont présentés ci-dessus.

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Objectif		
Estimer les conséquences financières liées à l'introduction d'arsa-cel sur le marché français dans le traitement de la LDM caractérisée par des mutations bialléliques du gène ARSA entraînant une réduction de l'activité enzymatique de l'ARSA : – chez les enfants atteints de la forme infantile tardive ou juvénile précoce, sans manifestations cliniques de la maladie ; – chez les enfants atteints de la forme juvénile précoce, présentant des manifestations cliniques précoces de la maladie, qui ont conservé la capacité de marcher indépendamment et avant l'apparition du déclin cognitif. Les impacts budgétaires d'arsa-cel sont présentés séparément pour chaque forme de LDM et de manière combinée.	L'objectif formulé est cohérent avec la demande d'inscription dans laquelle s'inscrit la présente analyse. Compte tenu de la population simulée, l'objectif concerne une population répondant aux critères d'éligibilité.	Pas de réserve
Choix structurants		
Perspective : Assurance Maladie obligatoire.	La perspective est conforme aux recommandations méthodologiques	Pas de réserve
Horizon temporel : 5 ans Le choix de l'horizon temporel s'appuie sur le caractère chronique de la pathologie, de l'effet attendu d'un traitement par thérapie génique et de l'absence de traitement alternatif en cours de développement. <i>Analyses de sensibilité : coût étalé sur 5 ans avec paiement à la performance (IB - 24,01%).</i>	L'horizon temporel retenu est acceptable.	Pas de réserve
Population d'analyse : identique à celle de l'analyse de l'efficacité, à savoir la population pédiatrique atteinte de LDM caractérisée par des mutations bialléliques du gène de l'arylsulfatase A dont la maladie est peu évoluée. Trois sous-populations d'analyse en fonction de la forme de la maladie : – Forme infantile tardive asymptomatique (IT-A). – Forme juvénile précoce asymptomatique (JP-A). – Forme juvénile précoce paucisymptomatique (JP-P).	Les sous-populations analysées sont acceptables.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
Population cible : Sources et hypothèses : – Selon l'Insee, le nombre de naissances vivantes était de 723 000 en 2022 (3). – Selon les données Orphanet, la prévalence de la LDM est estimée à 1,47/100 000 naissances soit environ 10 enfants/an. – D'après le RCP du produit, la forme IT représente entre 40 à 60% des patients (soit 4 à 6 enfants) et la forme JP représente entre 20 à 40% des patients (soit 2 à 4 enfants) – Le nombre de patients concernés par l'indication d'arsa-cel retenue par l'EMA serait compris entre 6 et 10 enfants par an. – Il est fait l'hypothèse que seulement 10% des patients atteints de LDM sont susceptibles d'être diagnostiqués au stade asymptomatique (calcul fondé sur l'absence de diagnostic prénatal, sur la proportion de patients ayant une fratrie et sur le caractère autosomale récessif de la maladie). – Il est fait l'hypothèse que 25% des patients atteints de la forme JP sont identifiés au stade paucisymptomatique. Estimation de la prévalence annuelle : – Forme infantile tardive asymptomatique : 2 patients par an. – Forme juvénile précoce asymptomatique : 1 patient par an. – Forme juvénile précoce paucisymptomatique : 0,5 patient par an.	L'estimation de la population cible s'inscrit dans les conditions actuelles de diagnostic de la maladie, en l'absence de dépistage néonatal généralisé de la LDM. Les patients sont actuellement diagnostiqués par une enquête génétique lorsqu'un de leurs apparentés présente des symptômes de la maladie. Pour cette raison, la population éligible à arsa-cel est inférieure à la population incidente. Au regard des données disponibles au moment du dépôt du dossier, l'estimation de la population cible et rejointe sont acceptables. L'arrivée d'arsa-cel pourrait susciter des réflexions sur la mise en œuvre d'un programme national de dépistage néonatal de la LDM. Dans ce cas, la population susceptible d'être traitée par arsa-cel serait élargie. L'incertitude sur la taille de la population a été explorée par l'industriel à travers des analyses de sensibilité, prenant en compte l'impact de la modification des modalités de diagnostic de la LDM : – mise en place d'un diagnostic néonatal dès la première année (scénario extrême) : IB +42,77% ; – mise en place d'un diagnostic néonatal à partir de la 3^e année : IB +26,24%.	Pas de réserve
Scénarios comparés : – Scénario « sans arsa-cel », dans lequel seuls les meilleurs soins de support sont disponibles et dont la stratégie repose sur une prise en charge des symptômes. – Scénario « avec arsa-cel » dans lequel tous les patients éligibles sont traités par arsa-cel.	Les scénarios comparés sont cohérents avec l'objectif formulé par l'industriel, la sévérité de la maladie et le besoin médical non couvert.	Pas de réserve
Modélisation de l'AIB et hypothèses		
Modèle de cohortes incidentes successives : chaque cohorte est maintenue dans le modèle aux années ultérieures. Chaque année, la population simulée inclut les nouveaux patients éligibles à arsa-cel ainsi que ceux traités les années précédentes et toujours en vie.	Le modèle à cohortes incidentes avec suivi des patients incidents et prévalents est cohérent avec l'histoire naturelle de la maladie, et l'administration du traitement à des patients ayant une forme peu évoluée, au mieux asymptomatique.	Pas de réserve

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve																																																								
Parts de marché et population rejointe																																																										
L'estimation de la population rejointe repose sur l'hypothèse que tous les patients remplissant les critères d'éligibilité seront effectivement traités. Cette hypothèse est argumentée par la sévérité de la LDM et par l'absence de traitement curatif. Parts de marché : <table><tr><th></th><th>2024</th><th>2025</th><th>2026</th><th>2027</th><th>2028</th></tr><tr><td colspan="6">Scénario « sans arsa-cel »</td></tr><tr><td>arsa-cel</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr><tr><td>BSC</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr><tr><td colspan="6">Scénario « avec arsa-cel »</td></tr><tr><td>arsa-cel</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td><td>100%</td></tr><tr><td>BSC</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr></table> Population rejointe dans l'ensemble de l'indication : <table><tr><th>Année</th><th>2024</th><th>2025</th><th>2026</th><th>2027</th><th>2028</th><th>Cumul</th></tr><tr><td>arsa-cel</td><td>3,5</td><td>3,5</td><td>3,5</td><td>3,5</td><td>3,5</td><td>17,5</td></tr></table>		2024	2025	2026	2027	2028	Scénario « sans arsa-cel »						arsa-cel	0%	0%	0%	0%	0%	BSC	100%	100%	100%	100%	100%	Scénario « avec arsa-cel »						arsa-cel	100%	100%	100%	100%	100%	BSC	0%	0%	0%	0%	0%	Année	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul	arsa-cel	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	17,5	L'estimation des parts de marché est décrite et l'hypothèse de l'industriel sur laquelle elle repose est plausible compte tenu de l'absence d'alternative thérapeutique dans la LDM.	Pas de réserve
	2024	2025	2026	2027	2028																																																					
Scénario « sans arsa-cel »																																																										
arsa-cel	0%	0%	0%	0%	0%																																																					
BSC	100%	100%	100%	100%	100%																																																					
Scénario « avec arsa-cel »																																																										
arsa-cel	100%	100%	100%	100%	100%																																																					
BSC	0%	0%	0%	0%	0%																																																					
Année	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul																																																				
arsa-cel	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	17,5																																																				
Données cliniques mobilisées																																																										
L'intégration des données cliniques repose sur les traces du modèle de Markov de l'analyse de l'efficience. Pour capturer les bénéfices potentiels d'arsa-cel, le modèle intègre un certain nombre de paramètres cliniques qui reflètent l'arrêt ou le ralentissement de la progression de la maladie : – classification des patients selon leur réponse ; – durabilité de l'effet et taux d'échappement chez les patients « répondeurs » – probabilités de transition estimées à partir de multiplicateurs d'effet chez les patients « non stabilisés »; – durée de prise de greffe (uniquement chez les JP-P) ;	Comment pour l'ACE, l'analyse soulève trois réserves sur la méthode d'estimation des probabilités de transition des patients « non stabilisés » sans ajustement statistique, la classification des patients selon la réponse jugée incertaine, et la modélisation de l'effet à partir du critère secondaire GMFC sur lequel l'effet relatif n'a pas été démontré. Ces limites introduisent une incertitude quant au temps moyen passé dans chaque état GMFC-MLD, susceptibles d'influencer le niveau des dépenses liées à la prise en charge de la maladie et du handicap dans chaque scénario. Dans les analyses de sensibilité en scénario menées par l'industriel, testant les proportions de répondeurs ou l'utilisation de sources de données	Deux réserves importantes et 1 réserve mineure																																																								

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
<i>Analyses de sensibilité : temps moyen de transition du bras BSC issu de la publication d'Elgün et al. 2019 (IB -0,92%), Kehrner et al. 2011 (IB +0,28%) et MLDi Natural History (IB -0,49%), surmortalité liée aux complications de la LDM (IB -0,001%) ; 16% de réponders partiels au stade GMFC-MLD 3 (IB +0,01%) ; 24% de réponders partiels au stade GMFC-MLD 3 (IB -0,01%).</i>	alternatives pour estimer le temps moyen de transition du bras BSC, l'impact budgétaire varie de moins de ± 1 %.	

Coûts pris en compte

Les postes de coûts pris en compte dans l'analyse sont similaires à ceux de l'analyse de l'efficience, à savoir : – les coûts associés à arsa-cel ; – les coûts associés à la prise en charge de la LDM et du handicap ; – les coûts des transports ; – les coûts de fin de vie. Les coûts sont exprimés en euros 2023 et valorisés dans la mesure du possible par les tarifs. <i>Analyses de sensibilité : coût de transport classique : 140,12€ (IB -0,04%) ; coût de transport spécifique multiplié par 2 : 1 424€ (IB 0,05%) ; ajout au coût des urgences des forfaits examens biologiques + forfait acte de radiologie (IB -0,002%).</i>	L'identification, la mesure et la valorisation des coûts reposent sur une méthode et hypothèses similaires à celles retenues dans l'analyse de l'efficience. De la même manière que pour l'ACE, les critiques suivantes s'appliquent dans l'AIB : - Absence d'intégration des coûts de prise en charge des Els liés au conditionnement, dans un contexte où la durée de résolution de ces Els est supérieure au GHM retenu pour valoriser le séjour initial ; - Absence d'intégration des coûts associés à la surveillance à long terme des anticorps ARSA chez les patients traités par arsa-cel ; - L'identification et la mesure des ressources consommées relatives au suivi de la maladie reposant sur l'avis de 5 experts représentatifs des pratiques des centres de référence assurant le suivi des patients LDM en France. La méthodologie reposant sur avis d'experts génère de l'incertitude sur l'estimation des coûts de prise en charge. Ces manquements pourraient entraîner une valorisation inadéquate des dépenses associées à la prise en charge de la maladie et du handicap.	Une réserve importante et deux réserves mineures
---	---	---

Analyses de sensibilité

Analyses de sensibilité déterministes sur la variabilité des paramètres : – Paramètres : coûts de la prise en charge aux différents niveaux de la maladie. Analyses de sensibilité en scénario (détails présentés en complément D) : – Population cible : • analyse avec une population cible plus faible ; • analyse avec une population cible plus importante ; • analyse avec l'introduction du dépistage de la LDM dans le programme de dépistage néonatal dès la 3^e année. – Variations du prix d'acquisition d'arsa-cel de -10%, -15% et -20%	Les analyses de sensibilité en scénarios menées sont correctement présentées. Un scénario dans le cadre d'un accord financier présente un intérêt pour les thérapies géniques à injection unique. La décision de maintenir les paiements entre les années 2 et 5, malgré la progression des patients jusqu'au stade GMFC-MLD 4, n'a pas été discuté par l'industriel.	Aucune
--	---	---------------

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEM	Réserve
– Choix structurants : étalement des paiements sur 5 ans avec paiement à la performance dont les hypothèses sont les suivantes : – 35% du prix à l'administration ; – 15% en année 1 ; - Le versement des 15% durant la 1^{re} année ne sera pas payé si le patient décède soit en raison de la progression de la maladie, soit d'un EI lié au traitement ; – 15% en année 2 et année 3 ; – 10% en année 4 et année 5 ; - Les versements aux années 2, 3, 4 et 5 ne seront pas effectués si le patient décède en raison de la progression de la maladie ou d'un EI lié au traitement ou si le score GMFC-MLD du patient est $\geq$ à 5. – Choix de modélisation : source pour l'estimation du temps moyen de transition du bras BSC, absence de surmortalité liée aux complications de la LDM, pourcentage de répondeurs complets, coûts de transport spécifique, coûts des urgences.		

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

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

Résultats de l'analyse d'impact budgétaire								Analyse de l'incertitude
Population rejointe								Analyse de sensibilité déterministe
Population rejointe – Sous-population infantile tardive asymptomatique								Diagramme de tornade – Sous-population infantile tardive asymptomatique
	Produit	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul	
Population cible		2	2	2	2	2	10	
Scénario SANS « arsa-cel »								
Population re-jointe	arsa-cel	0	0	0	0	0	0	
	BSC	2	2	2	2	2	10	
Scénario AVEC « arsa-cel »								
Population re-jointe	arsa-cel	2	2	2	2	2	10	
	BSC	0	0	0	0	0	0	
Population rejointe – Sous-population juvénile précoce asymptomatique								Diagramme de tornade – Sous-population juvénile asymptomatique
	Produit	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul	
Population cible		1	1	1	1	1	5	
Scénario SANS « arsa-cel »								
Population re-jointe	arsa-cel	0	0	0	0	0	0	
	BSC	1	1	1	1	1	5	
Scénario AVEC « arsa-cel »								
Population re-jointe	arsa-cel	1	1	1	1	1	5	
	BSC	0	0	0	0	0	0	
Population rejointe – Sous-population juvénile précoce paucisymptomatique								
	Produit	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul	

Population cible		0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	2,5
Scénario SANS « arsa-cel »							
Population re-jointe	arsa-cel	0	0	0	0	0	0
	BSC	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	2,5
Scénario AVEC « arsa-cel »							
Population re-jointe	arsa-cel	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	2,5
	BSC	0	0	0	0	0	0

Population rejointe – Population combinée

	Produit	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul
Population cible		3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	17,5
Scénario SANS « arsa-cel »							
Population re-jointe	arsa-cel	0	0	0	0	0	0
	BSC	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	17,5
Scénario AVEC « arsa-cel »							
Population re-jointe	arsa-cel	3,5	3,5	3,5	3,5	3,5	17,5
	BSC	0	0	0	0	0	0

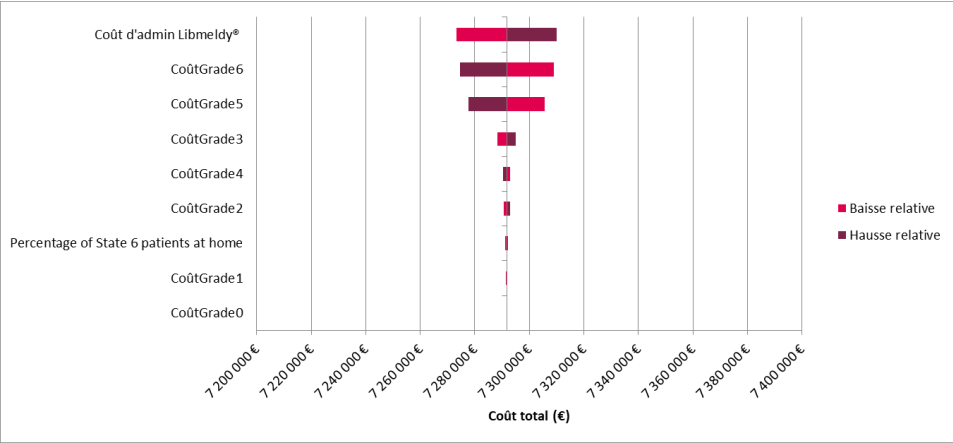
Impact budgétaire

Sous-population infantile tardive asymptomatique

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB coûts d'acquisition	5 870 750 €	5 870 750 €	5 870 750 €	5 870 750 €	5 870 750 €	29 353 750 €
IB coûts d'administration	73 647 €	73 647 €	73 647 €	73 647 €	73 647 €	368 236 €

Aucun des paramètres n'a un impact sur l'impact budgétaire supérieur à 1%.

Diagramme de tornade – Sous-population juvénile précoce paucisymptomatique



Aucun des paramètres n'a un impact sur l'impact budgétaire supérieur à 1%.

Principales analyses de sensibilité en scénario

Sous-population infantile tardive asymptomatique

Le choix de l'étalement du paiement d'arsa-cel sur 5 ans présente une variation importante de l'impact budgétaire : -23,92% (21 533 311 €). Les 9 autres analyses entraînent une variation de l'impact budgétaire inférieure à 2%.

Sous-population juvénile précoce asymptomatique

Le choix de l'étalement du paiement d'arsa-cel sur 5 ans présente une variation importante de l'impact budgétaire de -23,26% (11 169 933 €). Les 9 autres analyses entraînent une variation de l'impact budgétaire inférieur à 1%.

Sous-population juvénile précoce paucisymptomatique

Le choix de l'étalement du paiement d'arsa-cel sur 5 ans présente une variation importante de l'impact budgétaire : -24,01% (5 541 291 €). Les 9 autres analyses entraînent une variation de l'impact budgétaire inférieur à 1%.

Variation du prix d'acquisition :

Sous-population infantile tardive asymptomatique

IB coûts de suivi	-13 526 €	-103 587 €	-262 230 €	-437 688 €	-600 923 €	-1 417 954 €
IB total	5 930 871 €	5 840 811 €	5 682 167 €	5 506 709 €	5 343 474 €	28 304 032 €

Population juvénile précoce asymptomatique

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB coûts d'acquisition	2 935 375 €	2 935 375 €	2 935 375 €	2 935 375 €	2 935 375 €	14 676 875 €
IB coûts d'administration	36 824 €	36 824 €	36 824 €	36 824 €	36 824 €	184 118 €
IB coûts de suivi	-1 648 €	-14 030 €	-44 454 €	-92 303 €	-152 806 €	-305 242 €
IB total	2 970 550 €	2 958 169 €	2 927 744 €	2 879 895 €	2 819 392 €	14 555 751 €

Population juvénile précoce paucisymptomatique

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
IB coûts d'acquisition	1 467 688 €	1 467 688 €	1 467 688 €	1 467 688 €	1 467 688 €	7 338 438 €
IB coûts d'administration	18 412 €	18 412 €	18 412 €	18 412 €	18 412 €	92 059 €
IB coûts de suivi	-1 106 €	-8 522 €	-23 058 €	-42 461 €	-63 667 €	-138 815 €
IB total	1 484 993 €	1 477 577 €	1 463 041 €	1 443 638 €	1 422 433 €	7 291 682 €

Population combinée

Années	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
--------	---------	---------	---------	---------	---------	-------

	Prix d'arsa-cel	Impact budgétaire	Variation
Analyse principale	2 935 375 €	28 304 032 €	NA
-10%	2 641 838 €	25 368 657 €	-10,37%
-15%	2 495 069 €	23 900 969 €	-15,56%
-20%	2 348 300 €	22 433 282 €	-20,74%

Sous-population juvénile précoce asymptomatique

	Prix d'arsa-cel	Impact budgétaire	Variation
Analyse principale	2 935 375 €	14 555 751 €	NA
-10%	2 641 838 €	13 088 064 €	-10,08%
-15%	2 495 069 €	12 354 220 €	-15,12%
-20%	2 348 300 €	11 620 376 €	-20,17%

Sous-population juvénile précoce paucisymptomatique

	Prix d'arsa-cel	Impact budgétaire	Variation
Analyse principale	2 935 375 €	7 291 682 €	NA
-10%	2 641 838 €	6 557 838 €	-10,06%
-15%	2 495 069 €	6 190 916 €	-15,10%
-20%	2 348 300 €	5 823 994 €	-20,13%

IB lié aux coûts d'acquisition	10 273 813 €	10 273 813 €	10 273 813 €	10 273 813 €	10 273 813 €	51 369 063 €
IB lié aux coûts d'administration	128 883 €	128 883 €	128 883 €	128 883 €	128 883 €	644 413 €
IB lié aux coûts de suivi	-16 281 €	-126 138 €	-329 743 €	-572 453 €	-817 396 €	-1 862 011 €
IB total	10 386 414 €	10 276 557 €	10 072 952 €	9 830 242 €	9 585 299 €	50 151 464 €

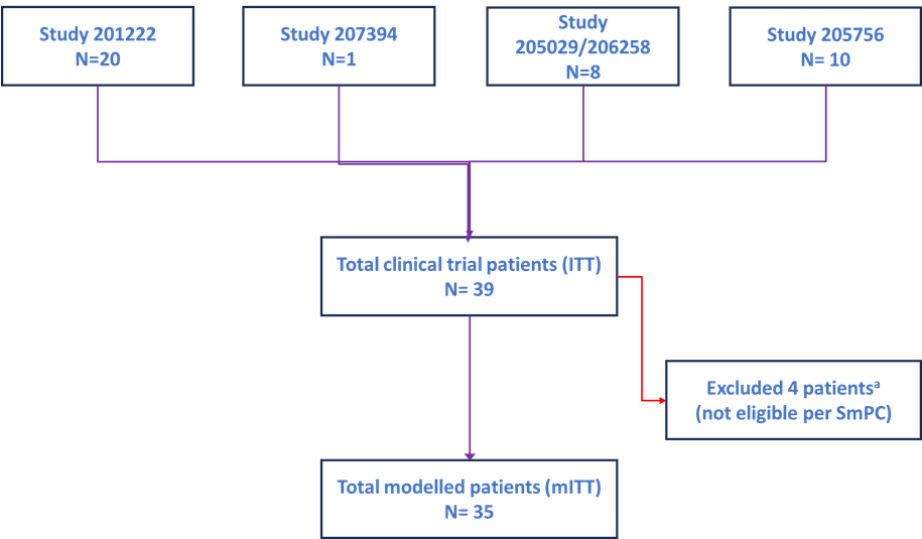
4. Complément C. Résultats de l'étude d'efficience

4.1. Présentation de la méthodologie

4.1.1. Modélisation

4.1.1.1. Population simulée

Figure 2. Diagramme de flux des patients traités par arsa-cel inclus dans l'évaluation économique



Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Description de la population totale

Tableau 7. Comparaison des caractéristiques de base des patients inclus dans le programme d'essais cliniques OTL-200

