



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Spinraza® (nusinersen)

Biogen France SAS

Date de validation par la CEESP : 12 décembre 2017

Le présent avis est publié sous réserve des droits de propriété intellectuelle

Sommaire

Liste des tableaux	5
Liste des figures	8
1. Avis de la CEESP	9
1.1 Contexte de l'étude.....	9
1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS.....	9
1.2.1 Analyse de l'objectif.....	9
1.2.2 Analyse coût-résultat.....	9
1.2.3 Analyse d'impact budgétaire	10
1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficacité.....	10
1.4 Conclusion de la CEESP sur l'impact budgétaire	12
1.5 Données complémentaires.....	13
2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	14
3. Annexe 1 – Contexte de la demande	15
3.1 Objet de la demande	15
3.2 Produit et indication concernés par la demande.....	15
Indication	15
Stratégie thérapeutique.....	17
Place dans la stratégie thérapeutique.....	17
Essais cliniques en cours	17
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché	17
3.4 Historique du remboursement	18
3.5 Population cible	18
4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique	20
5. Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude.....	29
6. Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficacité.....	31
6.1 Documents support de l'analyse critique	31
6.2 Objectif de l'étude d'efficacité.....	31
6.3 Choix structurants.....	32
6.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat	32
6.3.2 La perspective	32
6.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation	33
6.3.4 La population d'analyse.....	33
6.3.5 Les stratégies comparées	35
6.4 La modélisation	35
6.4.1 La population simulée.....	35
6.4.2 La structure du modèle.....	38
6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle	42
6.4.4 Estimation des probabilités de transition.....	43
6.4.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent	58
6.4.6 Processus de validation.....	58

6.5	Mesure et valorisation des états de santé.....	61
6.5.1	Méthode et données.....	61
6.5.2	Résultats de santé.....	62
6.6	Mesure et valorisation des coûts.....	64
6.6.1	Coûts pris en compte.....	64
6.6.2	Mesure, valorisation et calcul des coûts	64
6.6.3	Résultats de l'analyse de coût.....	73
6.7	Résultats et analyses de sensibilité	74
6.7.1	Résultats de l'étude d'efficience.....	74
6.7.2	Analyse de l'incertitude.....	75
6.7.3	Discussion par l'industriel des résultats	86
6.7.4	Analyse et conclusion de la HAS	88
7.	Annexe 5 – Tableau de synthèse de l'analyse d'impact budgétaire.....	90
8.	Annexe 6 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	96
8.1	Objectif de l'analyse proposée	96
8.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	96
8.3	Méthode et hypothèses	99
8.4	Mesure et valorisation des coûts.....	103
8.5	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	107
8.6	Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire	117
9.	Annexe 7 – Echange avec l'industriel	124
	Bibliographie	132