	Study 201222 N = 20		Study 205756 N = 10		Study 207394 N = 1	Study 205029/206258 N = 8		All OTL-200 Subjects N = 39	
	IT(N=9)	JP(N=11)	IT(N=4)	JP(N=6)	JP (N=1)	IT (N=7)	JP (N=1)	IT (N=20)	JP (N=19)
Sex, n (%)									
Female	4 (44)	7 (64)	1 (25%)	0	0	2 (29%)	0 (0%)	7 (35%)	7 (37%)
Male	5 (56)	4 (36)	3 (75%)	6 (100%)	1 (100%)	5 (71%)	1 (100%)	13 (65%)	12 (63%)
ARSA genotype, n (%)									
0/0	9 (100%)	0 (0%)	4 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	6 (86%)	0 (0%)	19 (95%)	0 (0%)
0/R	0 (0%)	9 (82%)	0 (0%)	2 (33%)	1 (100%)	1 (14%)	1 (100%)	1 (5%)	13 (68%)
0/UNK	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
R/R	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11%)
R/UNK	0 (0%)	1 (9%)	0 (0%)	1 (17%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (11%)
UNK/UNK	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (16%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)
Predicted or actual age at onset of symptoms									
Mean	22.2	59.5	15.5	52.2	83.0	16.7	41.0	18.8	54.7
SD	5.29	14.43	2.52	8.11		1.60		4.56	13.42
Median	20.0	61.0	15.0	53.0	83.0	18.0	41.0	18.0	58.0
Minimum, Maximum	15, 30	35, 83	13, 19	42, 60	83.0	15, 18	41.0	13, 30	29, 83
Ethnicity, n (%)									
Hispanic or Latino	1 (11%)	0	0	0	0	0	0	1 (3%)	0 (0%)
Not Hispanic or Latino	8 (89)	11 (100)	4 (100%)	6 (100%)	1 (100%)	7 (100%)	1 (100%)	19 (97%)	19 (100%)
Race Detail, n (%)									
White – White/Caucasian European	5 (56)	11 (100)	3 (75%)	4 (67%)	1 (100%)	6 (86%)	1 (100%)	14 (70%)	17 (90%)

White – Arabic/North African heritage	3 (33)	0	0	1 (17%)	0	1 (14%)	0	4 (20%)	1 (5%)
Asian – Central/ South Asia heritage	1 (11)	0	1 (25%)	0	0	0	0	2 (10%)	0 (0%)
African American / African heritage	0	0	0	1 (17%)	0	0	0	0 (0%)	1 (5%)

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 8 : Résumé des caractéristiques de base des patients du programme d'essais cliniques OTL-200 par rapport aux patients de l'histoire naturelle

	All OTL-200 Subjects N = 39		Natural History Subjects N = 43	
	IT (N=20)	JP (N=19)	IT (N=28)	JP (N=15)
Sex, n (%)				
Female	7 (35%)	7 (37%)	15 (54%)	8 (53%)
Male	13 (65%)	12 (63%)	13 (46%)	7 (47%)
ARSA genotype, n (%)				
0/0	19 (95%)	0 (0%)	25 (89%)	0 (0%)
0/R	1 (5%)	13 (68%)	2 (7%)	11 (73%)
0/UNK	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)
R/R	0 (0%)	2 (11%)	0 (0%)	2 (13%)
R/UNK	0 (0%)	2 (11%)	0 (0%)	1 (7%)
UNK/UNK	0 (0%)	1 (5%)	1 (4%)	1 (7%)
Predicted or actual age at onset of symptoms				
Mean	18.8	54.7	16.6	48.9
SD	4.56	13.42	5.17	15.95
Median	18.0	58.0	15.0	48.0
Minimum, Maximum	13, 30	29, 83	9, 28	24, 75

Ethnicity, n (%)				
Hispanic or Latino	1 (3%)	0 (0%)	2 (7%)	0 (0%)
Not Hispanic or Latino	19 (97%)	19 (100%)	26 (93%)	15 (100%)
Race Detail, n (%)				
White – White/Caucasian European	14 (70%)	17 (90%)	25 (89%)	14 (93%)
White – Arabic/North African heritage	4 (20%)	1 (5%)	3 (11%)	1 (7%)
Asian – Central/ South Asia heritage	2 (10%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
African American / African heritage	0 (0%)	1 (5%)	0 (0%)	0 (0%)

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Les caractéristiques de la population simulée traitée par arsa-cel (n=35) n'ont pas été présentées.

4.1.1.2. Estimation des probabilités de transition

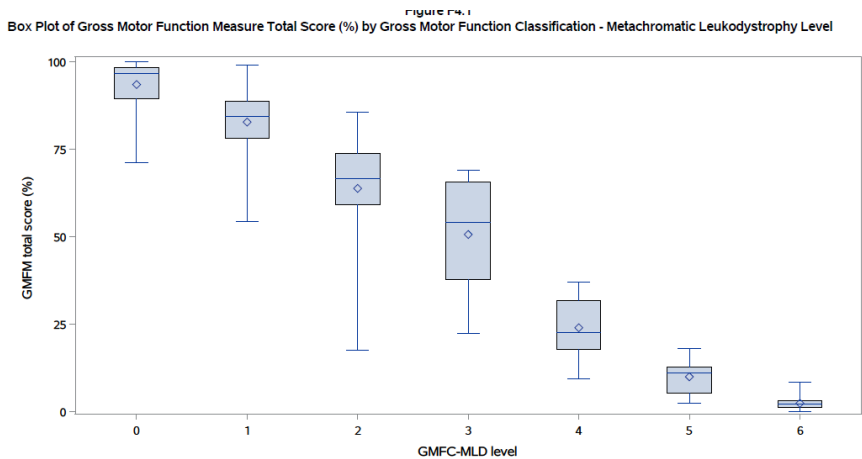
Figure 3 : Classification GMFC-MLD (Gross Motor Function Classification in metachromatic leukodystrophy)

Niveau	Description
0	Marcher sans aide avec une performance normale pour l'âge
1	Marcher sans aide mais avec une performance réduite, c'est-à-dire une instabilité en position debout ou à la marche
2	Marcher avec une aide. Marcher sans aide n'est pas possible (moins de 5 pas)
3	S'asseoir sans aide et locomotion en rampant ou roulant. Marcher avec ou sans aide n'est pas possible
4	S'asseoir sans aide mais impossibilité de locomotion Impossibilité de s'asseoir sans aide mais locomotion en rampant ou roulant
5	Impossibilité de locomotion et de s'asseoir sans aide mais le contrôle de la tête reste possible
6	Perte de toute locomotion et de tout contrôle de la tête et du tronc

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024. Analyse issue des données cliniques d'arsa-cel dans la LDM.

Corrélation statistique entre le critère principale et secondaire de l'étude pivot

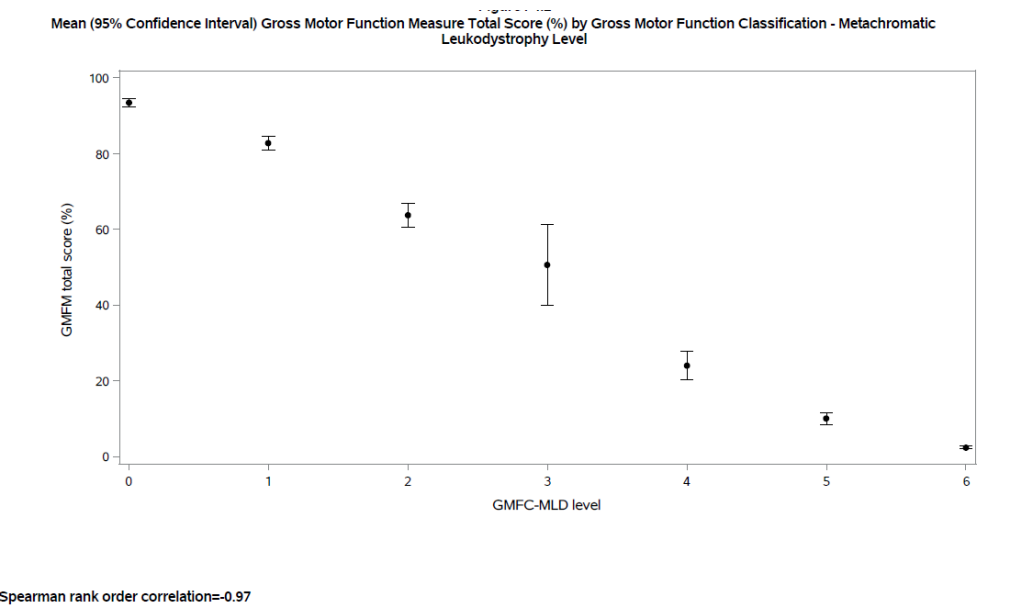
Figure 4. Box Plot du score GMFM (%) en fonction du score GMFC dans la LDM



Spearman rank order correlation=-0.97

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024. Analyse issue des données cliniques d'arsa-cel dans la LDM.

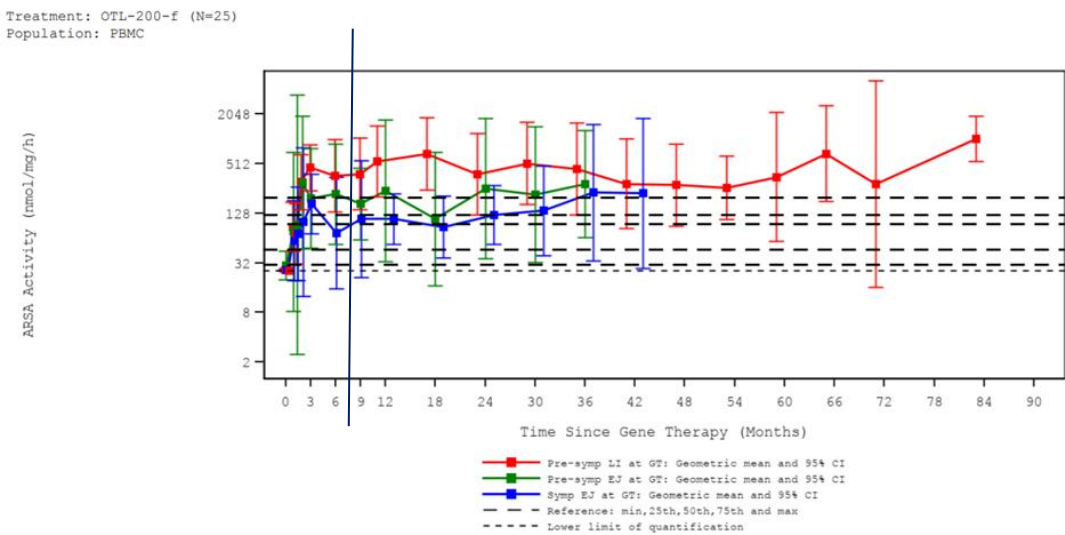
Figure 5. Moyenne (IC 95%) du score GMFM (%) en fonction du score GMFC dans la LDM



Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024. Gavazzi F. (2023) Gross Motor function in pediatric onset TUBB4A-related Leukodystrophy: GMFM-88 performance and validation of GMFC-MLD in TUBB4A. J Child Neurol. 2023 August ; 38(8-9): 498–504.

Données cliniques

Figure 6. Profil d'activité ARSA in Total PBMC (nmol/mg/h) par sous-population



Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 9. Cohorte d'histoire naturelle TIGET (Infantile tardif asymptomatique)

Transition	Temps moyen avant progression		SD	n
GMFC-MLD 0 → GMFC-MLD 1	3,3000		/	/
GMFC-MLD 1 → GMFC-MLD 2	3,622		2,3	10
GMFC-MLD 2 → GMFC-MLD 3	10,58	3,527	7,6	28

GMFC-MLD 3 → GMFC-MLD 4		3,527		
GMFC-MLD 4 → GMFC-MLD 5		3,527		
GMFC-MLD 5 → GMFC-MLD 6	5,58		7,1	23
GMFC-MLD 6 → Décès	57,212		46,4	23

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 10. Cohorte d'histoire naturelle TIGET-NHx (Juvénile précoce)

Transition	Temps moyen avant progression		SD	n
GMFC-MLD 0 → GMFC-MLD 1	9,4000		/	/
GMFC-MLD 1 → GMFC-MLD 2	16,423		13,9	12
GMFC-MLD 2 → GMFC-MLD 3	10,58	3,527	7,6	28
GMFC-MLD 3 → GMFC-MLD 4		3,527		
GMFC-MLD 4 → GMFC-MLD 5		3,527		
GMFC-MLD 5 → GMFC-MLD 6	24,371		27,2	8
GMFC-MLD 6 → Décès	57,212		46,4	23

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 11. Essais cliniques et programmes italiens d'accès précoce protocolisés (Infantile tardif pré-symptomatique traités par Libmeldy®)

Transition	Temps moyen avant progression (mois)		SD	n
GMFC-MLD 1 → GMFC-MLD 2	15,389		17,99	4
GMFC-MLD 2 → GMFC-MLD 3	75,110	25,037	13,147	n=3-7
GMFC-MLD 3 → GMFC-MLD 4		25,037		
GMFC-MLD 4 → GMFC-MLD 5		25,037		

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 12. Essais cliniques et programmes italien d'accès précoce protocolisés (Juvénile précoce pré-symptomatique traités par Libmeldy®)

Transition	Temps moyen avant progression		SD	n
GMFC-MLD 1 → GMFC-MLD 2	18,883		15,819	6
GMFC-MLD 2 → GMFC-MLD 3	75,110	25,037	13,147	n=3-7
GMFC-MLD 3 → GMFC-MLD 4		25,037		
GMFC-MLD 4 → GMFC-MLD 5		25,037		

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 13. Essais cliniques et programmes italien d'accès précoce protocolisés (Juvénile précoce pauci-symptomatique traités par Libmeldy®)

Transition	Temps moyen avant progression		SD	N
GMFC-MLD 1 → GMFC-MLD 2	18,883		15,819	6
GMFC-MLD 2 → GMFC-MLD 3	75,110	25,037	13,147	n=3-7
GMFC-MLD 3 → GMFC-MLD 4		25,037		
GMFC-MLD 4 → GMFC-MLD 5		25,037		

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Méthode d'estimation

Estimation des probabilités de transition représentatives de l'efficacité de OTL-200 via un multiplicateur d'effet

La seconde étape consiste à estimer un multiplicateur d'effet (MPE) à partir de ces durées estimées à partir des données cliniques.

- Considérant l'absence de données cliniques pour estimer la durée passée dans le GMFC-MLD 0 dans la cohorte NHx, il est fait l'hypothèse que la durée moyenne passée dans le GMFC-MLD 0 est identique dans le bras BSC et le bras Libmeldy. Le MPE est donc fixé à 1 par hypothèse.
- Les multiplicateurs d'effet estimés pour les durées dans les niveaux GMFC-MLD 1 à GMFC-MLD 4 sont estimés comme les ratios de durées moyennes de séjour entre les patients recevant Libmeldy et les patients du bras BSC.
Exemple : le temps moyen de séjour au score GMFC-MLD 1 est de 3,6 mois pour les patients infantiles tardifs dans le bras d'histoire naturelle et de 15,4 mois dans le bras Libmeldy. Le multiplicateur d'effet est donc égale à $15,4/3,6 = 4,2$
- Considérant l'absence de données cliniques pour estimer la durée passée dans les GMFC-MLD 5 et 6, un MPE de 1 est appliqué par hypothèse.

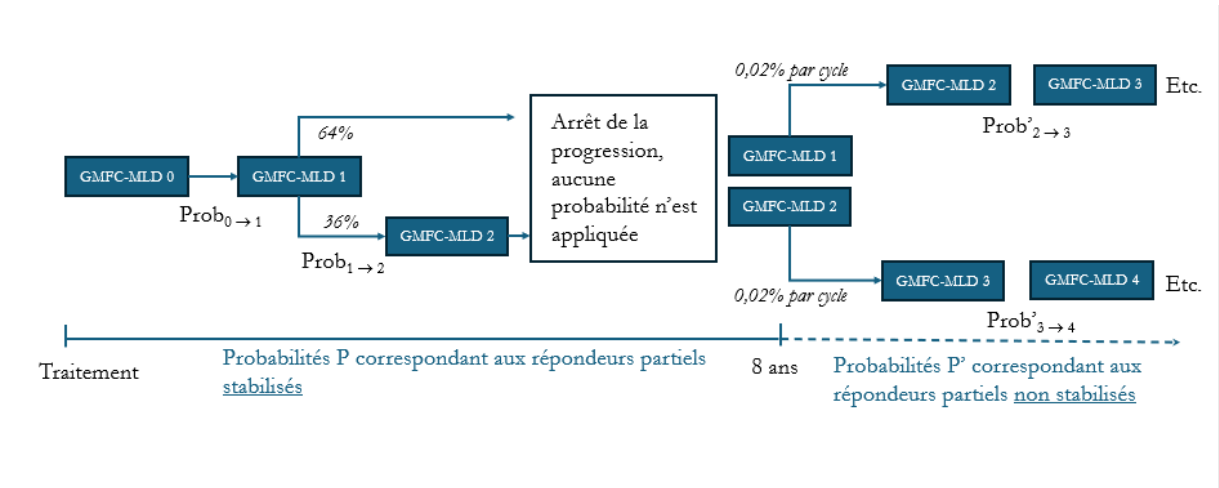
Tableau 14. Multiplicateur d'effet sous Libmeldy® et temps moyen avant transition estimés

	Multiplicateur d'effet		Temps moyen avant transition (en mois)	
Réponse complète	Non applicable		Non applicable	
Réponse partielle stabilisée	LI	EJ	LI	EJ
GMFC-MLD 0→1	1,0	1,0	3,3	9,4
GMFC-MLD 1→2	4,2	1,1	15,389	18,883
Réponse partielle non stabilisée	LI	EJ	LI	EJ
GMFC-MLD 0→1	1	1	3,3	9,4

GMFC-MLD 1→2	4,2	1,1	15,389	18,883
GMFC-MLD 2→3	7,1	7,1	25,0	25,0
GMFC-MLD 3→4	7,1	7,1	25,0	25,0
GMFC-MLD 4→5	7,1	7,1	25,0	25,0
GMFC-MLD 5→6	1	1	5,78	24,4
GMFC-MLD 6→Décès	1	1	57,212	57,212

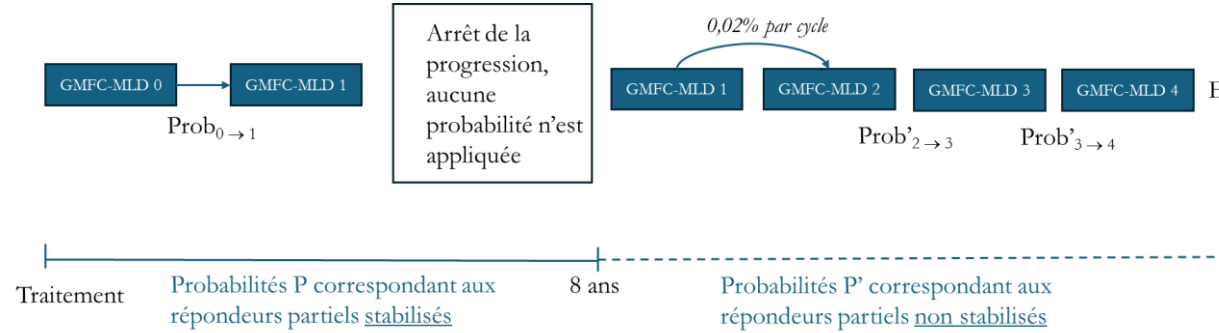
Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Figure 7. Transitions modélisées chez les patients répondeurs partiels stabilisés, infantiles tardifs



Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

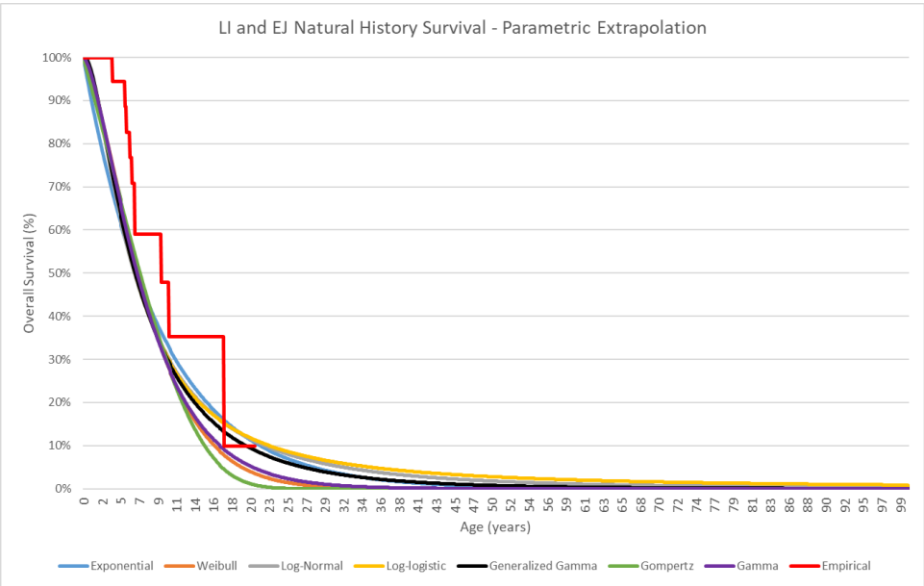
Figure 8. Transitions modélisées chez les patients répondeurs partiels stabilisés, juvéniles précoces pré-symptomatiques



Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Estimation des probabilités de décès

Figure 9. Fonctions paramétriques testées pour ajuster les données de survie au stade GMFC-MLD 6



Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 15. Critères statistiques d'ajustement aux données de survie chez les patients LI

Fonction paramé- trique	AIC	BIC	Age correspondant à 99% de mortalité
Exponentielle	148,31	149,26	42,8
Weibull	141,47	143,36	26,2
Gompertz	143,72	145,61	20,5
Log-normale	139,87	141,76	61,7
Log-logistique	140,81	142,69	90,5
Gamma généralisée	141,35	144,18	45,8
Gamma	140,57	142,46	29,4

Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, bayesian information criterion.

Note : les cellules grisées indiquent les modèles présentant le meilleur ajustement statistique

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 16. Critères statistiques d'ajustement aux données de survie chez les patients EJ

Fonction paramé- trique	AIC	BIC	Age correspondant à 99% de mortalité
Exponential	46,88	47,45	Not Reached
Weibull	44,91	46,04	26,2
Log-Normal	44,27	45,40	61,7

Log-Logistic	44,71	45,84	90,5
Generalised Gamma	42,74	44,44	45,8
Gompertz	45,73	46,86	20,5
Gamma	44,53	45,66	29,4
Abréviations : AIC, Akaike information criterion ; BIC, bayesian information criterion.			
Note : les cellules grisées indiquent les modèles présentant le meilleur ajustement statistique			

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Données introduites dans le modèle

Population infantile tardive

Tableau 17. Probabilités de transition du bras Libmeldy® – Population infantile tardive

	0	1	2	3	4	5	6	Dead
0	0,62959	0,37041	0	0	0	0	0	0
1	0	0,91571	0,08429	0	0	0	0	0
2	0	0	0,94423	0,05577	0	0	0	0
3	0	0	0	0,96432	0,03568	0	0	0
4	0	0	0	0	0,945479163	0,05452	0	0
5	0	0	0	0	0	0,890569911	0,10943	0
6	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Dead	0	0	0	0	0	0	0	1

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

NA, Non adapté. La transition de GMFC-MLD 6 au décès est dépendante du temps (cf. section « Estimation des probabilités de décès » page 55.