Liste des tableaux

Tableau 1 : synthèse des réserves analyse de l'efficience	14
Tableau 2 : Synthèse des réserves analyse d'impact budgétaire	14
Tableau 3 : Prévalence de la SMA en France et population éligible au nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	18
Tableau 4 : Incidence de la SMA en France – source : rapport technique de l'industriel.	19
Tableau 5 : Classification des différents types de SMA – source : rapport technique de l'industriel.	34
Tableau 6 : Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude ENDEAR – source : rapport technique de l'industriel.	35
Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude ENDEAR – source : rapport technique de l'industriel.	36
Tableau 8 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude CHERISH – source : rapport technique de l'industriel.	37
Tableau 9 : Score CHOP-INTEND attribué à chaque état de santé – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.	44
Tableau 10 : Score HFMSE attribué à chaque état de santé – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.	45
Tableau 11 : Probabilité de transition cycle 2 (64 ^{ème} jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	46
Tableau 12 : Probabilité de transition cycle 2 (64 ^{ème} jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.	46
Tableau 13 : Probabilité de transition cycle 3 (183 ^{ème} jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	47
Tableau 14 : Probabilité de transition cycle 3 (183 ^{ème} jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.	47
Tableau 15 : Probabilité de transition cycle 4 (302 ^{ème} jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	48
Tableau 16 : Probabilité de transition cycle 4 (302 ^{ème} jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.	48
Tableau 17 : Probabilité de transition cycle 5 (394 ^{ème} jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	49
Tableau 18 : Probabilité de transition cycle 5 (394 ^{ème} jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.	49
Tableau 19 : Probabilité de transition après 1 an bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	50
Tableau 20 : Probabilité de transition après 1 an bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.	50
Tableau 21 : Probabilités de transitions dans le scénario avec plateau d'amélioration pour les patients traités par nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	51
Tableau 22 : Probabilité de transition cycle 2 (92 ^{ème} jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	51
Tableau 23 : Probabilité de transition cycle 2 (92 ^{ème} jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.	51
Tableau 24 : Probabilité de transition cycle 3 (169 ^{ème} jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	52
Tableau 25 : Probabilité de transition cycle 3 (169 ^{ème} jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.	52
Tableau 26 : Probabilité de transition cycle 4 (274 ^{ème} jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	53

Tableau 27 : Probabilité de transition cycle 4 (274ème jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.	53
Tableau 28 : Probabilité de transition cycle 5 (365ème jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	54
Tableau 29 : Probabilité de transition cycle 5 (365ème jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.	54
Tableau 30 : Probabilité de transition cycle 6 (456ème jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	55
Tableau 31 : Probabilité de transition cycle 6 (456ème jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.	55
Tableau 32 : Probabilité de transition après 1 an bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	56
Tableau 33 : Probabilité de transition après 1 an bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.	56
Tableau 34 : Probabilités de transitions dans le scénario avec plateau d'amélioration pour les patients traités par nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	57
Tableau 35 : Validation du modèle dans la SMA de type I – source : rapport technique de l'industriel.	59
Tableau 36 : Validation du modèle dans la SMA de type II – source : rapport technique de l'industriel.	60
Tableau 37 : Score d'utilité appliqué par état de santé – source : rapport technique de l'industriel.	61
Tableau 38 : Résultats de santé à 60 ans – source : rapport technique de l'industriel.	62
Tableau 39 : Résultats de santé à 5 ans – source : rapport technique de l'industriel.	62
Tableau 40 : Volumes consommés et coûts unitaires – source : rapport technique de l'industriel.	64
Tableau 41 : sources utilisées pour l'estimation des coûts ambulatoires – source : rapport technique de l'industriel.	70
Tableau 42 : Résumé des coûts de suivi en ambulatoire – source : rapport technique de l'industriel.	70
Tableau 43 : SMA de type I : coûts de suivi hospitaliers – source : rapport technique de l'industriel.	71
Tableau 44 : SMA de type II et III : coûts de suivi hospitaliers – source : rapport technique de l'industriel.	71
Tableau 45 : Mesure des coûts de fin de vie ambulatoires – source : rapport technique de l'industriel.	71
Tableau 46 : Valorisation des coûts de fin de vie ambulatoires – source : rapport technique de l'industriel.	71
Tableau 47 : Mesure et valorisation des coûts d'oxygénothérapie palliative – source : rapport technique de l'industriel.	71
Tableau 48 : Répartition des coûts de fin de vie – source : rapport technique de l'industriel.	72
Tableau 49 : Coûts associés à la SMA de type I en euros 2017 sur un horizon temporel de 5 ans et actualisé à un taux de 4% par an – source : rapport technique de l'industriel.	73
Tableau 50 : Coûts associés à la SMA de type II en euros 2017 sur un horizon temporel de 60 ans et actualisé à un taux de 4% par an – source : rapport technique de l'industriel.	73
Tableau 51 : Résultats de l'analyse de référence – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.	74
Tableau 52 : Résultats de l'analyse de référence – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.	74
Tableau 53 : Analyses de sensibilité sur l'horizon temporel – source : rapport technique de l'industriel.	75
Tableau 54 : Analyses de sensibilité sur le taux d'actualisation – source : rapport technique de l'industriel.	75
Tableau 55 : Analyses de scénarios sur les hypothèses de modélisation – source : rapport technique de l'industriel.	76
Tableau 56 : Analyses de sensibilité sur le prix revendiqué pour le nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.	76
Tableau 57 : Analyses de sensibilité déterministes – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.	77

Tableau 58 : Analyses de sensibilité déterministes – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.....	79
Tableau 59 : paramètres de l'analyse de sensibilité probabiliste – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.....	81
Tableau 60 : paramètres de l'analyse de sensibilité probabiliste – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.....	83
Tableau 61 : Données ayant servies à calculer la population cible du nusinersen – source : à partir du rapport technique de l'industriel.....	97
Tableau 62 : Population cible du nusinersen, susceptible d'initier un traitement – source : à partir du rapport technique de l'industriel.....	97
Tableau 63 : parts de marché dans le scénario sans nusinersen disponible (quel que soit le type de SMA) – source : rapport technique de l'industriel.....	99
Tableau 64 : population rejointe dans le scénario sans nusinersen disponible – source : rapport technique de l'industriel.....	99
Tableau 65 : parts de marché dans le scénario avec nusinersen disponible – source : à partir du rapport technique de l'industriel.....	101
Tableau 66 : population rejointe dans le scénario avec nusinersen disponible – source : à partir du rapport technique de l'industriel.....	101
Tableau 67 : Population rejointe – SMA type I disponible – source : à partir du rapport technique de l'industriel.....	101
Tableau 68 : Population rejointe – SMA type II disponible – source : à partir du rapport technique de l'industriel.....	102
Tableau 69 : Population rejointe – SMA type III disponible – source : à partir du rapport technique de l'industriel.....	102
Tableau 70 : Coût annuel par patient de la prise en charge courante de la maladie – source : rapport technique de l'industriel.....	104
Tableau 71 : Coût annuel par patient du traitement par nusinersen (quel que soit le type de SMA) – source : rapport technique de l'industriel.....	104
Tableau 72 : Estimations du nombre de doses de nusinersen administrée – source : à partir du rapport technique et du modèle d'impact budgétaire de l'industriel.....	106
Tableau 73 : Coûts du scénario sans nusinersen disponible – SMA type I, II et III – source : rapport technique de l'industriel.....	107
Tableau 74 : Coûts du scénario sans nusinersen disponible – SMA type I, II et III – source : rapport technique de l'industriel.....	108
Tableau 75 : Impact budgétaire du nusinersen – SMA type I, II et III – source : rapport technique de l'industriel.....	109
Tableau 76 : Coûts du scénario sans nusinersen disponible – SMA type I– source : rapport technique de l'industriel.....	109
Tableau 77 : Coûts du scénario avec nusinersen disponible – SMA type I– source : rapport technique de l'industriel.....	110
Tableau 78 : Impact budgétaire du nusinersen – SMA de type I – source : rapport technique de l'industriel.....	111
Tableau 79 : Coûts du scénario sans nusinersen disponible – SMA type II– source : rapport technique de l'industriel.....	111
Tableau 80 : Coûts du scénario avec nusinersen disponible – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.....	112
Tableau 81 : Impact budgétaire du nusinersen – SMA de type II– source : rapport technique de l'industriel.....	113
Tableau 82 : Coûts du scénario sans nusinersen disponible – SMA type III– source : rapport technique de l'industriel.....	114
Tableau 83 : Coûts du scénario avec nusinersen disponible – SMA type III – source : rapport technique de l'industriel.....	115