Ces probabilités de transitions sont appliquées pour les patients :

- En réponse non stabilisée ;
- En réponse partielle stabilisée avant leur stabilisation, et 8 ans après la stabilisation ;
- En réponse complète après 8 ans ;

Tableau 18. Probabilités de transition du bras BSC – Population infantile tardive

	0	1	2	3	4	5	6	Dead
0	0,64622	0,35378	0	0	0	0	0	0
1	0	0,70471	0,29529	0	0	0	0	0
2	0	0	0,66679	0,33321	0	0	0	0
3	0	0	0	0,76887	0,23113	0	0	0

4	0	0	0	0	0,669444566	0,33056	0	0
5	0	0	0	0	0	0,885321	0,11468	0
6	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Dead	0	0	0	0	0	0	0	1

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Population juvénile précoce pré-symptomatique

Tableau 19. Probabilités de transition du bras Libmeldy® – Population juvénile précoce pré-symptomatique

	0	1	2	3	4	5	6	Dead
0	0,94267	0,05733	0	0	0	0	0	0
1	0	0,94667	0,05333	0	0	0	0	0
2	0	0	0,93215	0,06785	0	0	0	0
3	0	0	0	0,95366	0,04634	0	0	0
4	0	0	0	0	0,95582	0,04417	0	0
5	0	0	0	0	0	0,96722	0,03277	0
6	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Dead	0	0	0	0	0	0	0	1

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 20. Probabilités de transition du bras BSC – Population juvénile précoce pré-symptomatique

	0	1	2	3	4	5	6	Dead
0	0,94786	0,05214	0	0	0	0	0	0
1	0	0,93538	0,06462	0	0	0	0	0
2	0	0	0,56855	0,43145	0	0	0	0
3	0	0	0	0,74012	0,25988	0	0	0
4	0	0	0	0	0,76369	0,23630	0	0
5	0	0	0	0	0	0,96369	0,03630	0
6	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Dead	0	0	0	0	0	0	0	1

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Population juvénile précoce paucisymptomatique

Tableau 21. Probabilités de transition du bras Libmeldy® – Population juvénile précoce paucisymptomatique

	0	1	2	3	4	5	6	Dead
--	---	---	---	---	---	---	---	------

0	0,96433	0,03567	0	0	0	0	0	0
1	0	0,95268	0,04732	0	0	0	0	0
2	0	0	0,92622	0,07378	0	0	0	0
3	0	0	0	0,96466	0,03534	0	0	0
4	0	0	0	0	0,96341	0,03659	0	0
5	0	0	0	0	0	0,96374	0,03626	0
6	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Dead	0	0	0	0	0	0	0	1

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 22. Probabilités de transition du bras BSC – Population juvénile précoce paucisymptomatique

	0	1	2	3	4	5	6	Dead
0	0,94786	0,05214	0	0	0	0	0	0
1	0	0,93538	0,06462	0	0	0	0	0
2	0	0	0,56855	0,43145	0	0	0	0
3	0	0	0	0,74012	0,25988	0	0	0
4	0	0	0	0	0,76369	0,23630	0	0
5	0	0	0	0	0	0,96369	0,03630	0
6	0	0	0	0	0	0	NA	NA
Dead	0	0	0	0	0	0	0	1

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

4.1.2. Mesure et valorisation des états de santé en utilité (analyse complémentaire exploratoire)

4.1.2.1. Sources de données

Les scores d'utilité sont estimés selon une approche par vignette

4.1.2.2. Méthode d'estimation

Les valeurs d'utilité ont été recueillies par Orchard dans le cadre d'une étude ad-hoc menée au Royaume-Uni en suivant deux phases.

Phase 1. Des vignettes ont été spécifiquement développées pour décrire les états de santé à l'aide d'une analyse documentaire et d'entretiens qualitatifs avec des cliniciens. Au total, 24 états de santé ont été définis, décrivant l'expérience des patients atteints de LDM infantile et juvénile.

Les états de santé ont été définis par les scores GMFC, qui décrivent la perte progressive des

capacités motrices, et le quotient de développement (DQp) qui est un indicateur de la déficience cognitive.

Phase 2. La qualité de vie associée à chaque état a été estimée par la méthode du Time-Trade Off (TTO) auprès de deux échantillons représentatifs de la population générale UK sur l'âge et le sexe, évaluant les scores attachés à la forme infantile tardive (n=100) et la forme juvénile précoce (n=115).

Les utilités évaluées comme pires que la mort ont été recalibrées par rapport aux valeurs françaises de l'EQ-5D-3L, comprises entre 1,0 (pleine santé) à -0,529 (le pire état de santé défini par le système descriptif EQ-5D, 0 correspondant à la mort). Les valeurs supérieures à 0 sont restées inchangées et les valeurs comprises entre 0 et -1 ont été ramenées de 0 à -0,529.

Les scores d'utilité retenus pour la population infantile tardive sont directement estimés par la moyenne.

Les scores d'utilité retenus pour la population juvénile précoce sont estimés via une régression linéaire afin de prendre en compte la relation entre atteinte physique et déclin cognitif. Les coefficients issus du modèle de régression ont été utilisés pour estimer les scores d'utilité par état GMFC et QD.

Equation issue de la régression

Utility input = 1.033 + -0.127βGMFC-MLD 1 + -0.196βGMFC-MLD 2 + -0.659βGMFC-MLD 3 + -1.035βGMFC-MLD 4 + -1.168βGMFC-MLD 5 + -1.249βGMFC-MLD 6 + -0.284βCognitive Impairment + -0.566βSevere Cognitive Impairment.

Tableau 23. Scores d'utilité en fonction de l'état du modèle

Etat du modèle	Infantile tardive	Juvénile précoce Cognition normale	Juvénile précoce Cognition dégradée	Juvénile précoce Cognition sévèrement dégradée
GMFC-MLD 0	Population générale	Population générale	0.75	0.46
GMFC-MLD 1	0.71	0.91	0.63	0.34
GMFC-MLD 2	0.44	0.84	0.56	0.27
GMFC-MLD 3	-0.04	0.38	0.10	-0.11
GMFC-MLD 4	-0.12	0.00	-0.15	-0.30
GMFC-MLD 5	-0.19	-0.07	-0.23	-0.38
GMFC-MLD 6	-0.25	-0.12	-0.27	-0.42

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

4.1.2.3. Autres données retenues dans le modèle dans les états

- Désutilité liée à la phase de conditionnement par busulfan

Une désutilité est intégrée en analyse principale afin de tenir compte de l'impact du conditionnement avant de recevoir Libmeldy®.

La désutilité appliquée a été extraite du rapport d'évaluation du NICE relatif au Strimvelis® (-0.57). Cette désutilité est appliquée sur 3 mois par hypothèse.

- Désutilité des aidants

Retenant une perspective Système de santé, l'analyse principale ne prend pas en compte la perte de qualité de vie des aidants proches. Une analyse de sensibilité sera réalisée en appliquant une désutilité jusqu'à ce que le patient ait atteint l'âge de 30 ans.

4.1.3. Mesure et valorisation des coûts

4.1.3.1. Mesure, valorisation et calcul des coûts

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

Tableau 24. Valorisation des actes biologiques

Acte de biologie	Désignation	Code NABM ou RIHN	Cotation	Tarif (en €)
VIH1/2	INFECTION A VIH 1 ET 2 : SD DE DEPISTAGE	0388	42B	11,34 €
HTLV 1/2	INFECTION A HTLV (I ET II) : SD DE DEPISTAGE PAR EIA	1754	65B	17,55 €
VHB	HEPATITE B (VHB) : DEPISTAGE ET/OU DIAGNOSTIC	4500	140B	37,80 €
VHC	HEPATITE C (VHC) : SD DE DEPISTAGE : AC ANTI-VHC	3784	43B	11,61 €
Mycoplasmes	MYCOPLASMES : CULTURES SUR MILIEUX SPECIAUX, NUMERATION, CARACTERISATION	5253	20B	5,40
FSES Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin		9105	5B	1,35 €
FPP Forfait de prise en charge pré-analytique du patient		9005	17B	4,59 €
Prélèvement par ponction veineuse directe (Guide infirmiers libéraux : AMI 1,5)		-	AMI 1,5	4,725 €
Total				94,37 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 25. Coût de l'hospitalisation complète pour aphérèse

GHM	Nombre de séjour – Public 2022	Nombre de séjour – Privé 2022	Coût complet 'hors structure' Public 2019	Coût complet 'hors structure' Privé 2019	Coût moyen agréé actualisé	Coût moyen + transport établissement spécifique
23M061	12 748	/	2 196,52 €	/	2 953,65 €	3 665,65 €
23M062	7 623	/	2 956,06 €	/		
23M063	6 854	/	4 390,20 €	/		

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 26. Coût d'administration correspondant au GHM 27Z03Z

GHM 27Z03Z « Autogreffes de cellules souches hématopoïétiques ».		
PUBLIC	Nombre de séjours	2 654
	Coût complet GHM hors structure	21 950,69 €
	Coût complet sans les spécialités pharmaceutiques en sus	21 415,27 €
PRIVE	Nombre de séjours	0
	Coût complet GHM hors structure	/
	Coût complet sans les spécialités pharmaceutiques en sus	/
Coût total GHM actualisé (€2023) pondéré		21 358,79 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 27. Coût de transport jusqu'au centre administrateur

Tarif kilométrique des véhicules sanitaire léger(48)	Distance moyenne entre le logement et le centre administrateur	Coût moyen d'un trajet	Coût aller-retour
0,89 €	400	356 €	712 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 28. Coût d'administration correspondant au GHM 01M087

GHM 01M08T « Maladies dégénératives du système nerveux, âge inférieur à 80 ans, très courte durée ».		
PUBLIC	Nombre de séjours	7 643
	Coût complet GHM hors structure (€2019)	908,03 €
PRIVE	Nombre de séjours	0
	Coût complet GHM hors structure (€2019)	/
Coût total GHM actualisé (€2023) pondéré		905,64 €
Coût total + transport		1 045,76 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 29. Valorisation du coût d'une consultation chez l'hématologue

	Actes totaux (2021)	Honoraires sans dépassement (2021)	Dépassement	Honoraires + dépassement (2021)	Coût €2021	Coût actualisé €2023
Hématologue	178 667	7 574 778,58 €	1 114 373,91 €	8 689 152,49 €	48,63 €	48,59 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 30. Valorisation des actes biologiques pour le suivi post-traitement par Libmeldy®

Acte de biologie	Désignation	Code NABM ou RIHN	Cotation	Tarif (en €)
NFS	HEMOGRAMME Y COMPRIS PLAQUETTES (NFS , NFP)	1104	20B	5,40 €
FSSES Forfait sécurité pour le traitement d'un échantillon sanguin		9105	5B	1,35 €
FPP Forfait de prise en charge pré-analytique du patient		9005	17B	4,59 €
Prélèvement par ponction veineuse directe (Guide infirmiers libéraux : AMI 1,5)		-	AMI 1,5	4,725 €
Total				16,07 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 31. Coûts associés à l'administration de Libmeldy® considérés dans le modèle

Ressources	Coût unitaire	Fréquence	Coût considéré dans le modèle	
Coût d'acquisition				
Libmeldy®	2 935 375 €	1	2 935 375 €	
Coût d'administration				
Tests sérologiques	94,57 €	1	94,37 €	3 048,02 €
1re hospitalisation : mobilisation + aphérèse	2 953,65 €	1	2 953,65 €	
2e hospitalisation : conditionnement + administration de Libmeldy®	21 358,79 €	1	21 358,79 €	
Coût de transport				
Transport à Paris (Hôpital Robert Debré)	712 €	2	1 424 €	
Coût de suivi post-traitement par Libmeldy® ; considéré sur deux ans				
Suivi hématologue	Hospitalisation de jour : 1 045,76 €	2	3 386,20 €	13 843,75 €
	Consultation : 48,59 €	24 (tous les mois)		
	Bilan hématologique et immunologique : 16,07 €	8 (tous les 3 mois)		
Suivi neurologique	Hospitalisation de jour : 1 045,76 €	10	10 457,55 €	

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 32. Nombre d'hospitalisations moyen annuel par niveau GMFC-MLD

	GMFC-MLD 1	GMFC-MLD 2	GMFC-MLD 3	GMFC-MLD 4	GMFC-MLD 5	GMFC-MLD 6
Nombre d'hospitalisation moyen annuel	1,6	1,6	4,0	4,0	4,0	4,0
Proportion de patients	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 33. Hospitalisation pour soins palliatifs par niveau GMFC-MLD

	GMFC-MLD 1	GMFC-MLD 2	GMFC-MLD 3	GMFC-MLD 4	GMFC-MLD 5	GMFC-MLD 6
Nombre d'hospitalisation moyen annuel	0	0	2	4	4	12
Proportion de patients	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 34. Nombre annuel de passages aux urgences

	GMFC-MLD 1	GMFC-MLD 2	GMFC-MLD 3	GMFC-MLD 4	GMFC-MLD 5	GMFC-MLD 6
Passage aux urgences	1	1,7	1,7	2,0	2,0	2,0
Proportion de patients	25%	50%	67%	73%	100%	100%

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 35. Coût de l'hospitalisation de jour pour bilan

GHM	Nombre de séjour – Public 2022	Nombre de séjour – Privé 2022	Coût complet 'hors structure' Public 2019	Coût complet 'hors structure' Privé 2019	Coût moyen agrégé actualisé	Coût moyen + transport
01M08T	7 643	/	908,03 €	/	908,03 €	1 045,76 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 36. Coût de l'hospitalisation pour pneumopathie pour âge < 18 ans

GHM	Nombre de séjour – Public 2022	Nombre de séjour – Privé 2022	Coût complet 'hors structure' Public 2019	Coût complet 'hors structure' Privé 2019	Coût moyen agrégé actualisé	Coût moyen + transport
04M041	7 854	/	1 574,93 €	/	1 709,97 €	1 850,09 €
04M24E	16 147	1 018	1 154,70 €	691,29 €		
04M042	2 950	18	3 206,79 €	1 841,27 €		
04M043	1 931	/	5 221,61 €	/		

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 37. Coût de l'hospitalisation pour pneumopathie pour âge > 17 ans

GHM	Nombre de séjour – Pu- blic 2022	Nombre de séjour – Privé 2022	Coût com- plet ‘hors structure’ Public 2019	Coût com- plet ‘hors structure’ Privé 2019	Coût moyen agrége ac- tualisé	Coût moyen + transport
04M053	39 744	5 067	5 242,95 €	5 265,42 €	4 141,47 €	4 281,59 €
04M052	31 067	4 285	3 414,13 €	3 303,73 €		
04M051	13 527	2 268	2 043,12 €	1 993,76 €		
04M054	8 671	953	10 991,53 €	7 977,51 €		
04M24E	16 147	1 018	1 154,70 €	691,29 €		

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 38. Valorisation des coûts liés aux soins palliatifs

GHM	Nombre de séjour – Pu- blic 2022	Nombre de séjour – Privé 2022	Coût com- plet ‘hors structure’ Public 2019	Coût com- plet ‘hors structure’ Privé 2019	Coût moyen agrége ac- tualisé	Coût moyen + transport
23Z02Z	66 752	20 908	6 379,45 €	5 437,40 €	5 638,69 €	5 778,81 €
23Z02T	6 898	1 673	559,99 €	395,94 €		

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 39. Coût du forfait accueil et traitement des urgences

	Coût des urgences
Forfait patient urgence	8,49 €
Forfait âge urgence pour la tranche d'âge n°1	27,53 €
Supplément état clinique CCMU 2 – SU2	14,37 €
Total	50,39 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 40. Suivi médical des patients atteints de LDM

Ressources		GMFC-MLD 1	GMFC-MLD 2	GMFC-MLD 3	GMFC-MLD 4	GMFC-MLD 5	GMFC-MLD 6
Pédiatre	Fréquence	3,6	3,6	4	4	6	6
	Proportion	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Neurologue	Fréquence	2	2	4	4	4	4
	Proportion	100%	90%	100%	100%	100%	100%
	Fréquence	5	5	5	12	12	12

Psycho- logue	Proportion	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Kinésithé- rapeute	Fréquence	40	40	80	80	80	80
	Proportion	100%	90%	100%	100%	100%	100%
Psychiatre	Fréquence	2	2	2	2	2	2
	Proportion	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Orthopho- niste	Fréquence	0	0	20	40	40	40
	Proportion	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Visite chi- rurgicale (PEG ou cholécys- tectomie)	Fréquence	0	0	1,7	1,7	1	1
	Proportion	100%	100%	50%	50%	100%	38%
Pneumo- logue	Fréquence	0	0	0	2	2	3
	Proportion	100%	100%	100%	75%	75%	75%
Chirurgien orthopé- dique	Fréquence	0	0	2	2	2	1,5
	Proportion	100%	100%	50%	50%	75%	38%
Infirmière	Fréquence	0	0	26	52	260	365
	Proportion	100%	100%	100%	100%	100%	100%
MPR*	Fréquence	1	2	2	3	3	3
	Proportion	50%	100%	100%	100%	100%	100%
Diététicien	Fréquence	0	0	2	2	4	4
	Proportion	100%	100%	50%	100%	100%	100%
*Médecine Physique et Réadaptation							

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 41. Nombre de bilan biologique annuel

	GMFC-MLD 1	GMFC-MLD 2	GMFC-MLD 3	GMFC-MLD 4	GMFC-MLD 5	GMFC-MLD 6
Bilan biolo- gique	1	1	1	1	1	1
Proportion de patients	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 42. Acte technique annuel

Ressources	GMFC-MLD 1	GMFC-MLD 2	GMFC-MLD 3	GMFC-MLD 4	GMFC-MLD 5	GMFC-MLD 6
Fréquence	1	1	1	1	1	1

Echogra- phie abdo- minal	Proportion	100%	90%	90%	90%	90%	90%
Electromyo- graphie EMG	Fréquence	0,5	0,5	0,5	0,5	0	0
	Proportion	100%	90%	90%	90%	100%	100%
IRM cérébral	Fréquence	0,5	0,5	0,5	0	0	0
	Proportion	100%	100%	100%	100%	100%	100%
EEG*	Fréquence	1	1,6	1,6	1,6	1,6	1,6
	Proportion	25%	90%	90%	90%	90%	90%
PEV*	Fréquence	0,5	0,5	0,5	0	0	0
	Proportion	100%	100%	100%	100%	100%	100%
PEA*	Fréquence	0,5	0,5	0,5	0	0	0
	Proportion	100%	100%	100%	100%	100%	100%

***EEG : Electroencéphalogramme ; PEV : potentiels évoqués visuels ; PEA : potentiels évoqués auditifs**

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 43. Acte technique annuel

Ressources		GMFC-MLD 1	GMFC-MLD 2	GMFC-MLD 3	GMFC-MLD 4	GMFC-MLD 5	GMFC-MLD 6
Orthèse	Fréquence	1	1	1	1	1	1
	Proportion	40%	100%	100%	100%	100%	100%
Poussette/ Chaise	Fréquence	1	1	1	1	1	1
	Proportion	85%	100%	100%	100%	100%	100%
Déambula- teur	Fréquence	0	1	1	1	1	1
	Proportion	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Chaise haute nor- male	Fréquence	1	1	1	1	1	1
	Proportion	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Lit avec ma- telas anti- escarre	Fréquence	0	0	1	1	1	1
	Proportion	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Aide au bain	Fréquence	0	1	1	1	1	1
	Proportion	100%	90%	100%	100%	100%	100%
Pompe de nutrition en- térale	Fréquence	0	0	1	1	1	1
	Proportion	100%	100%	20%	75%	100%	100%
Aspirateur/ Toux	Fréquence	0	0	1	1	1	1
	Proportion	100%	100%	20%	50%	100%	100%

Verticalisa- teur	Fréquence	0	0	0	0	1	1
	Proportion	100%	100%	100%	100%	100%	100%
Siège coque	Fréquence	0	0	0	1	1	1
	Proportion	100%	100%	100%	50%	100%	100%

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 44. Nombre d'injection de toxine botulique

	GMFC-MLD 1	GMFC-MLD 2	GMFC-MLD 3	GMFC-MLD 4	GMFC-MLD 5	GMFC-MLD 6
Injection de toxine botu- lique	0	0	0	1	0	0
Proportion de patients	100%	100%	100%	20%	100%	100%

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 45. Traitements médicamenteux

Ressources		GMFC-MLD 1	GMFC-MLD 2	GMFC-MLD 3	GMFC-MLD 4	GMFC-MLD 5	GMFC-MLD 6
Amoxicilline	Nombre de jour/an	0	0	0	0	7	7
	Proportion	100%	100%	100%	100%	90%	90%
Esomeprazole	Nombre de jour/an	365	365	365	365	365	365
	Proportion	10%	20%	57%	57%	62%	62%
Paracétamol	Nombre de jour/an	365	365	365	365	365	365
	Proportion	25%	50%	50%	50%	75%	75%
Oramorph	Nombre de jour/an	0	0	0	365	365	365
	Proportion	100%	100%	100%	8%	50%	100%
Baclofène	Nombre de jour/an	365	365	365	365	365	365
	Proportion	25%	42%	42%	75%	100%	100%
Clonazepam	Nombre de jour/an	365	365	365	365	365	365
	Proportion	58%	58%	100%	100%	100%	100%
Carbamazépine*	Nombre de jour/an	365	365	365	365	365	365
	Proportion	10/7 = 1,43%	20/7 = 2,86%	40/7 = 5,71%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%
Valproate de sodium*	Nombre de jour/an	365	365	365	365	365	365
	Proportion	10/7 = 1,43%	20/7 = 2,86%	40/7 = 5,71%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%
Phenobarbital*	Nombre de jour/an	365	365	365	365	365	365
	Proportion	10/7 = 1,43%	20/7 = 2,86%	40/7 = 5,71%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%
Levetiracetam*	Nombre de jour/an	365	365	365	365	365	365
	Proportion	10/7 = 1,43%	20/7 = 2,86%	40/7 = 5,71%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%

Phénitoïne*	Nombre de jour/an	365	365	365	365	365	365
	Proportion	10/7 = 1,43%	20/7 = 2,86%	40/7 = 5,71%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%
Gabapentine*	Nombre de jour/an	365	365	365	365	365	365
	Proportion	10/7 = 1,43%	20/7 = 2,86%	40/7 = 5,71%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%
Lacosamide*	Nombre de jour/an	365	365	365	365	365	365
	Proportion	10/7 = 1,43%	20/7 = 2,86%	40/7 = 5,71%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%	50/7 = 7,14%
Scopolamine	Nombre de jour/an	0	0	0	365	365	365
	Proportion	100%	100%	100%	50%	100%	100%
Artane	Nombre de jour/an	0	0	365	365	365	365
	Proportion	100%	100%	20%	50%	75%	75%
Xenazine	Nombre de jour/an	0	0	365	365	365	365
	Proportion	100%	100%	20%	20%	20%	20%

***Ces traitements sont des antiépileptiques. Les experts ont présenté une proportion de patient traités par antiépileptique sans distinction de molécule. Ainsi pour faciliter la valorisation, la proportion de patient est divisée par 7 pour répartir sur les 7 traitements présentés.**

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 46. Répartition des patients GMFC-MLD 6

	Répartition	Source
Patients GMFC-MLD 6 vivant à la maison	90%	Avis d'experts
Patients GMFC-MLD 6 en hospitalisation en continu	10%	

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 47. Coût de l'hospitalisation au stade GMFC-MLD 6

GHM	Nombre de séjour – Pu- blic 2022	Nombre de séjour – Privé 2022	Coût com- plet ‘hors structure’ Public 2019	Coût com- plet ‘hors structure’ Privé 2019	Coût moyen agrégé ac- tualisé	Coût moyen + transport
01M084	1 269	69	14 695,19 €	8 841,99 €	14 355,39 €	14 495,51 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 48. Coût journalier du GHM 01M084

GHM 01M084	Coût (€2021)	Source
Coût moyen agrégé actualisé €2023	14 495,51 €	ScanSanté
Durée moyenne de séjour (en nuit- tée)	25,49	ScanSanté
Coût journalier considéré dans le modèle	568,60 €	Calcul

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 49. Ressources consommées, coûts considérés dans le CEM

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Coûts associés à Libmeldy®			
Coût d'acquisition	1 dose unique	2 935 375 €	Tableau des indemnités maximales (31/07/2023)
Coût de la première hospitalisation (mobili- sation + aphérèse + tests sérologique)	1	3 048,02 €	BdM_IT ScanSanté, ENC 2019
Coût de la seconde hospitalisation (condi- tionnement + administration)	1	21 358,79 €	ScanSanté, ENC 2019
Coût de transport spécifique	2 transports	712 €	Hypothèses

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Coût de suivi	2 hospitalisations de jour hématologique 24 consultations hématologique 8 bilan hématologique et immunologique 10 hospitalisations de jour neurologique	1 045,76 € 48,59 € 16,07 € 1 045,76 €	ScanSanté, ENC 2019 Ameli.fr BdM_IT
Coûts associés à la prise en charge de la pathologie			
Hospitalisation de jour	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	1 045,76 €	Expert ScanSanté, ENC 2019
Hospitalisation pour pneumopathie	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	< 18 ans : 1 850,09 € >18 ans : 4 281,59 €	Expert ScanSanté, ENC 2019
Soins palliatifs	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	5 778,81 €	Expert ScanSanté, ENC 2019
Urgences	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	50,39 €	Expert Réforme de financement des urgences
Pédiatre	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	45,89 €	Expert APE médecin 2021
Neurologue	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	73,49 €	Expert APE médecin 2021
Psychologue	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	30 €	Expert Ameli.fr
Kinésithérapeute	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	Rééducation motrice : 21,50 € Rééducation respiratoire : 18,28 €	Expert NGAP
Psychiatre	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	51,96 €	Expert APE médecin 2021

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Orthophoniste	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	29,50 €	Expert NGAP
Visite chirurgicale (PEG ou cholécystectomie)	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	2 233,12 €	Expert ScanSanté, ENC 2019
Pneumologue	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	66,19 €	Expert APE médecin 2021
Chirurgie orthopédique	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	138,45 €	Expert APE médecin 2021
Infirmière	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	17,8 €	Expert NGAP
MPR	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	43,57 €	Expert APE médecin 2021
Diététicien	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	40 €	Mutuelle Santé
Examens biologiques	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	18,50 €	Expert BdM_IT
Actes techniques	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	Echographie abdominal : 56,70 € Electromyographie : 69,12 € IRM cérébral : 69,00 € EEG < 6 ans : 152,93 € EEG + de 6 ans : 130,46 € PEV : 53,76 € PEA : 96,00 €	Expert CCAM
Dispositif médicaux	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	Orthèses : 27,44 €	Expert

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
		Poussette/Fauteuil < 16 ans : 768,21 € Poussette > 16 ans : 380,22 € Déambulateur : 53,81 € Chaise haute normale : 838,47 € Lit adaptable enfant : 25,00€/semaine Lit médical adulte : 12,60 €/semaine Matelas anti-escarre : 296,62 € Aide au bain : 127,31 € Pompe de nutrition entérale : 82,23 €/semaine Aspirateur/toux : 15,27 €/semaine Verticalisateur : 363,74 € Siège coque : 532,54 €	LPP
Injection de toxine botulique	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	881,52 €	Expert ScanSanté, ENC 2019
Traitements	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	Amoxicilline : 2,69 €, 3,06 € Esomeprazole : 17,78 €, 5,57 € Paracétamol : 2,96 €, 2,69 € Oramorph : 8,63 € Baclofène : 3,81 € Clonazepam : 3,06 €, 2,98 € Carbamazepine : 5,00 € Valproate de sodium : 5,23 € Phenobarbital : 4,06 €, 3,25 € Levetiracetam : 39,89 €, 24,09 €	Expert BdM_IT

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
		Phénitoïne : 8,57 € Gabapentine : 29,68 € Lacosamide : 26,61 €, 15,12 € Scopolamine : 8,79 € Artane : 3,32 € Xenazine : 112,14 €	
Hospitalisation au stade GMFC-MLD 6	10% des patients au stade GMFC-MLD 6	Coût journalier : 568,60 €	Expert ScanSanté, Tarif 2023
Autres coûts			
Coût de transport	Associé aux différentes ressources nécessitant une hospitalisation	140,12 € (Aller-retour)	Commission des Affaires Sociales 2022

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 50. Coûts mensuels par niveau GMFC-MLD et par âge

	Niveau GMFC-MLD								Age
	0	1	2	3	4	5	6 - à domicile	6 - à l'hôpital	
Hospitalisation	87,15€	139,43 €	139,43 €	348,59 €	616,70 €	616,70 €	616,70 €	17 294,92 €	0-5
	87,15€	139,43 €	139,43 €	348,59 €	616,70 €	616,70 €	616,70 €	17 294,92 €	6-18
	87,15€	139,43 €	139,43 €	348,59 €	1 427,20 €	1 427,20 €	1 427,20 €	17 294,92 €	19+
Médicaments	0 €	13,04 €	25,78 €	37,20 €	78,98 €	121,56 €	130,74 €	0 €	0-5
	0 €	9,37 €	17,45 €	22,07 €	62,15 €	119,92 €	146,82 €	0 €	6-18
	0 €	14,22 €	26,53 €	44,48 €	93,19 €	198,22 €	276,81 €	0 €	19+
Consultations/	0 €	120,66 €	117,71 €	433,77 €	494,20 €	542,20 €	419,21 €	0 €	Tous

Professionnel de santé									
Tests biologiques et actes	0 €	21,45 €	35,85 €	35,85 €	26,74 €	24,15 €	24,15 €	0 €	0-5
	0 €	20,98 €	33,16 €	33,16 €	24,04 €	21,45 €	21,45 €	0 €	6-18
	0 €	20,98 €	33,16 €	33,16 €	24,04 €	21,45 €	21,45 €	0 €	19+
Urgences	0 €	1,05 €	3,57 €	4,76 €	6,16 €	8,40 €	8,40 €	0 €	Tous
Toxine botulique	0 €	0€	0€	0€	14,69 €	0€	0€	0 €	Tous
Dispositif médicaux	0 €	42,34 €	57,96€	260,09 €	483,32 €	622,99 €	622,99 €	0 €	0-5
	0 €	11,27 €	23,37 €	165,59 €	383,27 €	509,81 €	509,81 €	0 €	6-18
	0 €	9,72 €	21,48 €	163,88 €	381,73 €	508,67 €	508,67 €	0 €	19+
Infirmière	0 €	0 €	0 €	38,57 €	77,13 €	385,67 €	541,42 €	0 €	Tous
Soins palliatifs	0 €	0 €	0 €	963,14 €	1 926,27 €	1 926,27 €	5 778,81 €	0 €	Tous
TOTAL	87,15€	337,97€	380,30€	2 121,97€	3 724,19€	4 247,94€	8 142,42€	17 294,92€	0-5
	87,15€	302,76€	334,69€	2 009,65€	3 604,61€	4 130,42€	8 042,62€	17 294,92€	6-18
	87,15€	306,06€	341,88€	2 030,38€	4 444,61€	5 028,08€	8 981,97€	17 294,92€	19+

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

4.1.4. Validité croisée

Tableau 51. Choix méthodologiques des modèles déposés par ORCHARD auprès d'une agence HTA Européenne et du modèle développé par l'ICER

	NICE (UK)	AIFA (Italie)	FINOSE	ICER (Etats-Unis)
Analyse	ACU	ACU	ACU	ACU
Perspective	NHS anglais	NHS & PPS Italien	Financier des soins du pays	Système de santé et sociétale modifiée
Horizon temporel	Vie entière (100 ans)	Vie entière (100 ans)	Vie entière (100 ans)	Vie entière

Actualisation	3,5%	3%	4% jusqu'à l'année 39 ans, puis 3% jusqu'à 74 ans puis 2%	3%
Population d'analyse	Population de l'AMM	Population de l'AMM	Population de l'AMM	Population de l'AMM
Sous-population	Formes pré-symptomatiques (infantile tardive & juvénile précoce) Forme juvénile précoce symptomatique (GMFC≤1)	Formes pré-symptomatiques (infantile tardive & juvénile précoce) Forme juvénile précoce symptomatique (GMFC≤1)	Formes pré-symptomatiques (infantile tardive & juvénile précoce) Forme juvénile précoce symptomatique (GMFC≤1)	Formes pré-symptomatiques (infantile tardive & juvénile précoce) Forme juvénile précoce symptomatique (GMFC≤1)
Comparateur	BSC	BSC	BSC	BSC
Population simulée	Population de l'indication Patients avec un suivi minimum de 12 mois – Study 201222 – Programmes CUP 207394, CUP 206258, HE 205029 – TIGET-NHx	Population de l'indication Patients avec un suivi minimum de 12 mois – Study 201222 – Programmes CUP 207394, CUP 206258, HE 205029 – TIGET-NHx	Population de l'indication Patients avec un suivi minimum de 12 mois – Study 201222 – Programmes CUP 207394, CUP 206258, HE 205029 – TIGET-NHx	Population de l'indication Patients avec un suivi minimum de 24 mois – Study 201222 – Programmes CUP 207394, CUP 206258, HE 205029 – TIGET-NHx
Structure du modèle	Modèle de Markov à 8 états Événement intercurrent : état cognitif (sous-pop EJ) Absence d'EI	Modèle de Markov à 8 états Événement intercurrent : état cognitif (sous-pop EJ) Absence d'EI	Modèle de Markov à 8 états Événement intercurrent : état cognitif (sous-pop EJ) Absence d'EI	Modèle de Markov à 8 états Événement intercurrent : état cognitif (sous-pop EJ) Absence d'EI
Évaluation de l'efficacité (données)	Données Libmeldy Cut-off : 30 mars 2018 Suivi minimal : 0,6 ans Suivi maximal : 7,5 ans	Données Libmeldy Cut-off : 30 mars 2018 Suivi minimal : 0,6 ans Suivi maximal : 7,5 ans	Données Libmeldy Cut-off : 30 mars 2018 Suivi minimal : 0,6 ans Suivi maximal : 7,5 ans	Données Libmeldy Cut-off : 04 mars 2022 Suivi minimal : 0,6 ans Suivi maximal : 11 ans
Réponse complète	Non publié	Non publié	Non publié	PS-LI : 33% PS-EJ : 100% ES-EJ : 0%

Effet relatif sur la progression (LDM non stabilisée)	Application d'un multiplicateur d'effet sur les temps moyens avant progression de TIGET-NHx + Hypothèse	Application d'un multiplicateur d'effet sur les temps moyens avant progression de TIGET-NHx + Hypothèse	Application d'un multiplicateur d'effet sur les temps moyens avant progression de TIGET-NHx + Hypothèse	Application d'un multiplicateur d'effet sur les temps moyens avant progression de TIGET-NHx + Hypothèse
Durabilité de l'effet	Vie entière, réduit à 20 ans par le NICE	Vie entière	Vie entière, réduit à 15 ans en AS par FINOSE	12 ans, puis transition vers une progression partielle instable (0.02% des patients par mois)
Effet relatif direct sur la mortalité	Hypothèse d'indépendance au traitement= équivalence des taux de mortalité conditionnel à un état fonctionnel	Hypothèse d'indépendance au traitement= équivalence des taux de mortalité conditionnel à un état fonctionnel Âge moyen au décès : 10,5 ans (PS-LI) et 16,6 ans (PS-EJ)	Hypothèse d'indépendance au traitement= équivalence des taux de mortalité conditionnel à un état fonctionnel	Hypothèse d'indépendance au traitement= équivalence des taux de mortalité conditionnel à un état fonctionnel Taux de mortalité de 1,4% au premier cycle
Scores d'utilité	Etude ad-hoc (valorisation TTO en population générale UK, description par vignettes)	Etude ad-hoc (valorisation TTO en population générale italienne, description par vignettes)	Etude ad-hoc (valorisation TTO en population générale UK, description par vignettes) Recalibration sur valeur min EQ-5D suédoise, Désutilité du conditionnement Désutilité des aidants estimée par EQ5D.	Etude ad-hoc (valorisation TTO en population générale UK, description par vignettes) Recalibration sur valeur min EQ-5D U.S. Désutilité des aidants estimée par EQ5D en AS
Postes de coûts	- Libmeldy®+administration - Suivi médical (médicament, examens, consultations) - Hospitalisation et urgence - Equipeement médical	- Libmeldy®+administration - Suivi médical (médicament, examens, consultations) - Hospitalisation et urgence - Equipeement médical - Services sociaux	- Libmeldy®+administration+suivi sur 2 ans (cf. greffe CSH) - Suivi medical (médicament, examens, consultations) - Hospitalisation et urgences - Equipeement medical - Services sociaux - Reste à charge & revenu	- Libmeldy®+administration - Suivi médical (médicament, examens, consultations) - Hospitalisation et urgence - Equipeement médical - Pour la perspective sociétale modifiée : coût direct et perte de revenus familiaux

Abréviations : ACE, analyse coût-efficacité ; ACU, analyse coût-utilité ; CEESP, commission d'évaluation économique et de santé publique ; EI , évènement indésirable ; NA , non applicable ; NHS, National Health Service ; NICE, National Institute for Health and Care Excellence ; AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco ; TTO, Time Trade-Off ; TIGET-TIGET-NHx, cohort d'histoire naturelle de la maladie.

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 52. Comparaison des résultats publiés

	NICE (UK)	AIFA (Italie)	FINOSE Finlande, Norvège, Suède)	ICER (Etats-Unis)
Compareteur	vs. BSC	vs. BSC	vs. BSC	vs. BSC
RDCR global	Non publié	117 443€/AV 91 465€/QALY	110 645€/QALY*	123 054€/AV 119 257€/QALY
RDCR PS-LI	Non publié	Non publié	98 009€/QALY	102 308€/AV 111 683€/QALY
RDCR PS-EJ	Non publié	Non publié	86 267€/QALY	94 790€/AV 74 128€/QALY
RDCR ES-EJ	Non publié	Non publié	339 277€/QALY	245 753€/AV 225 504€/QALY

*Inclus des patients juvéniles précoces symptomatiques

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Principaux résultats

Population Infantile tardive

Tableau 53. Résultats actualisés de l'analyse principale en années de vie sur un suivi de 30 ans – population infantile tardive

Résultats de santé	Libmeldy®	BSC	Incrémental
Total	20,92	9,26	11,66
GMFC-MLD 0	6,49	0,28	6,21
GMFC-MLD 1	9,46	0,34	9,12
GMFC-MLD 2	4,26	0,33	3,93
GMFC-MLD 3	0,15	0,33	-0,19
GMFC-MLD 4	0,13	0,33	-0,19
GMFC-MLD 5	0,03	0,50	-0,47
GMFC-MLD 6	0,39	7,14	-6,75

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 54. Coûts actualisés par poste et par état de santé pour chaque intervention comparée, sur un suivi de 30 ans – population infantile tardive

Résultats de coût	Libmeldy®	BSC	Incrémental
COÛT TOTAL	3 089 635€	830 936 €	2 258 700 €
Coût par état de santé			
GMFC-MLD 0	2 974 422 €	290 €	2 974 133 €
GMFC-MLD 1	41 204 €	1 388 €	39 816 €
GMFC-MLD 2	18 861 €	1 524 €	17 337 €
GMFC-MLD 3	3 632 €	8 430 €	-4 797 €
GMFC-MLD 4	5 972 €	14 664 €	-8 691 €
GMFC-MLD 5	1 691 €	25 631 €	-23 940 €
GMFC-MLD 6	43 853 €	779 010 €	-735 157 €
Coût par poste de coût			
Coût de traitement	2 935 375 €	0 €	2 935 375 €
Coût d'administration	39 503 €	0 €	39 503 €
Coût de prise en charge	114 754 €	830 936 €	-716 178 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Population Juvénile précoce asymptomatique

Tableau 55. Résultats actualisés de l'analyse principale en années de vie sur un suivi de 30 ans– population juvénile précoce asymptomatique

Résultats de santé	Libmeldy®	BSC	Incrémental
Total	20,7	11,3	9,4
GMFC-MLD 0	15,00	0,78	14,22
GMFC-MLD 1	4,24	1,35	2,89
GMFC-MLD 2	0,24	0,32	-0,08
GMFC-MLD 3	0,23	0,32	-0,09
GMFC-MLD 4	0,22	0,33	-0,11
GMFC-MLD 5	0,19	1,84	-1,65
GMFC-MLD 6	0,59	6,38	-5,79

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 56. Coûts actualisés par poste et par état de santé pour chaque intervention comparée, sur un suivi de 30 ans– population juvénile précoce asymptomatique

Résultats de coût	Libmeldy®	BSC	Incrémental
COÛT TOTAL	3 098 687 €	821 991 €	2 276 695 €
Coût par état de santé			
GMFC-MLD 0	2 988 031 €	812 €	2 987 220 €
GMFC-MLD 1	17 873 €	5 277 €	12 597 €
GMFC-MLD 2	1 230 €	1 384 €	-155 €
GMFC-MLD 3	5 507 €	7 868 €	-2 361 €
GMFC-MLD 4	9 716 €	14 457 €	-4 741 €
GMFC-MLD 5	9 854 €	91 509 €	-81 655 €
GMFC-MLD 6	66 476 €	700 685 €	-634 209 €
Coût par poste de coût			
Coût de traitement	2 935 375 €	0 €	2 935 375,00 €
Coût d'administration	39 672 €	0 €	39 503,56 €
Coût de prise en charge	123 808 €	821 991 €	-698 183 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Population Juvénile précoce paucisymptomatique

Tableau 57. Résultats actualisés de l'analyse principale en années de vie sur 30 ans– population juvénile précoce paucisymptomatique

Résultats de santé	Libmeldy®	BSC	Incrémental
Total	15,9	11,0	4,9
GMFC-MLD 0	0,3	0,3	0,0
GMFC-MLD 1	1,5	1,3	0,1
GMFC-MLD 2	1,9	0,3	1,6

GMFC-MLD 3	5,0	0,3	4,7
GMFC-MLD 4	1,5	0,3	1,2
GMFC-MLD 5	1,3	1,9	-0,6
GMFC-MLD 6	4,4	6,5	-2,1

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 58. Coûts actualisés par poste et par état de santé pour chaque intervention comparée, sur une durée de 30 ans– population juvénile précoce paucisymptomatique

Résultats de coût	Libmeldy®	BSC	Incrémental
COUT TOTAL	3 743 706 €	841 406 €	2 902 299 €
Coût par état de santé			
GMFC-MLD 0	1 186 904 €	325 €	1 186 579 €
GMFC-MLD 1	1 788 835 €	4 883 €	1 783 952 €
GMFC-MLD 2	11 116 €	1 306 €	9 810 €
GMFC-MLD 3	122 493 €	7 777 €	114 716 €
GMFC-MLD 4	65 777 €	14 480 €	51 296 €
GMFC-MLD 5	68 422 €	92 572 €	-24 149 €
GMFC-MLD 6	500 159 €	720 064 €	-219 906 €
Coût par poste de coût			
Coût de traitement	2 935 375 €	0 €	2 935 375 €
Coût d'administration	39 499 €	0 €	39 499 €
Coût de prise en charge	768 832 €	841 406 €	-72 575 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

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

Paramètres considérés dans les ASD et ASP

Tableau 59. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes pour la population infantile tardive

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Analyses probabilistes	
		Borne basse	Borne haute	Distribution	Justification
Modélisation de l'efficacité					
Transition GMFC-MLD 0 à 1 (TIGET)	3,30	2,64	3,96	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Transition GMFC-MLD 1 à 2 (TIGET)	3,60	2,88	4,32	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 2 à 3 (TIGET)	3,53	2,82	4,23	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 3 à 4 (TIGET)	3,53	2,82	4,23	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 4 à 5 (TIGET)	3,53	2,82	4,23	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 5 à 6 (TIGET)	5,78	4,62	6,94	Gamma (k, θ)	