Tableau 84 : Impact budgétaire du nusinersen – SMA de type III – source : rapport technique de l'industriel.....	116
Tableau 85 : Paramètres testés en analyses de sensibilité - SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.....	117
Tableau 86 : Paramètres testés en analyses de sensibilité - SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.....	119
Tableau 87 : Paramètres testés en analyses de sensibilité - SMA type III – source : rapport technique de l'industriel.....	121

Liste des figures

Figure 1 : Développement moteur en fonction de l'âge chez des enfants atteints de SMA versus des enfants non atteints – source : rapport technique de l'industriel.....	16
Figure 2 : Structure du modèle de Markov pour la SMA de type I – source : rapport technique de l'industriel.....	39
Figure 3 : Structure du modèle de Markov pour la SMA de type II– source : rapport technique de l'industriel.....	40
Figure 4 : Diagramme de Tornado – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.....	78
Figure 5 : Diagramme de Tornado – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.....	80
Figure 6: plan coût-résultat – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.....	82
Figure 7 : courbe d'acceptabilité – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.....	82
Figure 8 : plan coût-résultat – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.....	85
Figure 9 : courbe d'acceptabilité – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.....	85
Figure 10 : répartition des coûts avec nusinersen disponible – SMA type I, II et III– source : rapport technique de l'industriel.....	108
Figure 11 : répartition des coûts avec nusinersen disponible – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.....	110
Figure 12 : répartition des coûts avec nusinersen disponible – SMA type II– source : rapport technique de l'industriel.....	113
Figure 13 : répartition des coûts avec nusinersen disponible – SMA type III – source : rapport technique de l'industriel.....	115
Figure 14 : Diagramme de Tornado – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.....	118
Figure 15 : Diagramme de Tornado – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.....	120
Figure 16 : Diagramme de Tornado – SMA type III – source : rapport technique de l'industriel.....	122

1. Avis de la CEESP

1.1 Contexte de l'étude

L'évaluation présentée par le laboratoire Biogen France soutient une demande d'indication de Spinraza® sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients atteints d'une amyotrophie spinale 5q (SMA) infantile de type I, II et III.

L'industriel revendique une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q de type I et II et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale 5q de type III. L'industriel ne revendique pas de service médical rendu pour le traitement des patients adultes atteints d'une SMA de type IV.

Selon l'industriel, le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé supérieur à 50 millions d'euros après deux années de commercialisation.

Dans le cadre de ce dossier, les contributions des associations « Familles SMA France » et « AFM-Téléthon, Association Française contre les Myopathies » portant sur l'évaluation du Spinraza® ont été transmises à la HAS.

1.2 Conformité de l'étude médico-économique aux recommandations méthodologiques de la HAS

1.2.1 Analyse de l'objectif

L'objectif de l'évaluation est d'analyser l'efficience du nusinersen chez les patients atteints de SMA de type I et II dans la stratégie thérapeutique en considérant toutes les options thérapeutiques.

L'impact budgétaire de l'introduction du nusinersen est estimé chez les patients atteints de SMA de type I, II et III (soit l'ensemble de la population concernée par la demande de remboursement).

1.2.2 Analyse coût-résultat

La méthode sur laquelle repose l'évaluation médico-économique relative à Spinraza® est acceptable, bien qu'elle soulève des réserves méthodologiques importantes. Ces réserves sont différentes selon le type de la maladie modélisée.

Concernant l'évaluation du nusinersen dans la SMA de Type I, l'analyse médico-économique soulève trois réserves importantes :

- L'absence de prise en compte de la qualité de vie permettant d'interpréter les résultats ;
- La transposabilité de la population simulée pose question pour évaluer l'impact du produit sur la mortalité en France considérant la place de la ventilation assistée ;
- L'estimation de la répartition des patients dans les différents états de santé du modèle repose sur des hypothèses fortes et potentiellement favorables au produit concernant la possibilité de combiner différentes échelles d'évaluation de la fonction motrice et l'ajustement proposé sur la mortalité en fonction des acquis moteurs.