Transition GMFC-MLD 6 au Décès (TIGET)	57,21	45,77	68,65	Gamma (k, θ)	
Durée de stabilisation des patients répondeurs complet	96,00	76,80	115,20	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 0 à 1	1,00	0,80	1,20	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 1 à 2	4,20	3,36	5,04	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 2 à 3	7,10	5,68	8,52	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 3 à 4	7,10	5,68	8,52	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 4 à 5	7,10	5,68	8,52	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 5 à 6	1,00	0,80	1,20	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 6 au Décès	1,00	0,80	1,20	Gamma (k, θ)	
Proportion de répondeurs complet	0,37	0,29	0,44	Béta (a, b)	Intervalle [0 ; 1]
Proportion de répondeur partiel GMFC-MLD 1	0,58	0,47	0,70	Béta (a, b)	Intervalle [0 ; 1]
Proportion de répondeur partiel GMFC-MLD 2	0,33	0,27	0,40	Béta (a, b)	
Transition des patients répondeur partiel pas encore stabilisé GMFC-MLD 0 à 1	1,00	0,80	1,20	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Transition des patients répondeur partiel pas encore stabilisé GMFC-MLD 1 à 2	4,20	3,36	5,04	Gamma (k, θ)	
Proportion de patient répondeur complet reclassifié au stade GMFC-MLD 1	0,29	0,23	0,34	Béta (a, b)	Intervalle [0 ; 1]
Temps à partir duquel les patients répondeurs complet sont reclassifiés	9,50	7,60	11,40	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Proportion mensuelle de patients présentant un renouvellement cellulaire après stabilisation – Répondeur complet	0,02%	0,016%	0,024%	Béta (a, b)	Intervalle [0 ; 1]
Proportion mensuelle de patients présentant un renouvellement cellulaire après stabilisation – Répondeur partiel	0,02%	0,016%	0,024%	Béta (a, b)	
Durée de stabilisation des patients répondeurs partiel	8,00	6,40	9,60	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Proportion de patient au stade GMFC-MLD 6 hospitalisé	0,90	0,72	1	Béta (a, b)	Intervalle [0 ; 1]

Paramètres de coûts					
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 0	87,15 €	69,72 €	104,58 €	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 1	337,97 €	270,38 €	405,57 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 2	380,30 €	304,24 €	456,37 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 3	2 121,96 €	1 697,57 €	2 546,35 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 4	3 724,19 €	2 979,35 €	4 469,03 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 5	4 247,93 €	3 398,34 €	5 097,51 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 6 à domicile	8 142,41 €	6 513,93 €	9 770,90 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 6 hospitalisé	17 294,92 €	13 835,93 €	20 753,90 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 0	87,15 €	69,72 €	104,58 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 1	302,77 €	242,21 €	363,32 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 2	334,69 €	267,75 €	401,63 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 3	2 009,62 €	1 607,70 €	2 411,55 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 4	3 604,61 €	2 883,69 €	4 325,53 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 5	4 130,42 €	3 304,33 €	4 956,50 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 6 à domicile	8 042,61 €	6 434,09 €	9 651,14 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 6 hospitalisé	17 294,92 €	13 835,93 €	20 753,90 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 0	87,15 €	69,72 €	104,58 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 1	306,06	244,85 €	367,27 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 2	341,88 €	273,50 €	410,25 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 3	2 030,33 €	1 624,27 €	2 436,40 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 4	3 965,11 €	3 172,09 €	4 758,13 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 5	5 018,07 €	4 014,46 €	6 021,68 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 6 à domicile	8 981,96 €	7 185,57 €	10 778,36 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 6 hospitalisé	17 294,92 €	13 835,93 €	20 753,90 €	Gamma (k, θ)	
Coût administration total (1re, 2nd hospitalisations et transport)	25 830,81 €	20 664,65 €	30 996,97 €	Gamma (k, θ)	
Coût du suivi spécifique post-administration Libmeldy®	13 843,75 €	11 075,00 €	16 612,50 €	Gamma (k, θ)	

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 60. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes pour la population juvénile précoce pré-symptomatique

Paramètres		Analyses déterministes	Analyses probabilistes
------------	--	------------------------	------------------------

	Valeur de référence	Borne basse	Borne haute	Distribution	Justification
Modélisation de l'efficacité chez les patients juveniles précoces					
Transition GMFC-MLD 0 à 1 (TIGET)	9,40	7,52	11,28	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Transition GMFC-MLD 1 à 2 (TIGET)	16,42	13,14	19,71	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 2 à 3 (TIGET)	3,53	2,82	4,23	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 3 à 4 (TIGET)	3,53	2,82	4,23	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 4 à 5 (TIGET)	3,72	2,98	4,46	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 5 à 6 (TIGET)	24,37	19,50	29,25	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 6 au Décès (TIGET)	57,32	45,85	68,78	Gamma (k, θ)	
Durée de stabilisation des patients répondeurs complet	96,00	76,80	115,20	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 0 à 1	1,00	0,80	1,20	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 1 à 2	1,10	0,88	1,32	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 2 à 3	7,10	5,68	8,52	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 3 à 4	7,10	5,68	8,52	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 4 à 5	7,10	5,68	8,52	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 5 à 6	1,00	0,80	1,20	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 6 au Décès	1,00	0,80	1,20	Gamma (k, θ)	
Proportion de répondeurs complet	70%	56%	84%	Béta (a, b)	Intervalle [0 ; 1]
Proportion de répondeur partiel GMFC-MLD 1	67%	53%	80%	Béta (a, b)	
Transition des répondeurs partiels non stabilisés GMFC-MLD 0 à 1	1,00	0,80	1,20	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Transition des répondeurs partiels non stabilisés GMFC-MLD 1 à 2	1,10	0,88	1,32	Gamma (k, θ)	
% Répondeurs complets avec renouvellement cellulaire post stabilisation	0,02%	0,016%	0,024%	Béta (a, b)	Intervalle [0 ; 1]
% Répondeurs partiels avec renouvellement cellulaire post stabilisation	0,02%	0,016%	0,024%	Béta (a, b)	
Durée de stabilisation des patients répondeurs partiels	8,00	6,40	9,60	Gamma (k, θ)	Valeurs positives

Proportion de patients au stade GMFC-MLD 6 hospitalisés	0,90	0,72	1	Béta (a, b)	Intervalle [0 ;1]
Paramètres de coûts					
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 0	87,15 €	69,72 €	104,58 €	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 1	337,97 €	270,38 €	405,57 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 2	380,30 €	304,24 €	456,37 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 3	2 121,96 €	1 697,57 €	2 546,35 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 4	3 724,19 €	2 979,35 €	4 469,03 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 5	4 247,93 €	3 398,34 €	5 097,51 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 6 à domicile	8 142,41 €	6 513,93 €	9 770,90 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 6 hospitalisé	17 294,92 €	13 835,93 €	20 753,90 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 0	87,15 €	69,72 €	104,58 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 1	302,77 €	242,21 €	363,32 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 2	334,69 €	267,75 €	401,63 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 3	2 009,62 €	1 607,70 €	2 411,55 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 4	3 604,61 €	2 883,69 €	4 325,53 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 5	4 130,42 €	3 304,33 €	4 956,50 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 6 à domicile	8 042,61 €	6 434,09 €	9 651,14 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 6 hospitalisé	17 294,92 €	13 835,93 €	20 753,90 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 0	87,15 €	69,72 €	104,58 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 1	306,06	244,85 €	367,27 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 2	341,88 €	273,50 €	410,25 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 3	2 030,33 €	1 624,27 €	2 436,40 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 4	3 965,11 €	3 172,09 €	4 758,13 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 5	5 018,07 €	4 014,46 €	6 021,68 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 6 à domicile	8 981,96 €	7 185,57 €	10 778,36 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 6 hospitalisé	17 294,92 €	13 835,93 €	20 753,90 €	Gamma (k, θ)	
Coût administration total (1re, 2nd hospitalisations et transport)	25 830,81 €	20 664,65 €	30 996,97 €	Gamma (k, θ)	
Coût du suivi spécifique post-administration Libmeldy®	13 843,75 €	11 075,00 €	16 612,50 €	Gamma (k, θ)	

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 61. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes pour la population juvénile précoce paucisymptomatique

Paramètres	Valeur de référence	Analyses déterministes		Analyses probabilistes	
		Borne basse	Borne haute	Distribution	Justification
Modélisation de l'efficacité chez les patients juveniles précoces paucisymptomatique					
Transition GMFC-MLD 0 à 1 (TIGET)	9,40	7,52	11,28	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Transition GMFC-MLD 1 à 2 (TIGET)	16,42	13,14	19,71	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 2 à 3 (TIGET)	3,53	2,82	4,23	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 3 à 4 (TIGET)	3,53	2,82	4,23	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 4 à 5 (TIGET)	3,72	2,98	4,46	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 5 à 6 (TIGET)	24,37	19,50	29,25	Gamma (k, θ)	
Transition GMFC-MLD 6 au Décès (TIGET)	57,32	45,85	68,78	Gamma (k, θ)	
Durée de stabilisation des patients répondeurs complet	8,00	6,40	9,60	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 0 à 1	1,00	0,88	1,32	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 1 à 2	1,10	5,68	8,52	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 2 à 3	7,10	5,68	8,52	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 3 à 4	7,10	5,68	8,52	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 4 à 5	7,10	0,80	1,20	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 5 à 6	1,00	0,80	1,20	Gamma (k, θ)	
Multiplicateur d'effet GMFC-MLD 6 au Décès	1,00	0,88	1,32	Gamma (k, θ)	
Proportion de répondeur partiel GMFC-MLD 3	20%	16%	24%	Béta (a, b)	
Transition des répondeurs partiels non stabilisés GMFC-MLD 0 à 1	1	0,80	1,20	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
% Répondeurs complets avec renouvellement cellulaire post stabilisation	0,02%	0,016%	0,024%	Béta (a, b)	Intervalle [0 ; 1]
% Répondeurs partiels avec renouvellement cellulaire post stabilisation	0,02%	0,016%	0,024%	Béta (a, b)	
Durée de stabilisation des patients répondeurs partiels	8	6,40	9,60	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Proportion de patients au stade GMFC-MLD 6 hospitalisés	0,90	0,72	1	Béta (a, b)	Intervalle [0 ;1]

Délai avant prise en greffe	3	2,4	3,6	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Paramètres de coûts					
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 0	87,15 €	69,72 €	104,58 €	Gamma (k, θ)	Valeurs positives
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 1	337,97 €	270,38 €	405,57 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 2	380,30 €	304,24 €	456,37 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 3	2 121,96 €	1 697,57 €	2 546,35 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 4	3 724,19 €	2 979,35 €	4 469,03 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 5	4 247,93 €	3 398,34 €	5 097,51 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 6 à domicile	8 142,41 €	6 513,93 €	9 770,90 €	Gamma (k, θ)	
Age 0 – 5 ans : Coût GMFC-MLD 6 hospitalisé	17 294,92 €	13 835,93 €	20 753,90 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 0	87,15 €	69,72 €	104,58 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 1	302,77 €	242,21 €	363,32 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 2	334,69 €	267,75 €	401,63 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 3	2 009,62 €	1 607,70 €	2 411,55 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 4	3 604,61 €	2 883,69 €	4 325,53 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 5	4 130,42 €	3 304,33 €	4 956,50 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 6 à domicile	8 042,61 €	6 434,09 €	9 651,14 €	Gamma (k, θ)	
Age 6 – 18 ans : Coût GMFC-MLD 6 hospitalisé	17 294,92 €	13 835,93 €	20 753,90 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 0	87,15 €	69,72 €	104,58 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 1	306,06	244,85 €	367,27 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 2	341,88 €	273,50 €	410,25 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 3	2 030,33 €	1 624,27 €	2 436,40 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 4	3 965,11 €	3 172,09 €	4 758,13 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 5	5 018,07 €	4 014,46 €	6 021,68 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 6 à domicile	8 981,96 €	7 185,57 €	10 778,36 €	Gamma (k, θ)	
Age 19+ ans : Coût GMFC-MLD 6 hospitalisé	17 294,92 €	13 835,93 €	20 753,90 €	Gamma (k, θ)	
Coût administration total (1re, 2nd hospitalisations et transport)	25 830,81 €	20 664,65 €	30 996,97 €	Gamma (k, θ)	
Coût du suivi spécifique post-administration Libmeldy®	13 843,75 €	11 075,00 €	16 612,50 €	Gamma (k, θ)	

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

4.2.2.1. Analyse de l'incertitude via des scénarios alternatifs

Résultats de l'analyse en scénario

Tableau 62. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation - Population infantile tardive

	Paramètre	Analyse de référence	Analyse de sensibilité	AV incrémen- taux totaux	Coûts par pa- tients incré- mentaux totaux	RDCR (€/AV)	% de variation
Analyse principale				11,66	2 258 700 €	193 635 €/AV	/
Choix structurants							
AS1	Taux d'actualisation jusqu'à 30 ans (coûts et résultats)	2,5%	0%	18,10	2 112 246 €	116 699 €/AV	-40%
AS2			4,5%	8,44	2 347 412 e	277 990 €/AV	+44%
AS3	Horizon temporel	30 ans	Vie entière	29,03	2 236 397 €	79 481 €/AV	-59%
AS4			20 ans	7,05	2 290 272 €	324 876 €/AV	+68%
AS5	Population simulée	MITT	Siblings matched	12,08	2 219 784 €	183 769 €/AV	-5%
AS6	Age à l'entrée du modèle	18 mois	10 mois (AP2 patient)	11,20	2 271 357 €	202 786 €/AV	5%
AS7			7,6 mois (trial)	11,06	2 275 101 €	205 620 €/AV	6%
Choix de modélisation							
AS8	Temps moyen de transition bras BSC : cohorte d'histoire naturelle TIGET	Cohorte d'histoire naturelle TIGET	Elgün et al. 2019	11,96	2 270 738 €	189 933 €/AV	-2 %
AS9			Kehrer et al. 2011	11,61	2 269 310 €	195 531 €/AV	1 %
AS10			MLDi Natural History	12,22	2 270 048 €	185 730 €/AV	-4 %
AS11	Fonction paramétrique → probabilité de décès stade GMFC-MLD 6 – Décès	Log-Normal	Gamma	12,13	2 312 366 €	190 708 €/AV	-2 %
AS12			Log-Logistic	11,62	2 253 672 €	193 948 €/AV	0,2 %
AS13	Surmortalité liée aux complications de la LDM	Application d'un surrisque	Absence de surrisque	11,67	2 258 083 €	193 477 €/AV	-0,08 %
AS14	Rémanence	Perte d'effet	Pas de perte d'effet	11,69	2 250 852 €	192 471 €/AV	-0,6 %
AS15		Après 8 ans	Après 10 ans	11,67	2 257 187 €	193 347 €/AV	-0,15%
AS16		Après 8 ans	Après 12 ans	11,68	2 255 795 €	193 107 €/AV	-0,27%

AS17		0,02%	0,04%	11,64	2 266 316 €	194 777 €/AV	+0,59%
Variables de coût							
AS 18	Prix (cf. section Erreur ! Source du renvoi introuvable. , page 152)						
AS19	Coût de transport spécifique	Sur hypothèse : 712 €	Coût de transport classique : 140,12 €	11,66	2 257 556 €	193 537 €/AV	-0,05%
AS20			Coût de transport spécifique multiplié par 2 : 1 424 €	11,66	2 260 124 €	193 757 €/AV	0,06%
AS21	Durée du suivi	2 ans	5 ans	11,66	2 266 815 €	194 331,04 €/AV	0,36%
AS22	Procédures d'aphérèse	1	1,1	11,66	2 258 700 €	193 635,36 €/AV	0%
AS23	Début des soins palliatifs	Grade 3	Grade 5	11,66	2 265 327 €	194 203,55 €/AV	0,29%
AS24	Durées des soins paramédicaux	Sans limite de durée	Limitées à 2 ans	11,66	2 259 463 €	193 700,82 €/AV	0,03%
AS25	Coût des urgences	Valorisation des urgences : forfait patient urgence + forfait âge urgence + supplément état clinique	Idem + forfait examens biologiques + forfait acte de radiologie	11,66	2 258 079 €	193 582 €/AV	-0,03%

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 63. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation - Population juvénile précoce asymptomatique

	Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	AV incrémentaux totaux	Coûts par patients incrémentaux totaux	RDCR (€/AV)	% de variation
Analyse principale				9,38	2 276 695 €	242 660 €/AV	/
Choix structurants							
AS1		2,5%	0%	15,06	2 091 060 €	138 809 €/AV	-42,80 %

AS2	Taux d'actualisation jusqu'à 30 ans (coûts et résultats)		4,5%	6,59	2 386 541 €	362 145 €/AV	49,24 %
AS3	Horizon temporel	30 ans	Vie entière : 80 ans	26,05	2 315 822 €	88 886 €/AV	-63,37%
AS4			50 ans	18,46	2 286 979 €	123 872 €/AV	-48,95%
AS5	Population simulée	MITT	Siblings matched	9,58	2 619 283 €	273 342 €/AV	1%
Choix de modélisation							
AS6	Temps moyen de transition bras BSC : cohorte d'histoire naturelle TIGET	Cohorte d'histoire naturelle TIGET	Elgün et al. 2019	10,62	2 301 996 €	216 822 €/AV	-10,65 %
AS7			Kehrer et al. 2011	9,59	2 315 091 €	241 404 €/AV	-0,52 %
AS8			MLDi Natural History	10,17	2 291 186 €	225 391 €/AV	-7,12 %
AS9	Fonction paramétrique → probabilité de décès stade GMFC-MLD 6 – Décès	Gamma généralisée	Log-Normal	9,26	2 262 419 €	244 256 €/AV	0,66 %
AS10			Gamma	9,61	2 303 449 €	239 808 €/AV	-1,18 %
AS11	Surmortalité liée aux complications de la LDM	Application d'un surrisque	Absence de surrisque	9,38	2 275 615 €	242 730 €/AV	0,03 %
AS12	De	Perte d'effet	Pas de perte d'effet	9,40	2 274 195 €	242 214 €/AV	-0,18 %
AS13		A partir de 8 ans	A partir de 10 ans	9,38	2 276 168 €	242 540 €/AV	-0,05%
AS14		A partir de 8 ans	A partir de 12 ans	9,39	2 275 693 €	242 443 €/AV	-0,09%
AS15		0,02%	0,04%	9,38	2 279 127 €	243 097 €/AV	0,18%
Variables de coût							
AS16	Prix de Libeldy, cf. section Erreur ! Source du renvoi introuvable. , page 157						
AS17	Coût de transport spécifique	Sur hypothèse : 712 €	Coût de transport classique : 140,12 €	9,38	2 275 552 €	242 538 €/AV	-0,05%
AS18			Coût de transport spécifique multiplié par 2 : 1 424 €	9,38	2 278 119 €	242 812 €/AV	0,06 %
AS19	Durée du suivi	2 ans	5 ans	9,38	2 284 811 €	243 525 €/AV	0,36%

AS20	Procédures d'aphérèse	1	1,1	9,38	2 276 991 €	242 692 €/AV	0,01%
AS21	Début des soins palliatifs	Grade 3	Grade 5	9,38	2 280 332 €	243 048 €/AV	0,16%
AS22	Durées des soins paramédicaux	Sans limite de durée	Limitées à 2 ans	9,38	2 279 263	242 934 €/AV	0,10%
AS23	Coût des urgences	Valorisation des urgences : forfait patient urgence + forfait âge urgence + supplément état clinique	Idem + forfait examens biologiques + forfait acte de radiologie	9,38	2 275 655 €	242 549 €/AV	-0,05 %

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 64. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation - Population juvénile précoce paucisymptomatique

	Paramètre	Analyse principale	Analyse de sensibilité	Différentiel AV	Différentiel Coûts totaux	RDCR (€/AV)	% de variation
Analyse principale				4,89	2 902 299 €	593 472 €/AV	/
Choix structurants							
AS1	Taux d'actualisation jusqu'à 30 ans (coûts et résultats)	2,5%	0% sur toute la durée	7,25	2 972 215 €	410 233	-30,9%
AS2			4,5%	3,89	2 882 321 €	740 330	+24,7%
AS3	Horizon temporel	30 ans	Vie entière (80 ans)	8,36	3 009 437 €	359 823	-39,4%%
AS4			50 ans	7,06	2 973 164 €	421 382	-29%
AS5	Population simulée	mITT	Sibling matched	6,70	2 747 502	410 046	-31%
Choix de modélisation							
AS6	Temps moyen de transition bras BSC : cohorte d'histoire naturelle TIGET	Cohorte d'histoire naturelle TIGET	Elgün et al. 2019	5,36	2 915 826 €	544 259	-8,3%
AS7			Kehrer et al. 2011	3,66	2 910 059 €	796 058	+34,1%
AS8			MLDi Natural History	5,56	2 908 149 €	523 127	-11,9%

AS9	Fonction paramétrique → probabilité de décès stade GMFC-MLD 6 – Décès	Gamma généra- lisée	Log-Normal	4,81	2 892 727 €	601 323	+1,3%
AS10			Gamma	5,04	2 920 203 €	579 554	-2,3%
AS11	Surmortalité liée aux complications de la LDM	Appliquée	Non appliquée	4,91	2 903 688 €	590 846	-0,4%
AS12	Rémanence	Perte d’effet	Pas de perte d’effet	4,90	2 900 050 €	591 383	-0,4%
AS13		A partir de 8 ans	A partir de 10 ans	4,89	2 901 952 €	592 933	-0,1%
AS14		A partir de 8 ans	A partir de 12 ans	4,90	2 901 604 €	592 482	-0,2%
AS15		0,02%	0,04%	4,88	2 904 474 €	595 523	0,3%
AS16	Délai de prise de greffe	3 mois	1 mois	4,93	2 901 558 €	588 766	-0,8%
AS17			6 mois	4,67	2 901 744 €	621 234	+4,7%
Variables de coût							
AS18	Prix, cf. section Erreur ! Source du renvoi introuvable. , page 162						
AS19	Coût de transport spéci- fique (2 A/R)	Sur hypothèse (712 € A/R)	Coût de transport clas- sique (140,12 € A/R)	4,89	2 901 156 €	593 238	0%
AS20			Coût de transport dou- blé (1 424 €)	4,89	2 903 723 €	593 763	0%
AS21	Durée du suivi	2 ans	5 ans	4,89	2 910 412 €	595 130,64 €/AV	0,28%
AS22	Procédures d’aphérèse	1	1,1	4,89	2 902 595 €	593 532,20 €/AV	0,01%
AS23	Début des soins pallia- tifs	Grade 3	Grade 5	4,89	2 821 255 €	576 899,49 €/AV	-2,79%
AS24	Durées des soins para- médicaux	Sans limite de durée	Limitées à 2 ans	4,89	2 902 067 €	593 424,27 €/AV	-0,01%
AS25	Coût des urgences	Forfait patient + forfait âge + sup- plément état cli- nique	Forfait patient + forfait âge + supplément état clinique + forfait exa- mens biologiques + for- fait acte de radiologie	4,89	2 902 572 €	593 527 €/AV	0%

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

4.2.3. Résultats de l'analyse exploratoire exprimée en coût-utilité (non retenus par la CEESP)

Tableau 65. Résultats actualisés de l'analyse complémentaire

Interventions	Coûts totaux	Différentiel	QALYs	Différentiel	RDCR
Infantile tardif					
BSC	830 936 €		-1,43		
Libmeldy®	3 089 635 €	2 258 700 €	12,88	14,31	157 845 €/QALY
Juvénile précoce pré-symptomatique					
BSC	821 991 €		-1,26		
Libmeldy®	3 098 687 €	2 276 695 €	18,23	19,49	116 812 €/QALY
Juvénile précoce paucisymptomatique					
BSC	841 406 €		-1,77		
Libmeldy®	3 743 706 €	2 902 299 €	1,78	3,56	816 289 €/QALY