Concernant, l'évaluation du nusinersen dans la SMA de Type II, l'analyse médico-économique soulève deux réserves importantes :

- L'hypothèse sur les transitions dans le modèle au-delà du suivi de l'essai est favorable au produit évalué et impacte fortement les résultats de l'évaluation ;

- L'estimation des scores d'utilité, présentant des limites du fait du contexte de maladie orpheline pédiatrique, mais dont la cohérence pose question pour documenter la qualité de vie associée à certains états de santé ce qui génère une incertitude potentiellement favorable au produit évalué.

L'ensemble des réserves est repris dans l'annexe et présenté dans le tableau de synthèse des réserves (page 14) et dans le tableau de synthèse de l'analyse critique (page 20).

1.2.3 Analyse d'impact budgétaire

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire du Spinraza® est acceptable, bien qu'elle soulève deux réserves importantes concernant :

- la sous-estimation des doses de nusinersen administrées ;
- l'estimation de la population rejointe, dont la méthode de calcul n'est pas reproductible et peu transparente.

L'ensemble des réserves est repris dans l'annexe et présenté dans le tableau de synthèse des réserves (page 14) et dans le tableau de synthèse de l'analyse critique (page 90).

1.3 Conclusion de la CEESP sur l'efficience

Contexte de l'évaluation et portée de la conclusion

La SMA est une maladie génétique rare qui se caractérise par une dégénérescence des motoneurons entraînant une atrophie des muscles (hypotonie générale atteignant les 4 membres, le tronc et possiblement l'activité bulbaire dans les formes les plus sévères).

Il existe plusieurs types de SMA (dont 3 infantiles), les types I et II, évalués, sont ceux qui sont diagnostiqués les plus tôt (respectivement avant 6 mois et 18 mois) et qui sont les plus graves. Ils affectent la durée de vie (une espérance de vie < 2 ans en l'absence de ventilation assistée pour le type I et un taux de survie à 25 ans d'environ 75% pour le type II). La qualité de vie des patients ainsi que celle de leur famille sont attendues être particulièrement impactées par cette maladie.

La définition des types de SMA repose principalement sur l'âge au diagnostic et les capacités motrices acquises et ne semble pas parfaitement cloisonnée. Il convient de noter que dans le contexte de maladie rare, le délai de diagnostic reste un critère de classification fragile du fait de l'errance diagnostique pouvant s'observer en pratique. Dans les deux types des classifications, la définition de types intermédiaires illustre la porosité et les limites de cette approche. Si les données disponibles, les choix structurants et les hypothèses constitutives de chacun des modèles ne soulèvent pas les mêmes difficultés méthodologiques, les conclusions sont présentées de façon commune et reflètent les mêmes problématiques.

Si l'évaluation ne porte que sur les types I et II (estimés à respectivement 10% et 35% de la population prévalente atteinte de SMA), il est important de souligner que la population cible dans cette indication pourrait être plus large que celle évaluée. La demande de remboursement concerne également le type III et l'AMM ne spécifie pas le type de SMA 5q pour lequel le traitement est indiqué.

Les contributions d'associations de patients reçues évoquent les limites d'une approche par type dans cette pathologie et insistent sur l'importance de ne pas restreindre l'accès au traitement sur ce critère. L'importance accordée par les familles des enfants atteints de SMA à l'allongement de la durée de vie est également soulignée.

Aujourd'hui il n'existe aucun traitement étiologique, mais de nouveaux traitements pourraient être proposés dans cette pathologie dans les années à venir.

Résultats de l'évaluation

Pour la SMA de type I, sous les hypothèses et les choix retenus par l'industriel, sur un horizon temporel de 5 ans et au prix revendiqué de ████████ € PPTTC par dose, Spinraza® (nusinersen) est associé à un RDCR de 930 000 € par année de vie gagnée *versus* la prise en charge courante seule. L'incertitude autour de ce résultat peut être considérée comme importante :

- Considérant l'incertitude paramétrique globale associée aux données d'efficacité et de coûts, la probabilité que le nusinersen soit efficace est de 80% pour une disposition à payer de 1,25M€ par année de vie gagnée.
- Aucune des analyses de sensibilité réalisées ne modifie le sens des conclusions. Néanmoins, l'ajustement sur la mortalité des patients considérés comme reclassés en type II dans le modèle, ne pouvant être corroborés par les données disponibles à ce jour, augmenterait d'environ 23% le RDCR.

Une partie de l'incertitude n'est pas quantifiable et pourrait avoir des conséquences importantes sur le résultat du modèle :

- La place de la ventilation assistée dans l'essai clinique ENDEAR, dont sont issus et extrapolés les résultats de santé, ne correspond pas aux pratiques françaises. Ce décalage est présenté comme un élément expliquant la faible participation des centres français à l'essai clinique. Un moindre recours à la ventilation assistée pourrait avoir un impact sur les résultats en termes d'année de vie gagnée, mais aussi de qualité de vie.
- L'absence de prise en compte de la qualité de vie des patients limite fortement l'interprétation des résultats. L'utilisation limitée en pratique de la ventilation assistée en France est en effet associée à la volonté de ne pas prolonger les souffrances de ces enfants au détriment de la qualité de vie.

Enfin, il est à noter que les résultats à long terme présentés en analyse de sensibilité montrent que les hypothèses sur l'effet du traitement sont très optimistes (induisant dans la population simulée une survie jusqu'à 46 ans). En l'état actuel des connaissances, ces résultats à long terme sont considérés comme ininterprétables. Les résultats de l'analyse de référence présentés ci-dessus dépendent du choix de l'horizon temporel (5 ans) qui limite l'effet des hypothèses d'extrapolation.

Pour la SMA de type II, sous les hypothèses et les choix retenus, sur un horizon temporel de 60 ans et au prix revendiqué de ████████ €/dose, Spinraza® (nusinersen) est associé à un RDCR de 2 661 514 €/QALY *versus* la prise en charge courante seule. L'incertitude autour de résultat est très importante :

- A ce jour, aucun effet sur la durée de vie n'est attendu avec l'introduction du nusinersen dans la SMA de type II. Les résultats de santé sont exprimés uniquement en impact sur la qualité de vie. Or, compte tenu des données disponibles, l'estimation des QALY est incertaine.
- Considérant l'incertitude paramétrique globale associée aux données d'efficacité et de coûts, la probabilité que le nusinersen soit efficace est de 80% pour une disposition à payer de 3,13M€ par QALY.
- Au regard des hypothèses retenues sur l'effet traitement à long terme, le RDCR pourrait être sous-estimé. L'introduction d'un plateau d'amélioration augmenterait le RDCR de 60%.

Concernant les deux modèles, d'autres facteurs pourraient avoir un impact sur la transposabilité de ces résultats en vie réelle : l'observance attendue compte tenu du mode d'administration (par injection intrathécale), la possibilité d'administrer le produit en cas d'arthrodèse et l'estimation des coûts de la prise en charge courante (qui repose principalement sur l'avis de deux experts français).

L'incertitude autour des résultats étant très importante, les RDCR, pourtant extrêmement élevés, représentent une estimation basse considérant les hypothèses retenues et les données dispo-

nibles. Quel que soit le type de SMA évalué, les résultats de santé attendus avec l'introduction du nusinersen, en pratique et à long terme, sont incertains. Le prix revendiqué pour le nusinersen constitue la majeure partie des coûts (■■■■% et ■■■■% dans les types I et II respectivement) dans le modèle et a un impact strictement proportionnel sur le RDCR. **Les problématiques méthodologiques liées au contexte de maladie orpheline pédiatrique ne préjugent pas du caractère acceptable par la collectivité d'un niveau extrêmement élevé de RDCR au prix revendiqué considérant l'incertitude.**

Eu égard aux données disponibles, les évaluations économiques présentées pourraient, à tort, présenter les types I et II de SMA comme très différents. La principale différence porte sur l'âge au diagnostic et les capacités motrices pouvant être acquises. Cette classification donne des tendances globales et ne permet pas de rendre compte parfaitement de l'évolution de la maladie propre à chaque patient.