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 66. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les choix structurants

Analyse principale		Analyse de sensibilité	Infantile tardive 157 845 €/QALY	Juvénile précoce pré-symptomatique 116 812 €/QALY	Juvénile précoce paucisymptomatique 816 289 €/QALY
CS1	Actualisation 2,5%	0%	107 139 €/QALY (-32,12 %)	76 115 €/QALY (-34,89 %)	732 282 €/QALY (-10,29%)
CS2		4,5%	204 810 €/QALY (+29,75 %)	156 100 €/QALY (+33,63 %)	888 334 €/QALY (+8,83%)
CS3	Horizon temporel (30 ans)	20 ans	206 081 €/QALY (+30,56%)	156 365 €/QALY (+33,86%)	829 422 €/QALY (+1,61%)
CS4		Vie entière (80 ans)	97 372 €/QALY (-38,31%)	116 812 €/QALY (-40,85%)	719 291 €/QALY (-11,88%)

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

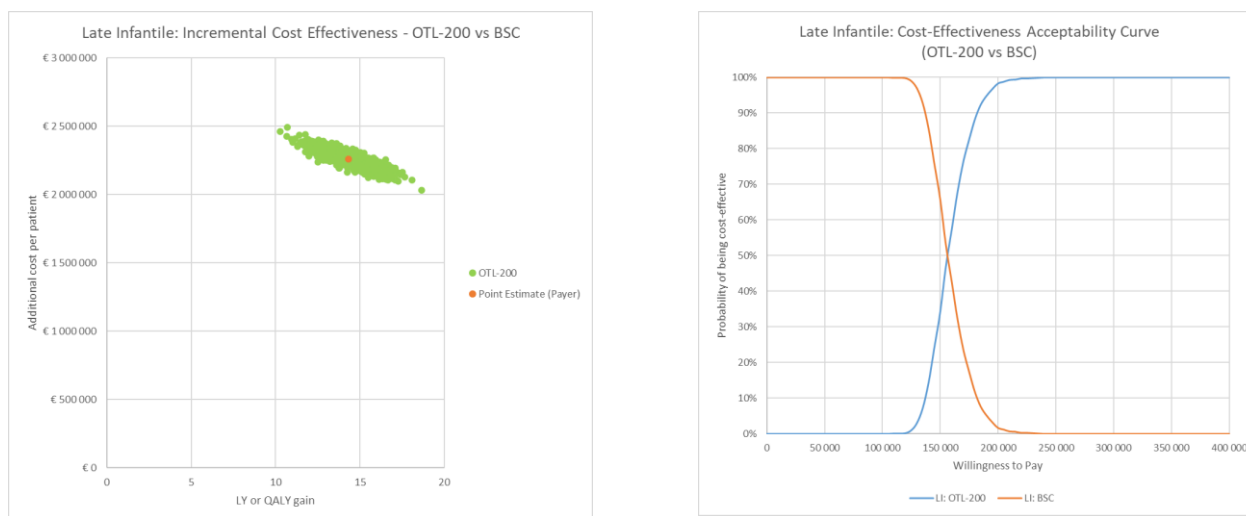
Tableau 67. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les hypothèses de modélisation

Analyse principale		Analyse de sensibilité	Infantile tardive 157 845 €/QALY	Juvénile précoce pré-symptomatique 116 812 €/QALY	Juvénile précoce paucisymptomatique 816 289 €/QALY
H1	Temps moyen de transition bras BSC : (Cohorte d'histoire naturelle TIGET)	Elgün et al. 2019	160 020 €/QALY (+1,38%)	117 774 €/QALY (0,82 %)	836 935 €/QALY (+2,53%)
H2		Kehrer et al. 2011	160 935 €/QALY (+1,96%)	124 420 €/QALY (+6,51%)	1 045 556 €/QALY (+28,09%)
H3		MLDi Natural History	158 766 €/QALY (+0,58%)	117 164 €/QALY (+0,30%)	771 114 €/QALY

					(-5,53%)
H4	Fonction paramétrique Stade GMFC-MLD 6 – Décès	Gamma (LI) Gamma (EJ)	163 075 €/QALY (+3,31%)	118 815 €/QALY (+1,71%)	835 549 €/QALY (+2,36%)
H5	Log-logistique (LI) Log-normale (LI) Gamma G (EJ)	Log-Logistique (LI) Log-Normale (EJ)	157 845 €/QALY (-0,31%)	115 750 €/QALY (-0,91 %)	806 289 €/QALY (-1,23%)
H6	Surmortalité liée aux complications de la LDM avant GMFC-MLD 6	Pas de mortalité liée aux complications de la LDM avant GMFC-MLD 6	157 701 €/QALY (-0,09%)	116 692 €/QALY (-0,10%)	816 782 €/QALY (0,06%)
H7	Perte d'effet	Pas de perte d'effet	156 178 €/QALY (-1,06%)	116 494 €/QALY (-0,27 %)	807 886 €/QALY (-1,03%)
H8	Coût de transport spécifique (712€)	Pas de coût de transport spécifique (coût transport standard 140,12€)	157 765 €/QALY (-0,05%)	116 753 €/QALY (-0,05%)	815 967 €/QALY (-0,04%)
H9		Coût de transport spécifique x 2	157 945 €/QALY (+0,06%)	116 885 €/QALY (0,06%)	816 690 €/QALY (0,05%)
H10	Coût des urgences (50,39€)	Ajout des forfaits biologie et imagerie (+77,97€)	157 802 €/QALY (-0,03%)	116 759 €/QALY (-0,05%)	816 366 €/QALY (0,01%)
H11	Pas d'utilité des aidants	Utilité des aidants	137 984 €/QALY (-12,58%)	102 543 €/QALY (-12,22%)	867 674 €/QALY (+6,29%)
H12	Utilités identiques après 48 mois	Utilités spécifiques infantile tardive après 48 mois	144 618 €/QALY (-8,38%)	NA	NA
H13	Désutilité phase conditionnement	Pas de désutilité phase de conditionnement	156 032 €/QALY (-1,15%)	115 832 €/QALY (-0,84%)	779 830 €/QALY (-4,47%)

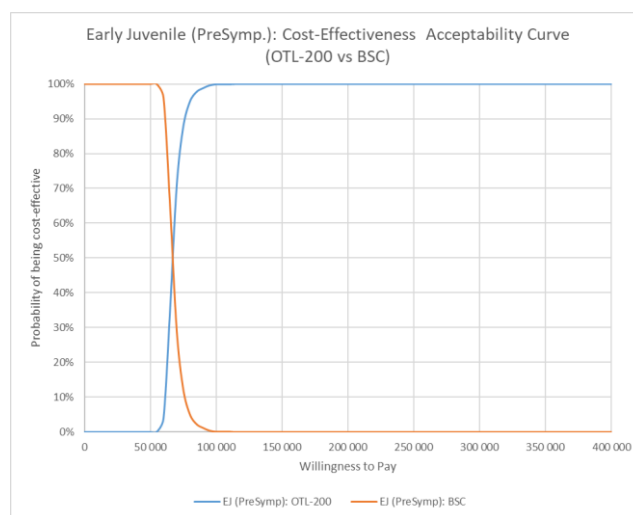
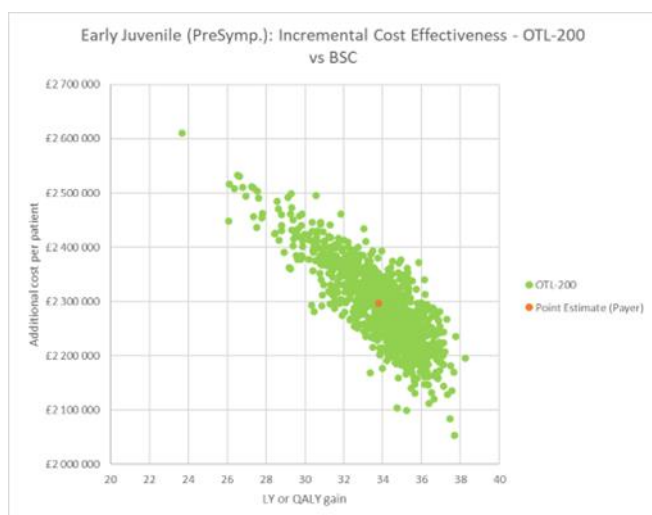
Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Figure 10. Analyse probabiliste pour la forme infantile tardive asymptomatique



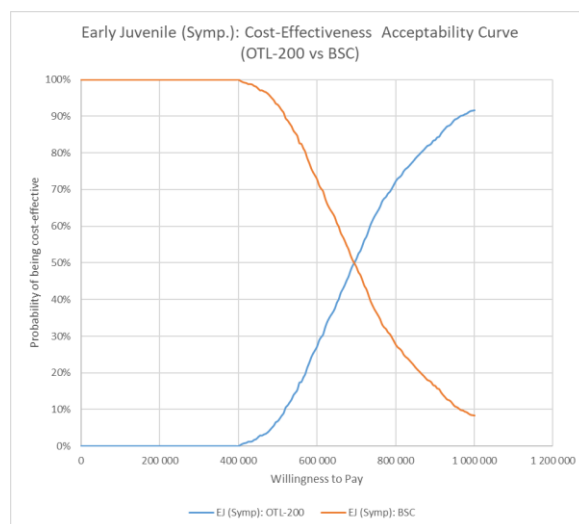
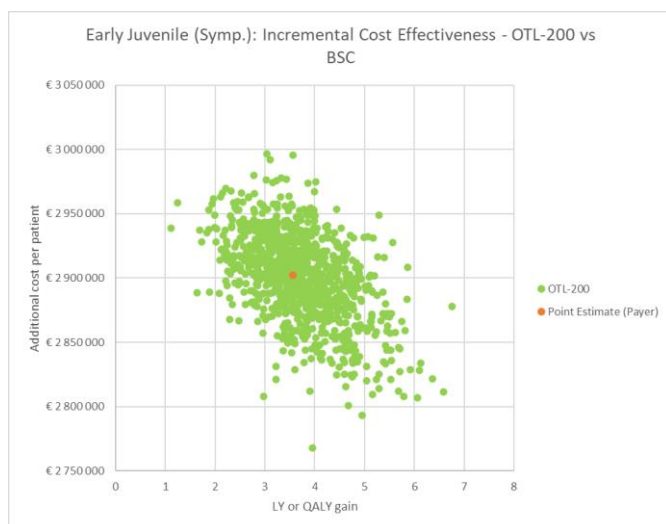
Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Figure 11. Analyse probabiliste pour la forme Juvénile précoce asymptomatique



Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Figure 12. Analyse probabiliste pour la forme Juvénile précoce paucisymptomatique



Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

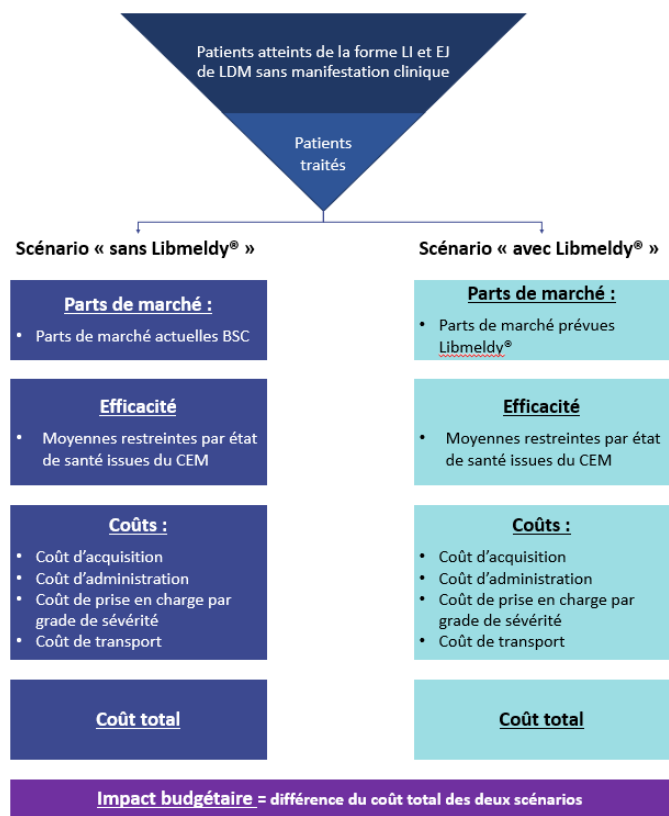
5. Complément D. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

5.1. Présentation de la méthodologie

5.1.1. Méthode et hypothèses

Description générale du modèle

Figure 13. Présentation synthétique de l'estimation d'impact budgétaire d'arsa-cel



Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Données cliniques

Les aires sous la courbe des traces de Markov permettent d'estimer le temps passé dans chacun des états GMFC-MLD et décès sur chaque période de 12 mois (indicateur de temps moyen restreint).

Le temps moyen passé par la cohorte dans chacun des états est ensuite exprimé en pourcentage d'une année.

Tableau 68. Structure d'une cohorte sur 12 mois entre les différents états GMFC-MLD – Population infantile tardive – arsa-cel

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
--	---------	---------	---------	---------	---------

GMFC-MLD 0	0,56	0,37	0,37	0,37	0,37
GMFC-MLD 1	0,39	0,47	0,42	0,39	0,38
GMFC-MLD 2	0,04	0,14	0,19	0,21	0,22
GMFC-MLD 3	0,00	0,01	0,01	0,02	0,02
GMFC-MLD 4	0,00	0,00	0,00	0,01	0,01
GMFC-MLD 5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
GMFC-MLD 6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
Décès	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Lecture. En moyenne, une cohorte représentative des patients traités par Libmeldy® passe 56% de la 1re année en GMFC-MLD 0 (environ 7 mois) ; 39% en GMFC-MLD 1 (5 mois) et 4% en GMFC-MLD 2 (quelques jours).

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 69. Structure d'une cohorte sur 12 mois entre les différents états GMFC-MLD – Population infantile tardive – BSC

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
GMFC-MLD 0	0,31	0,01	0,00	0,00	0,00
GMFC-MLD 1	0,29	0,05	0,00	0,00	0,00
GMFC-MLD 2	0,21	0,12	0,01	0,00	0,00
GMFC-MLD 3	0,12	0,18	0,04	0,00	0,00
GMFC-MLD 4	0,05	0,20	0,07	0,01	0,00
GMFC-MLD 5	0,02	0,23	0,20	0,06	0,01
GMFC-MLD 6	0,00	0,21	0,66	0,85	0,83
Décès	0,00	0,00	0,02	0,07	0,16

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 70. Structure d'une cohorte sur 12 mois entre les différents états GMFC-MLD – Population juvénile précoce pré-symptomatique – arsa-cel

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
GMFC-MLD 0	0,88	0,75	0,71	0,70	0,70
GMFC-MLD 1	0,11	0,21	0,22	0,22	0,21
GMFC-MLD 2	0,01	0,03	0,04	0,04	0,03
GMFC-MLD 3	0,00	0,01	0,02	0,03	0,03
GMFC-MLD 4	0,00	0,00	0,01	0,01	0,02
GMFC-MLD 5	0,00	0,00	0,00	0,00	0,01
GMFC-MLD 6	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Décès	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 71. Structure d'une cohorte sur 12 mois entre les différents états GMFC-MLD – Population juvénile précoce pré-symptomatique – BSC

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
--	---------	---------	---------	---------	---------

GMFC-MLD 0	0,60	0,17	0,05	0,01	0,00
GMFC-MLD 1	0,33	0,45	0,30	0,17	0,09
GMFC-MLD 2	0,04	0,11	0,08	0,05	0,03
GMFC-MLD 3	0,02	0,10	0,09	0,06	0,03
GMFC-MLD 4	0,01	0,08	0,10	0,08	0,04
GMFC-MLD 5	0,00	0,09	0,28	0,38	0,36
GMFC-MLD 6	0,00	0,01	0,10	0,25	0,41
Décès	0,00	0,00	0,00	0,01	0,03

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 72. Structure d'une cohorte sur 12 mois entre les différents états GMFC-MLD – Population juvénile précoce paucisymptomatique – arsa-cel

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
GMFC-MLD 0	0,24	0,07	0,02	0,01	0,00
GMFC-MLD 1	0,58	0,42	0,25	0,14	0,07
GMFC-MLD 2	0,15	0,35	0,39	0,34	0,26
GMFC-MLD 3	0,03	0,13	0,25	0,33	0,36
GMFC-MLD 4	0,00	0,03	0,07	0,12	0,17
GMFC-MLD 5	0,00	0,00	0,02	0,05	0,08
GMFC-MLD 6	0,00	0,00	0,01	0,02	0,05
Décès	0,000	0,000	0,000	0,001	0,003

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 73. Structure d'une cohorte sur 12 mois entre les différents états GMFC-MLD – Population juvénile précoce paucisymptomatique – BSC

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
GMFC-MLD 0	0,24	0,07	0,02	0,01	0,00
GMFC-MLD 1	0,57	0,39	0,22	0,12	0,06
GMFC-MLD 2	0,09	0,11	0,07	0,04	0,02
GMFC-MLD 3	0,06	0,11	0,08	0,04	0,02
GMFC-MLD 4	0,03	0,11	0,10	0,06	0,03
GMFC-MLD 5	0,01	0,18	0,35	0,39	0,34
GMFC-MLD 6	0,00	0,04	0,16	0,33	0,48
Décès	0,00	0,00	0,00	0,02	0,05

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Mesure et valorisation des coûts

Tableau 74. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Coûts associés à Libmeldy®			
Coût d'acquisition	1 dose unique	2 935 375 €	Tableau des indemnités maximales (31/07/2023) + taxes (2,1%)
Coût de la première hospitalisation (mobilisation + aphérèse + tests sérologique)	1	2 929,66 €	BdM_IT ScanSanté, Tarif 2023
Coût de la seconde hospitalisation (conditionnement + administration)	1	21 866,71 €	ScanSanté, Tarif 2023
Coût de transport spécifique (Hôpital Robert Debré)	2 transports	712 €	Hypothèses
Coût de suivi	2 hospitalisations de jour hématologique 24 consultations hématologique 8 bilan hématologique et immunologique 10 hospitalisations de jour neurologique	814,89 € 29 € 16,07 € 814,89 €	ScanSanté, Tarif 2023 Ameli.fr BdM_IT
Coûts associés à la prise en charge de la pathologie			
Hospitalisation de jour	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	8,14,89 €	Expert ScanSanté, Tarif 2023
Hospitalisation pour pneumopathie	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	1 698,58 €	Expert ScanSanté, Tarif 2023
Soins palliatifs	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	6 298,21 €	Expert ScanSanté, Tarif 2023
Urgences	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	44,15 €	Expert Réforme de financement des urgences
Pédiatre	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	29 €	Expert Ameli.fr
Neurologue	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	29 €	Expert Ameli.fr
Psychologue	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	30 €	Expert Ameli.fr
Kinésithérapeute	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	Rééducation motrice : 21,50 € Rééducation respiratoire : 18,28 €	Expert NGAP

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Psychiatre	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	29 €	Expert Ameli.fr
Orthophoniste	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	29,50 €	Expert NGAP
Visite chirurgicale (PEG ou cholécystectomie)	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	2 251,40 €	Expert ScanSanté, Tarif 2023
Pneumologue	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	29 €	Expert Ameli.fr
Chirurgie orthopédique	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	29 €	Expert Ameli.fr
Infirmière	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	17,8 €	Expert NGAP
MPR	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	29 €	Expert Ameli.fr
Examens biologiques	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	18,50 €	Expert BdM_IT
Actes techniques	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	Echographie abdominal : 56,70 € Electromyographie : 69,12 € IRM cérébral : 69,00 € EEG : 152,93 € PEV : 53,76 € PEA : 96,00 €	Expert CCAM
Dispositif médicaux	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	Orthèses : 27,44 € Poussette/Fauteuil : 768,21 € Déambulateur : 53,81 € Chaise haute normale : 838,47 € Lit adaptable : 25,00€/semaine Matelas anti-escarre : 296,62 € Aide au bain : 127,31 € Pompe de nutrition entérale : 82,23 €/semaine Aspirateur/toux : 15,27 €/semaine Verticalisateur : 363,74 € Siège coque : 532,54 €	Expert LPP
Injection de toxine botulique	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	567,15 €	Expert ScanSanté, Tarif 2023

Ressource	Volume/fréquence	Coût unitaire	Sources
Traitements	Fréquence en fonction du stade GMFC-MLD	Amoxicilline : 2,69 € Esomeprazole : 17,78 € Paracétamol : 2,96 € Oramorph : 8,63 € Clonazepam : 3,06 € Carbamazepine : 5,00 € Valproate de sodium : 5,23 € Phenobarbital : 4,06 € Levetiracetam : 39,89 € Phénitoïne : 8,57 € Lacosamide : 26,61 € Scopolamine : 8,79 € Artane : 3,32 €	Expert BdM_IT
Hospitalisation au stade GMFC-MLD 6	10% des patients au stade GMFC-MLD 6	Coût journalier : 290,68 €	Expert ScanSanté, Tarif 2023
Autres coûts			
Coût de transport	Associé aux différentes ressources nécessitant une hospitalisation	140,12 € (Aller-retour)	Commission des Affaires Sociales 2022

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

5.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

5.2.1. Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

Coûts désagrégés par poste

Tableau 75. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario – Population infantile tardive

	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul
Scénario « sans Libmeldy® »						
Acquisition	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Suivi de la pathologie	17 381 €	112 711 €	277 444 €	459 969 €	631 327 €	1 498 832 €
Coût total	17 381 €	112 711 €	277 444 €	459 969 €	631 327 €	1 498 832 €
Scénario « avec Libmeldy® »						
Acquisition	5 870 750 €	5 870 750 €	5 870 750 €	5 870 750 €	5 870 750 €	29 353 750 €
Administration	73 647 €	73 647 €	73 647 €	73 647 €	73 647 €	368 236 €
Suivi de la pathologie	3 854 €	9 125 €	15 214 €	22 281 €	30 404 €	80 878 €

	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul
Coût total	5 948 252 €	5 953 522 €	5 959 611 €	5 966 678 €	5 974 801 €	29 802 864 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 76. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario – Population juvénile précoce pré-symptomatique

	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul
Scénario « sans Libmeldy® »						
Coût d'acquisition	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût d'administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de suivi de la pathologie	2 780 €	16 816 €	49 465 €	100 235 €	164 438 €	333 736 €
Coût total	2 780 €	16 816 €	49 465 €	100 235 €	164 438 €	333 736 €
Scénario « avec Libmeldy® »						
Coût d'acquisition	2 935 375 €	2 935 375 €	2 935 375 €	2 935 375 €	2 935 375 €	14 676 875 €
Coût d'administration	36 824 €	36 824 €	36 824 €	36 824 €	36 824 €	184 118 €
Coût de suivi de la pathologie	1 132 €	2 787 €	5 011 €	7 932 €	11 632 €	28 494 €
Coût total	2 973 331 €	2 974 985 €	2 977 210 €	2 980 130 €	2 983 831 €	14 889 487 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 77. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario – Population juvénile précoce paucisymptomatique

	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul
Scénario « sans Libmeldy® »						
Coût d'acquisition	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût d'administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de suivi de la pathologie	2 918 €	14 073 €	35 198 €	64 539 €	99 199 €	215 926 €
Coût total	2 918 €	14 073 €	35 198 €	64 539 €	99 199 €	215 926 €
Scénario « avec Libmeldy® »						
Coût d'acquisition	1 467 688 €	1 467 688 €	1 467 688 €	1 467 688 €	1 467 688 €	7 338 438 €
Coût d'administration	18 412 €	18 412 €	18 412 €	18 412 €	18 412 €	92 059 €
Coût de suivi de la pathologie	1 811 €	5 551 €	12 139 €	22 078 €	35 532 €	77 111 €

	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul
Coût total	1 487 911 €	1 491 650 €	1 498 239 €	1 508 177 €	1 521 631 €	7 507 608 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 78. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario – Population combinée

	2024	2025	2026	2027	2028	Cumul
Scénario « sans Libmeldy® »						
Coût d'acquisition	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût d'administration	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Coût de suivi de la pathologie	23 079 €	143 601 €	362 107 €	624 743 €	894 964 €	2 048 494 €
Coût total	23 079 €	143 601 €	362 107 €	624 743 €	894 964 €	2 048 494 €
Scénario « avec Libmeldy® »						
Coût d'acquisition	10 273 813 €	10 273 813 €	10 273 813 €	10 273 813 €	10 273 813 €	51 369 063 €
Coût d'administration	128 883 €	128 883 €	128 883 €	128 883 €	128 883 €	644 413 €
Coût de suivi de la pathologie	6 798 €	17 463 €	32 365 €	52 290 €	77 567 €	186 483 €
Coût total	10 409 493 €	10 420 158 €	10 435 060 €	10 454 985 €	10 480 262 €	52 199 958 €

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

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

Les résultats des trois analyses en scénarios sur la population cible de l'ensemble des sous-populations sont présentés.

Dans l'analyse 1, tenant compte d'une population cible plus faible (2,5 enfants au lieu de 3,5 par an) que celle de l'analyse principale, l'impact budgétaire diminue de 28% (35 999 449 €).

Au contraire dans l'analyse 2, considérant une population cible plus élevée (5 enfants au lieu de 3,5 par an) que celle de l'analyse principale, l'impact budgétaire augmente de 43% (71 595 162 €).

Tableau 79. Résultats des analyses de scénario sur la population cible – Population combinée

	Population cible	Impact budgétaire (cohorte combinée)	Variation de l'impact budgétaire
Analyse principale	Infantile tardive : 2 patients par an Juvénile précoce pré-symptomatique : 1 patient par an Juvénile précoce paucisymptomatique : 0,5 patient par an	50 151 464 €	NA
Analyse de sensibilité 1	Infantile tardive : 1 patient par an Juvénile précoce pré-symptomatique : 1 patient par an	35 999 449 €	-28,22%

	Juvenile précoce paucisymptomatique : 0,5 patient par an		
Analyse de sensibilité 2	Infantile tardive : 3 patients par an Juvenile précoce pré-symptomatique : 1 patient par an Juvenile précoce paucisymptomatique : 1 patient par an	71 595 162 €	42,76%
Analyse de sensibilité 3	2024 et 2025 : 2 patients LI, 1 patient PS-EJ et 0,5 patient ES-EJ 2026, 2027 et 2028 : 3 patients LI, 1 patient PS-EJ et 1 patient ES-EJ	63 313 089 €	26,24%

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Seuls les résultats des analyses en scénario testant un étalement du paiement sur 5 ans sont présentés. Les autres scénarios testés faisaient varier marginalement l'impact budgétaire (<+/-1%).

Tableau 80. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation – Population infantile tardive

	Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	IB	% variation
IB de l'analyse principale : 28 304 032 €					
AS1	Division des paiements de Libmeldy®	Un paiement unique	Coût étalé sur 5 ans avec paiement à la performance	21 533 311 €	-23,92%

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 81. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation – Population juvenile précoce pré-symptomatique

	Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	IB	% variation
IB de l'analyse principale : 14 555 751 €					
AS1	Division des paiements de Libmeldy®	Un paiement unique	Coût étalé sur 5 ans avec paiement à la performance	11 169 933 €	-23,26%

Source : dossier de l'industriel du 9 septembre 2024

Tableau 82. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation – Population juvenile précoce paucisymptomatique

	Paramètres	Analyse principale	Analyse de sensibilité	IB	% variation
IB de l'analyse principale : 7 291 682 €					
AS1	Division des paiements de Libmeldy®	Un paiement unique	Coût étalé sur 5 ans avec paiement à la performance	5 541 291 €	-24,01%

Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	109
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	110

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 22/04/2024) ;
- Version électronique des modèles économiques de l'analyse d'efficience et d'impact budgétaire au format Excel (versions actualisées du 09/09/2024) ;
- Rapports techniques (versions actualisées du 09/09/2024) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 09/09/2024.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et des rapports techniques ;
- Documents supports (comité scientifique, données de ressources consommées et de fréquences complétées par les experts, stratégie de la revue systématique de la littérature).

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS et a sollicité un échange lors du groupe technique du 15/10/2024.

À la suite du projet d'avis validé le 14/01/2025 l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 11/02/2025.

Avertissements

L'échange technique est à l'initiative du Service Évaluation des Médicaments (SEM) et n'a pas vocation à être systématique. Il a pour objectif de questionner certains choix méthodologiques retenus par l'industriel, sans visée d'exhaustivité à ce stade de l'expertise.

Les approches recommandées par la HAS sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'analyse de l'efficience et à l'analyse d'impact budgétaire.

Les questions développées invitent l'industriel à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides. Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le SEM, dès lors qu'elles sont dûment argumentées, et d'autres analyses de sensibilité que celles proposées, s'il le juge pertinent.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications sont recommandées dans les modèles d'efficience ou d'impact budgétaire, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour.

Les rapports techniques, les modèles d'efficience et d'impact budgétaire, les modèles statistiques et les données mobilisées (ex. méta-analyses, extrapolation, qualité de vie) et les références bibliographiques mis à jour suite à l'échange technique doivent être fournis. Le rapport technique doit être mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.

Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Impacts revendiqués par l'industriel

1. Pouvez-vous fournir des précisions sur les impacts revendiqués de Libmeldy, notamment sur l'organisation du parcours de soins et la prise en charge des patients ?
2. Pouvez-vous indiquer le nombre de centres susceptibles d'administrer Libmeldy dans les prochaines années et décrire leur mode de sélection ?

Contexte clinique

3. Les conditions d'éligibilité à Libmeldy ont été précisées dans son RCP, en comparaison avec les critères d'inclusion des études cliniques. Pourquoi ces précisions ont-elles été apportées ? Comment cela pourrait-il modifier la population traitée en pratique par rapport à celle simulée ? Veuillez discuter de l'impact potentiel sur les conclusions de l'évaluation économique.

Explication : le RCP mentionne page 13/14 que les définitions du statut LI/EJ asymptomatique et EJ paucisymptomatique ont été affinées notamment « sur la base d'une analyse des caractéristiques initiales des patients (...) traités pendant le programme de développement clinique (...) afin d'optimiser le bénéfice du traitement ». Puis le RCP précise ces critères.

Données cliniques

4. **Des clarifications sont attendues quant aux données utilisées pour modéliser l'efficacité et la tolérance du bras Libmeldy à partir de l'analyse intégrée des données de plusieurs études. Ainsi, pourriez-vous définir toutes les populations (ALL, ITT, MAS, MASSS, MSAS, safety population ou autre) en précisant les effectifs et le choix retenu en analyse principale ?**
5. **Pouvez-vous présenter dans un tableau et commenter les résultats relatifs au critère de jugement secondaire par niveau de score GMFC-MLD à différents temps chez les patients traités par rapport à la cohorte d'histoire naturelle ?**
6. Toutes études portant sur des données en vie réelle jugées informatives pour documenter divers aspects de la modélisation devront être présentées et discutées dans les sections correspondantes.
 - a. Veuillez présenter les données de l'étude observationnelle du registre européen MLDi ;
 - b. Un partenariat avec la Banque Nationale de Données des Maladies Rares est-il envisagé par Orchard Therapeutic ?

CHOIX STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Population d'analyse

7. Certains patients traités par Libmeldy dans le cadre des études cliniques ne semblent pas répondre aux conditions d'éligibilité prévues par l'AMM. Ceci soulève des interrogations sur la population d'analyse au regard de l'objectif de l'évaluation ainsi que sur la transposition du RDCR en condition réelle d'utilisation.
 - a. D'une part, il est mentionné dans la page 18 du rapport technique que 4 patients ont reçu Libmeldy alors qu'ils n'auraient pas été éligibles au regard de l'indication de l'AMM. Veuillez préciser les caractéristiques de ces patients et la (les) raison(s) de leur inéligibilité ;
 - b. D'autre part, la figure 3 p.20 du rapport technique, semble suggérer que 3 patients infantiles tardifs aient été traités par Libmeldy alors qu'ils présentaient un niveau de score GMFC-MLD > 0 (MLD01, MLD07, MLD22), ce qui devrait les rendre inéligibles au traitement. Veuillez commenter cette observation ?
 - c. **Ces différents patients ont-ils été intégrés dans la population d'analyse (efficacité et coût) ? Veuillez justifier l'approche retenue et préciser si ce choix est en faveur ou en défaveur de Libmeldy ;**
 - d. Ces situations (décrites en question a. et b) sont-elles susceptibles d'être observées en pratique courante ?

Comparateurs

8. Quelle est la proportion de patients atteints d'une forme juvénile précoce (EJ) asymptomatique ou paucisymptomatique éligibles à Libmeldy qui seraient susceptibles de recevoir une greffe de cellules souches hématopoïétiques en France ?

Horizon temporel et durée de simulation

9. Pour chaque type de maladie, veuillez justifier le choix d'un horizon temporel vie entière, au regard notamment :
- de l'âge de la population simulée à l'initiation de la modélisation et de l'espérance de vie de la population traitée par BSC dans l'indication évaluée et de la population générale française. Il est attendu que l'âge moyen de la cohorte modélisée n'excède pas l'espérance de vie de la population générale ;
 - de la qualité des données de preuve (efficacité et tolérance) disponibles ainsi que de la forte incertitude générée par la méthode d'estimation de l'efficacité relative et son extrapolation au cours du temps en l'absence de données sur l'intégralité de la durée de la simulation ;

En l'absence d'arguments suffisants, l'horizon temporel choisi dans l'analyse de référence pourra être modifié.

Veuillez fournir une exploration complète de l'incertitude pour les analyses de sensibilité en scénario qui testeraient des horizons temporels alternatifs.

CHOIX DE MODELISATION

Structure du modèle

10. Pouvez-vous justifier la définition de 8 états de santé compte tenu des contraintes associées aux faibles effectifs permettant le calcul des probabilités de transition et le manque de robustesse de l'estimation de l'efficacité relative ?
11. Veuillez justifier le choix de définir les états de santé du modèle par le score GMFC-MLD plutôt que par le score GMFM, qui constitue un critère de jugement principal de l'essai 201-222.

Population simulée

12. Bien que l'exercice soit complexe dans un contexte de maladie rare, les éléments actuels ne permettent pas d'assurer la transposabilité de la population simulée à la population française qui sera traitée en pratique courante. Il est attendu une analyse comparative plus approfondie avec la présentation dans un tableau :
- des caractéristiques des patients français traités pendant la période d'accès précoce post-AMM ;
 - de toutes les données de vie réelle françaises ou européennes documentant les caractéristiques de la population simulée notamment en termes d'âge, de score GMFC-MLD, de taux d'ARSA au diagnostic ou tout autre critère clinique pertinent.

Les différences observées devront être discutées au regard de leur impact potentiel sur l'estimation de l'efficacité et sa transposition en condition réelle d'utilisation.

13. Mis à part le faible nombre de patients inclus dans le cadre de la récente autorisation d'accès précoce, y a-t-il d'autres raisons pour lesquelles ils ne devraient pas être considérés comme représentatifs des patients éligibles à Libmeldy en France comme mentionné à la page 37 du rapport technique ?

14. En pratique courante, concernant la variable âge :
- a. Quel est l'âge moyen attendu des patients qui se verront proposer le traitement par Libmeldy ?
 - b. Pouvez-vous comparer cet âge à celui de la population simulée à l'initiation de la simulation, et discuter de l'impact sur les résultats de l'analyse de l'éventuel écart d'âge attendu ?
 - c. Des analyses de sensibilité en scénario faisant varier l'âge tout en réévaluant la durée de la simulation (afin de tenir compte de l'espérance de vie de la cohorte) pourraient être proposées et, si jugé pertinent et en fonction des éléments apportés, une adaptation de l'analyse de référence pourra être faite.

Événements intercurrents

15. Les complications cognitives sont considérées uniquement dans l'ACU exploratoire afin d'intégrer l'impact sur la qualité de vie qu'elles génèrent. Dans quelle mesure ces complications pourraient-elles également influencer l'efficacité et les coûts ?
16. Il est supposé que les événements indésirables (EI) associés au busulfan sont pris en charge lors de l'hospitalisation. Pouvez-vous davantage étayer cette hypothèse au regard de la durée moyenne d'hospitalisation associée au GHM retenu, du délai d'apparition et de résolution des EI ?

Intégration des données cliniques

Les questions suivantes portent sur la validité de la méthode d'intégration des données cliniques retenues pour quantifier le bénéfice additionnel de Libmeldy sur le BSC, notamment en termes de score GMFC-MLD, lequel constitue un prérequis à la démonstration de l'efficacité.

Sources de données

- 17. Les données d'efficacité de Libmeldy sont extraites de l'analyse intégrée de données de plusieurs études. Des écarts sont observés entre l'effectif total des différentes études disponibles et la taille de la population finalement retenue pour informer l'efficacité de Libmeldy. En lien avec la question 4, pouvez-vous, présenter à l'aide d'un flow chart la population d'analyse finale et expliquer l'écart éventuel ?**

Explication : la Figure 1 p.14 du rapport technique présente 2 essais cliniques et 3 programmes d'accès dérogatoire totalisant 39 patients. Or page 45 il est indiqué que seules les données de 34 patients contribuent à l'analyse.

18. Pouvez-vous davantage discuter du risque d'hétérogénéité entre les différentes études considérées pour évaluer l'efficacité des traitements ? Et préciser si des tests spécifiques de mesure de l'hétérogénéité ont été menés ?
- 19. Veuillez présenter dans un tableau les caractéristiques des patients de chaque étude et comparées au sein d'un même bras de traitement et de façon globale entre bras de traitement. Les potentielles différences devront être mises en évidence et discutées notamment en fonction de leur impact sur l'effet traitement.**

Méthode d'estimation des effets relatifs des traitements

20. Pouvez-vous confirmer si une méthode d'appariement a été menée pour comparer l'efficacité de l'ensemble des données intégrées pour Libmeldy aux données de la cohorte historique évaluant le BSC ? Si oui, pouvez-vous fournir toute la documentation relative à l'application de cette approche.

Le SEM rappelle qu'une intégration d'effet sans prise en compte des caractéristiques des patients et sans ajustement adéquat de ces dernières s'apparente à une comparaison naïve, qui n'est pas pertinente et recommandée d'un point de vue méthodologique.

Notamment pouvez-vous :

- a. présenter la méthode d'identification des potentielles variables d'appariement pertinentes dans la pathologie, en justifiant celles finalement considérées pour l'ajustement des populations,
- b. discuter de la comparabilité des groupes comparés après appariement,
- c. discuter de l'incertitude associée au résultat du fait de la non prise en compte de toutes les variables d'intérêts (i.e. les éventuels facteurs modificateurs).

Application d'un multiplicateur d'effet

21. Le rationnel clinique lié à l'application d'un multiplicateur d'effet sous Libmeldy, son lien avec l'effet démontré dans les études cliniques par rapport au BSC, et son intégration dans la modélisation posent question :
- a. Pouvez-vous décrire davantage la méthode de calcul du multiplicateur d'effet, notamment en explicitant le lien avec le critère de jugement secondaire des études (score GMFC-MLD) ?
 - b. Pouvez-vous argumenter la pertinence clinique d'appliquer un multiplicateur spécifique à la nature de la réponse en lien avec l'effet démontré dans les études cliniques ?
 - c. Pouvez-vous justifier l'application d'un multiplicateur d'effet différent selon l'état de santé en lien avec les critères d'évaluation et l'effet démontré dans les études cliniques ?
22. Pourquoi les patients en « réponse partielle stabilisée » GMFC-MLD 0→1 se voient-ils appliquer un multiplicateur d'effet dans le Tableau 15 page 53 ?

Explication : dans le rapport technique d'efficience page 52, il est pourtant indiqué que « pour la transition du stade GMFC-MLD 0 à GMFC-MLD 1, il n'est pas possible d'estimer un multiplicateur d'effet puisqu'il n'y a pas de données individuelles issues de la cohorte d'histoire naturelle ».

23. Dans la partie décrivant la méthode retenue pour documenter l'efficacité (rapport technique de l'efficience, page 49), il est fait mention de recommandations d'un groupe d'experts au sujet de ce multiplicateur, pouvez-vous expliciter sa composition et fournir le compte rendu de la réunion ?

Hypothèses générales sur l'application de l'effet traitement

La modélisation de l'effet traitement au cours du temps repose principalement sur la répartition initiale des patients selon la réponse au traitement jugée sur les données à 2 ans, en supposant une trajectoire différente pour chaque groupe.

24. Au-delà des arguments sur le mécanisme d'action de Libmeldy, comment expliquer cliniquement une réponse variable au traitement alors que dans tous les cas le taux d'ARSA est redevenu normal ou supérieur à la normale ?
25. Existe-t-il des biomarqueurs prédictifs qui faciliteraient l'identification des patients « bons répondeurs » ?
26. Veuillez présenter le panel Plot du score GMFC-MLD ainsi que de tous les critères ayant permis d'évaluer la réponse au traitement pour l'ensemble des patients traités par Libmeldy dans le cadre des études cliniques.
 - a. Pour chaque patient, pouvez-vous préciser la durée de suivi et le type de réponse évaluée (complète, partielle stabilisée...);
 - b. Suite à l'analyse de l'évolution des résultats après 2 ans pour chaque patient, veuillez justifier en quoi l'effet observé à 2 ans peut être considéré comme durable.

Explication : la classification des patients selon leur réponse au traitement repose sur l'évaluation de plusieurs critères (GMFC-MLD, DQ, score total du GMFM). Actuellement, seuls le panel Plot du score GMFC-MLD des patients inclus dans l'étude 201-222 sont présentés, et suggèrent une progression de la maladie chez certains patients après 2 ans.

Il subsiste des préoccupations quant à la modélisation de la proportion de patients dans chaque groupe de réponse à partir des données à 2 ans, dans un contexte où des données sur un suivi supérieur pourraient être mobilisées.

27. En lien avec la question précédente, une interrogation réside aussi sur la répartition des états GMFC-MLD dans lesquels les patients en réponse partielle sont supposés se stabiliser pendant 12 ans. Par exemple, au travers du cas du patient MLD06 ayant plusieurs progressions du score GMFC-MLD après 2 ans, veuillez expliciter le délai à partir duquel le patient est considéré stabilisé ?
28. Concernant l'hypothèse formulée d'un maintien de l'effet de Libmeldy pendant 12 ans chez les patients ayant une réponse complète ou une réponse partielle stabilisée :
 - a. Pouvez-vous justifier cliniquement l'hypothèse retenue sur l'effet traitement, semblant s'apparenter à une « stabilisation fonctionnelle » pendant une durée déterminée, et ses implications dans le temps sur le risque de progression et de mortalité ?
 - b. Quelle est la proportion de patients encore suivis à 12 ans ?
 - c. A la lumière des éléments de réponses apportés aux questions précédentes, pouvez-vous discuter la plausibilité d'une durée de stabilisation de 12 ans, en particulier pour les patients en réponse partielle stabilisée (cf Q26) ?
29. Dans quelle mesure le taux mensuel de perte d'efficacité de 0,02% observé pour une autre thérapie génique indiquée dans une pathologie différente pourrait-il s'appliquer aux patients traités par Libmeldy dans l'indication évaluée, sans être sous-estimé ?

En fonction des justifications apportées, les hypothèses relatives au maintien de l'efficacité dans le temps en analyse de référence pourraient être modifiées.

Estimation des probabilités de transition

30. Un « délai de prise de greffe » de 3 mois est appliqué uniquement pour la population juvénile précoce paucisymptomatique, correspondant au temps nécessaire pour que Libmeldy agisse après son administration.

- a. Pouvez-vous argumenter cliniquement le choix de ne pas appliquer ce délai pour les patients asymptomatiques (infantiles et juvéniles) ? Chez ces patients, comment la possible évolution rapide de la maladie au stade symptomatique entre l'administration de Libmeldy et la prise de greffe est-elle prise en compte ?
 - b. Pouvez-vous justifier ce délai de prise de greffe de 3 mois chez les patients EJ paucisymptomatiques, au regard de l'évolution du profil d'activité d'ARSA après 3 mois dans la figure 9 du rapport technique et des bornes considérées ?
31. Veuillez expliciter le calcul permettant d'estimer le temps moyen avant progression entre l'état GMFC-MLD 0 → GMFC-MLD 1 fixé à 9,4 mois chez les patients avec une forme juvénile précoce (Tableau 9 page 47) ?
 32. Pouvez-vous expliquer les étapes de calculs précédant les formules d'estimation des probabilités mensuelles de transition (p.52 du rapport technique) ?
 33. Les Tableaux 18, 22 et 26 du rapport technique de l'efficacité (page 55, 57 et 58) présentent des probabilités de transition non nulles vers des états plus sévères de la maladie pour les patients en « réponse complète » dans le bras Libmeldy. Pouvez-vous clarifier comment ces probabilités sont estimées et appliquées dans le temps au regard de l'absence de multiplicateur d'effets pour ces patients (Tableau 15) et de la caractérisation de ce groupe de patients telle que présentée dans le paragraphe 5.4.2.1. ?
 34. À l'instar de la question précédente et en lien avec la caractérisation du groupe de patients en réponse « partielle stabilisée » après un traitement par Libmeldy, pourriez-vous clarifier comment les probabilités de transition sont appliquées durant et après la période « stabilisée » ?
 35. Concernant la population de répondeurs partiels stabilisés, pouvez-vous expliciter la durée de la progression avant stabilisation pour chaque type de la LDM en précisant la(les) source(s) sur laquelle/lesquelles se fondent ces hypothèses ?
 36. Il est supposé que près de 29 % (n=2/7) des répondeurs complets transitent au stade GMFC-MLD 1 à l'âge de 9,5 ans et se stabilisent à ce niveau pour le reste de l'horizon temporel. Veuillez :
 - a. clarifier les probabilités de transitions appliquées et les hypothèses concernant l'effet traitement retenues après 9,5 ans ;
 - b. veuillez étayer l'hypothèse d'une neuropathie périphérique résiduelle et non pas le signe d'une reprise de la progression de la maladie ;

Selon les réponses apportées, des analyses de sensibilités pourront être proposées pour faire varier la proportion de patients non stabilisés.

Données de survie

37. Il est fait l'hypothèse que la transition vers le décès dû à la LDM n'est possible qu'à partir du stade GMFC-MLD 6.
- a. Le choix d'une espérance de vie similaire à la population générale pour les états 1 à 5 doit être davantage argumenté au regard du fardeau de la maladie sur l'horizon temporel vie entière retenu.
 - b. Veuillez présenter le niveau de score GMFC-MLD des patients décédés dans la cohorte historique et l'étude 201-222.
 - c. Veuillez présenter la méthode d'estimation et d'intégration dans le temps du risque de décès lié aux complications de la LDM avant le stade 6 dans l'analyse de sensibilité en scénario.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

L'analyse principale ne tient pas compte de la qualité de vie, alors que celle-ci est attendue particulièrement impactée chez les patients atteints de LDM et les aidants. L'évaluation de la pertinence de ce choix par la CEESP nécessite la réponse préalable aux éléments suivants :

38. Pouvez-vous justifier l'absence de collecte de la qualité de vie au cours des études cliniques menées depuis plusieurs années (1er patient inclus dans l'essai 201-222 en 2010) ? En ayant recours aux aidants par exemple pour répondre aux questionnaires.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

39. Veuillez préciser la durée moyenne d'hospitalisation observée dans les études cliniques à la suite de l'administration de Libmeldy, et indiquer si cela correspond en moyenne au GHM 27Z03Z sélectionné ? Une comparaison avec la durée prévue au RCP est demandée (4 à 12 semaines). En analyse de référence, le choix le plus adapté et idéalement conservateur devra être retenu. Des analyses de sensibilité en scénario pourront être proposées.
40. Le suivi des patients traités par Libmeldy est limité à 2 ans. Veuillez justifier ce choix, notamment au regard de son RCP. Tous les coûts spécifiques à Libmeldy doivent être considérés en analyse principale.

Explication : le RCP précise par exemple que les patients traités par Libmeldy doivent faire l'objet d'une surveillance régulière des anticorps anti-ARSA avant le traitement et jusqu'à 15 ans post-traitement.

41. Concernant les potentiels autres coûts associés à l'administration de Libmeldy :
- a. Le modèle intègre-t-il la possibilité de recourir à plusieurs cycles d'aphérèse, et ce paramètre est-il intégré conformément aux observations dans les essais ?
 - b. Comment est pris en compte le coût associé au prélèvement de secours de cellules souches non porteuses du gène ARSA fonctionnel ?
 - c. Comment est pris en compte le coût associé à la cryoconservation du tissu gonadique des patients évoqué dans le RCP de Libmeldy ?
 - d. Anticipez-vous une courbe d'apprentissage pour l'administration de Libmeldy aux patients, avec notamment la mise en place de nouvelles procédures dans les centres et la formation des professionnels de santé ?
 - e. Des coûts supplémentaires liés au stockage de Libmeldy dans les centres sont-ils envisagés ?

Le cas échéant, veuillez discuter de l'intégration de ces coûts dans l'évaluation économique.

42. Concernant la méthode d'intégration des coûts des dispositifs médicaux dans le modèle Excel, sauf erreur, une hypothèse d'achat annuel est considérée pour certains équipements

(poussette, fauteuil, déambulateur, chaise haute, matelas, verticalisateur, siège coque). Veuillez justifier ce choix, compte tenu de la possibilité de réutiliser un même équipement pendant plusieurs années, et malgré l'évolution de la maladie.

43. La méthode d'identification, de mesure et de valorisation des ressources consommées dans le cadre du suivi de la LDM et du handicap à partir d'avis d'experts, soulève des questions :

- Les soins palliatifs sont pris en compte dès le stade GMFC-MLD 3 contrairement aux avis d'experts (Annexe 2) qui les considèrent à un stade plus avancé ;
- Certaines prises en charge paramédicales (diététicienne, psychologue...) sont considérées tout au long de l'horizon temporel, contrairement aux avis d'experts qui estiment que ces suivis devraient être limités dans le temps ;

Veuillez discuter de la validité de ces approches et des conséquences sur l'estimation (surestimation ou sous-estimation) des coûts.

44. Pour chacun des types de la maladie, veuillez présenter les coûts mensuels par états de santé du modèle.

Exemple de présentation (à titre indicatif).

Bras BSC	Niveau GMFC-MLD							Age
	0	1	2	3	4	5	6	
Hospitalisation								/
Médicaments								0-5
								5-18
								18+
(...)								
TOTAL								0-5
								5-18
								18+
								0-18+

VALIDATION

45. Concernant l'exercice de validité interne, pouvez-vous, à minima :

- comparer la répartition des patients dans les différents états de santé du modèle aux données des essais sur lesquelles repose l'estimation des probabilités de transition, à différents points temporels ?
- comparer la proportion de patients en vie dans le modèle avec les données statistiques issues des tables de mortalité de l'INSEE ?

46. L'étape de validation des simulations par le modèle est insuffisante. Il est attendu une présentation développée de la validation externe du modèle, notamment en discutant des résultats sortis du modèle par rapport aux données de la littérature pour le bras BSC.

Explication : Les résultats en termes de survie globale décrits dans la littérature et par les experts (Annexe 2 : âge moyen au décès d'environ 6 ans pour les formes infantiles tardives dans la cohorte d'histoire naturelle) apparaissent inférieurs à ceux finalement modélisés pour le bras BSC, ce qui

pourrait avoir pour conséquence de surestimer les coûts de suivi des patients sous BSC seul dans les états de santé les plus sévères.

Pouvez-vous, à minima :

- a. comparer le temps moyen passé dans chaque état ou la répartition des patients dans les différents états de santé du modèle modélisée dans le bras BSC avec les données disponibles dans la littérature (dont les études en vie réelle) à différents points temporels ?
 - b. compléter le Tableau 76 de la page 97 pour les patients atteints d'une forme EJ précoce paucisymptomatique.
47. La méthode d'identification et d'estimation des fréquences de recours aux ressources consommées sur avis d'experts fragilise l'estimation des coûts de prise en charge de la maladie et du handicap. Pouvez-vous discuter de la validité externe des résultats de coûts de suivi en vous appuyant sur :
- a. des bases de données médico-administratives nationales et/ou étrangères ;
 - b. des données issues de la littérature ;
 - c. une comparaison avec des coûts de prise en charge dans des pathologies relativement proches en termes de niveau de handicap.
-

ANALYSES DE SENSIBILITE

48. Veuillez intégrer le prix de Libmeldy dans l'analyse de sensibilité déterministe.
- 49. Il est attendu que les paramètres clés jouant un rôle dans l'estimation de l'effet du traitement soient testés dans le cadre d'analyse de sensibilité en scénario, en considérant une ou plusieurs hypothèses plus défavorables au produit évalué. En particulier sur :**
- la répartition des patients selon la réponse au traitement ;
 - la durée de stabilisation des patients (et éventuellement la proportion de renouvellement cellulaire par cycle);
 - les multiplicateurs d'effet.

Explication : compte tenu des données disponibles, les hypothèses retenues en analyse de référence pour modéliser l'effet du traitement au cours du temps ne peuvent être confirmées et ne sont pas nécessairement les plus défavorables au produit évalué. Ces scénarios alternatifs doivent permettre de rendre compte de l'impact de ces hypothèses sur les résultats par rapport à l'analyse principale.

50. Les coûts de suivi sont testés individuellement dans les ASD et ASP par état de santé et classe d'âge. Compte tenu des économies revendiquées par Libmeldy et des préoccupations sur la méthode d'identification, de mesure, et de valorisation des ressources consommées, pouvez-vous présenter, dans une analyse de sensibilité, un scénario explorant l'impact d'une baisse de 20% de l'intégralité des coûts unitaires de prise en charge de la LDM

Analyses d'impact budgétaire

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

OBJECTIF

1. Pouvez-vous reformuler l'objectif de l'AIB afin qu'il soit en accord avec la population modélisée éligible à Libmeldy dans le contexte actuel de diagnostic de la LDM ?

Prise en charge

2. En l'absence d'option thérapeutique, tous les enfants nés dans une famille avec des antécédents de LDM sont-ils actuellement testés à un stade pré-symptomatique ?
3. Comment le diagnostic de la forme EJ paucisymptomatique est-il réalisé en pratique, notamment pour les patients sans antécédents familiaux de LDM ?

HORIZON TEMPOREL

4. Veuillez justifier le choix de l'horizon temporel en fonction de la diffusion de Libmeldy sur le marché ainsi que des éventuelles modalités thérapeutiques qui pourraient être commercialisées dans les prochaines années dans la LDM ?

POPULATION CIBLE ET REJOINTE

5. Pouvez-vous expliquer comment est pris en compte le diagnostic de la LDM dans le calcul de la population cible dans l'AIB ?
6. Pouvez-vous expliciter les hypothèses qui ont participées à estimer que 3,5 patients/ an seraient éligibles à Libmeldy dans l'analyse d'impact budgétaire ? En précisant notamment le rationnel sur lequel se base la projection de 0,5 patient/ an avec une forme EJ paucisymptomatique ?
7. Est-il attendu une augmentation du nombre de patients diagnostiqués suite à l'introduction de Libmeldy ?

COUTS

8. En cohérence avec l'ACE, pouvez-vous discuter de la validité de la méthode de valorisation du suivi médical (matériel médical, hospitalisation ...) dans l'AIB et des conséquences sur l'estimation des dépenses annuelles ?

ANALYSE DE SENSIBILITE

9. Pouvez-vous présenter des analyses de sensibilité en scénarios sur la projection de la population rejointe traduisant l'évolution éventuelle des modalités de réalisation du diagnostic de la LDM suite à l'arrivée de Libmeldy et interpréter ces résultats ?
10. En cohérence avec l'ACE, d'autres analyses de sensibilité sont attendues :
 - a. pour tester la proportion de patients dans les différents états de santé en se basant sur des hypothèses alternatives concernant l'effet du traitement ;
 - b. pour tester de façon moins favorables la prise en compte des coûts de suivi de la maladie et du handicap.

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 Structure du modèle	18
Figure 2. Diagramme de flux des patients traités par Arsa-cel inclus dans l'évaluation économique	46
Figure 3 : Classification GMFC-MLD (Gross Motor Function Classification in metachromatic leukodystrophy)	50
Figure 4. Box Plot du score GMFM (%) en fonction du score GMFC dans la LDM	50
Figure 5. Moyenne (IC 95%) du score GMFM (%) en fonction du score GMFC dans la LDM	51
Figure 6. Profil d'activité ARSA in Total PBMC (nmol/mg/h) par sous-population	51
Figure 7. Transitions modélisées chez les patients répondeurs partiels stabilisés, infantiles tardifs	54
Figure 8. Transitions modélisées chez les patients répondeurs partiels stabilisés, juvéniles précoces pré-symptomatiques	54
Figure 9. Fonctions paramétriques testées pour ajuster les données de survie au stade GMFC-MLD 6	55
Figure 10. Analyse probabiliste pour la forme infantile tardive asymptomatique	96
Figure 11. Analyse probabiliste pour la forme Juvénile précoce asymptomatique	96
Figure 12. Analyse probabiliste pour la forme Juvénile précoce paucisymptomatique	97
Figure 13. Présentation synthétique de l'estimation d'impact budgétaire d'Arsa-cel	98

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	10
Tableau 2. Synthèse des réserves sur l'étude d'impact budgétaire	11
Tableau 3. Contexte administratif*	12
Tableau 4. Contexte clinique	13
Tableau 5 Caractéristiques des populations simulées à l'entrée du modèle	16
Tableau 6 Validation externe des simulations sous BSC : âge médian au décès	25
Tableau 7. Comparaison des caractéristiques de base des patients inclus dans le programme d'essais cliniques OTL-200	46
Tableau 8 : Résumé des caractéristiques de base des patients du programme d'essais cliniques OTL-200 par rapport aux patients de l'histoire naturelle	48
Tableau 9. Cohorte d'histoire naturelle TIGET (Infantile tardif asymptomatique)	51
Tableau 10. Cohorte d'histoire naturelle TIGET-NHx (Juvénile précoce)	52
Tableau 11. Essais cliniques et programmes italiens d'accès précoce protocolisés (Infantile tardif pré-symptomatique traités par Libmeldy®)	52

Tableau 12. Essais cliniques et programmes italien d'accès précoce protocolisés (Juvénile précoce pré-symptomatique traités par Libmeldy®)	52
Tableau 13. Essais cliniques et programmes italien d'accès précoce protocolisés (Juvénile précoce paucisymptomatique traités par Libmeldy®)	53
Tableau 14. Multiplicateur d'effet sous Libmeldy® et temps moyen avant transition estimés	53
Tableau 15. Critères statistiques d'ajustement aux données de survie chez les patients LI	55
Tableau 16. Critères statistiques d'ajustement aux données de survie chez les patients EJ	55
Tableau 17. Probabilités de transition du bras Libmeldy® – Population infantile tardive	56
Tableau 18. Probabilités de transition du bras BSC – Population infantile tardive	56
Tableau 19. Probabilités de transition du bras Libmeldy® – Population juvénile précoce pré-symptomatique	57
Tableau 20. Probabilités de transition du bras BSC – Population juvénile précoce pré-symptomatique	57
Tableau 21. Probabilités de transition du bras Libmeldy® – Population juvénile précoce paucisymptomatique	57
Tableau 22. Probabilités de transition du bras BSC – Population juvénile précoce paucisymptomatique	58
Tableau 23. Scores d'utilité en fonction de l'état du modèle	59
Tableau 24. Valorisation des actes biologiques	60
Tableau 25. Coût de l'hospitalisation complète pour aphérèse	60
Tableau 26. Coût d'administration correspondant au GHM 27Z03Z	61
Tableau 27. Coût de transport jusqu'au centre administrateur	61
Tableau 28. Coût d'administration correspondant au GHM 01M087	61
Tableau 29. Valorisation du coût d'une consultation chez l'hématologue	61
Tableau 30. Valorisation des actes biologiques pour le suivi post-traitement par Libmeldy®	62
Tableau 31. Coûts associés à l'administration de Libmeldy® considérés dans le modèle	62
Tableau 32. Nombre d'hospitalisations moyen annuel par niveau GMFC-MLD	63
Tableau 33. Hospitalisation pour soins palliatifs par niveau GMFC-MLD	63
Tableau 34. Nombre annuel de passages aux urgences	63
Tableau 35. Coût de l'hospitalisation de jour pour bilan	63
Tableau 36. Coût de l'hospitalisation pour pneumopathie pour âge < 18 ans	63
Tableau 37. Coût de l'hospitalisation pour pneumopathie pour âge > 17 ans	64
Tableau 38. Valorisation des coûts liés aux soins palliatifs	64
Tableau 39. Coût du forfait accueil et traitement des urgences	64
Tableau 40. Suivi médical des patients atteints de LDM	64
Tableau 41. Nombre de bilan biologique annuel	65
Tableau 42. Acte technique annuel	65
Tableau 43. Acte technique annuel	66

Tableau 44. Nombre d'injection de toxine botulique	67
Tableau 45. Traitements médicamenteux	68
Tableau 46. Répartition des patients GMFC-MLD 6	69
Tableau 47. Coût de l'hospitalisation au stade GMFC-MLD 6	70
Tableau 48. Coût journalier du GHM 01M084	70
Tableau 49. Ressources consommées, coûts considérés dans le CEM	70
Tableau 50. Coûts mensuels par niveau GMFC-MLD et par âge	74
Tableau 51. Choix méthodologiques des modèles déposés par ORCHARD auprès d'une agence HTA Européenne et du modèle développé par l'ICER	75
Tableau 52. Comparaison des résultats publiés	78
Tableau 53. Résultats actualisés de l'analyse principale en années de vie sur un suivi de 30 ans – population infantile tardive	79
Tableau 54. Coûts actualisés par poste et par état de santé pour chaque intervention comparée, sur un suivi de 30 ans – population infantile tardive	79
Tableau 55. Résultats actualisés de l'analyse principale en années de vie sur un suivi de 30 ans – population juvénile précoce asymptomatique	80
Tableau 56. Coûts actualisés par poste et par état de santé pour chaque intervention comparée, sur un suivi de 30 ans – population juvénile précoce asymptomatique	80
Tableau 57. Résultats actualisés de l'analyse principale en années de vie sur 30 ans – population juvénile précoce paucisymptomatique	80
Tableau 58. Coûts actualisés par poste et par état de santé pour chaque intervention comparée, sur une durée de 30 ans – population juvénile précoce paucisymptomatique	81
Tableau 59. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes pour la population infantile tardive	81
Tableau 60. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes pour la population juvénile précoce pré-symptomatique	83
Tableau 61. Paramètres considérés dans les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes pour la population juvénile précoce paucisymptomatique	86
Tableau 62. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation - Population infantile tardive	89
Tableau 63. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation - Population juvénile précoce asymptomatique	90
Tableau 64. Analyses de sensibilité sur les choix structurants et les choix de modélisation - Population juvénile précoce paucisymptomatique	92
Tableau 65. Résultats actualisés de l'analyse complémentaire	95
Tableau 66. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les choix structurants	95
Tableau 67. Résultats des analyses de sensibilité réalisée sur les hypothèses de modélisation	95
Tableau 68. Structure d'une cohorte sur 12 mois entre les différents états GMFC-MLD – Population infantile tardive – Arsa-cel	98
Tableau 69. Structure d'une cohorte sur 12 mois entre les différents états GMFC-MLD – Population infantile tardive – BSC	99

Tableau 70. Structure d'une cohorte sur 12 mois entre les différents états GMFC-MLD – Population juvénile précoce pré-symptomatique – Arsa-cel	99
Tableau 71. Structure d'une cohorte sur 12 mois entre les différents états GMFC-MLD – Population juvénile précoce pré-symptomatique – BSC	99
Tableau 72. Structure d'une cohorte sur 12 mois entre les différents états GMFC-MLD – Population juvénile précoce paucisymptomatique – Arsa-cel	100
Tableau 73. Structure d'une cohorte sur 12 mois entre les différents états GMFC-MLD – Population juvénile précoce paucisymptomatique – BSC	100
Tableau 74. Ressources consommés, coûts unitaires et coûts par cycle	101
Tableau 75. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario – Population infantile tardive	103
Tableau 76. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario – Population juvénile précoce pré-symptomatique	104
Tableau 77. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario – Population juvénile précoce paucisymptomatique	104
Tableau 78. Coûts annuels par poste de coûts pour chaque scénario – Population combinée	105
Tableau 79. Résultats des analyses de scénario sur la population cible – Population combinée	105
Tableau 80. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation – Population infantile tardive	106
Tableau 81. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation – Population juvénile précoce pré-symptomatique	106
Tableau 82. Résultats des analyses de sensibilité sur les choix structurants et de modélisation – Population juvénile précoce paucisymptomatique	106

Références bibliographiques

Elgün S, Waibel J, Kehrer C, van Rappard D, Böhringer J, Beck-Wödl S, et al. Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 11 juin 2019;14(1):136.

Fumagalli F, Zambon AA, Rancoita PMV, Baldoli C, Canale S, Spiga I, et al. Metachromatic leukodystrophy: A single-center longitudinal study of 45 patients. *J Inherit Metab Dis.* sept 2021;44(5):1151-64.

Gavazzi F. (2023) Gross Motor function in pediatric onset TUBB4A-related Leukodystrophy: GMFM-88 performance and validation of GMFC-MLD in TUBB4A. *J Child Neurol.* 2023 August ; 38(8-9): 498–504.

Kehrer C, Blumenstock G, Gieselmann V, Krägeloh-Mann I, GERMAN LEUKONET. The natural course of gross motor deterioration in metachromatic leukodystrophy. *Dev Med Child Neurol.* sept 2011;53(9):850-5.

Kehrer C,... Association of Age at Onset and First Symptoms With Disease Progression in Patients With Metachromatic Leukodystrophy. *Neurology* 2021;96:e255-e266

Mahmood A, Berry J, Wenger DA, Escolar M, Sobeih M, Raymond G, et al. Metachromatic leukodystrophy: a case of triplets with the late infantile variant and a systematic review of the literature. *J Child Neurol.* mai 2010;25(5):572-80.

Abréviations et acronymes

AIC	Akaike's Information Criterion
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ASD	Analyse de Sensibilité Déterministe
ASMR	Amélioration du Service Médical Rendu
ASP	Analyse de Sensibilité Probabiliste
ARSA	Arylsulfatase A
AV	Année de vie
Bdm_IT	Base des Médicaments et Informations Tarifaires
BIC	Bayesian Information Criterion
BSC	Best supportive care (i.e meilleurs soins de support)
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
DQp	Development Quotient performance
EI	Evènement indésirable
ENC	Etude Nationale Commune de Coûts
GCSH	Grefe de cellules souches hématopoïétiques
GHM	Groupe Homogène de Malades
GHS	Groupe Homogène de séjours
GMFC-MLD	Gross Motor Function Classification in Metachromatic LeucoDystrophy
GMFM	Gross Motor Function Measure
HAS	Haute Autorité de santé
ICER	Institute for Clinical and Economic Review
ITT	Intention-to-treat (i.e intention de traiter)
IT-A	Infantile tardive asymptomatique
JP-A	Juvénile précoce asymptomatique
JP-P	Juvénile précoce paucisymptomatique
KM	Kaplan-Meier
LDM	Leucodystrophie métachromatique
mITT	Modified Intention-to-treat (i.e intention de traiter modifiée)
NABM	Nomenclature des Actes de Biologie Médicale
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NGAP	Nomenclature Générale des Actes Professionnels
QALY	Quality-adjusted life year (i.e. année de vie pondérée par la qualité)

QI	Quotient intellectuel
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SEM	Service évaluation des médicaments
SMR	Surrisque de mortalité
SSR	Soins de suite et de réadaptation
TNB	Table Nationale de Biologie

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