L'incertitude concernant les résultats de santé dans les deux modèles est importante :

- Dans l'évaluation médico-économique du nusinersen dans la SMA type I, l'absence de données de qualité de vie et la place de la ventilation assistée dans l'essai clinique utilisé pour estimer et extrapoler les résultats de santé génèrent une incertitude non quantifiable et favorable au produit évalué. Si le choix d'un horizon temporel à 5 ans permet de disposer de résultats interprétables, cela n'élimine en aucun cas l'incertitude qui y est associée.
- Dans l'évaluation médico-économique du nusinersen dans la SMA de type II, réalisée sur un horizon temporel de 60 ans, l'impact des hypothèses fortes et potentiellement favorables au produit sur son effet à long terme est très important. Si le choix de ne pas avoir intégré d'effet du nusinersen sur la durée de vie est cohérent avec les données disponibles, ces dernières sont fragiles pour permettre une estimation robuste de la qualité de vie et donc du RDCR.

Les problématiques méthodologiques liées au contexte de maladie orpheline pédiatrique ne préjugent pas du caractère acceptable par la collectivité d'un niveau extrêmement élevé de RDCR au prix revendiqué considérant l'incertitude.

1.4 Conclusion de la CEESP sur l'impact budgétaire

Au prix revendiqué et selon les parts de marché prévisionnelles envisagées par l'industriel, l'impact budgétaire de la mise à disposition du nusinersen dans les 3 types de SMA infantile est estimé à environ ■■■■■ M€ sur 5 ans, soit une augmentation des dépenses de ■■■■ % pour ■■■■ patients ayant initié un traitement par le nusinersen (■■■■ type I (■■■■ %), ■■■■ type II (■■■■ %), ■■■■ type III (■■■■ %)).

Bien que l'estimation de l'impact budgétaire soit déjà très élevée, elle pourrait être sous-estimée :

- La méthode d'estimation de la population rejointe n'est pas claire et non reproductible compte tenu des éléments présentés par l'industriel. Le taux de pénétration du nusinersen semble faible au regard de l'absence d'alternative disponible. Dans l'analyse proposée, seuls environ ■■■■ % des patients atteints de SMA de type I, II et III sont traités et les types IV ■■■■■. Les analyses de sensibilité sont très limitées, notamment pour tester un accroissement de la population rejointe ou des parts de marché.
- Le calcul des doses de nusinersen administrées n'est pas détaillé et ne semble pas correspondre à la posologie. En considérant que les patients incidents débutent leur traitement

chaque début d'année et en appliquant la posologie attendue, l'impact budgétaire estimé augmente de [REDACTED] millions d'euros (soit + [REDACTED] doses) par rapport à celui présenté par l'industriel, soit [REDACTED] M€.

Concernant la transposabilité des résultats :

- Aucune analyse excluant l'arthrodèse comme limitation à l'administration du traitement n'est proposée alors que des recherches sont en cours pour permettre de poursuivre ou d'initier un traitement en cas d'arthrodèse. De ce fait, les possibilités d'accès et de continuité du traitement par le nusinersen augmenteraient l'impact budgétaire.
- Il est rappelé que l'estimation des ressources consommées repose majoritairement sur le seul avis de deux experts, ce qui génère de l'incertitude.
- Enfin, la capacité des centres de référence à prendre en charge les patients pour l'administration du nusinersen (par voie intrathécale) et les implications, y compris financières, sur l'organisation des soins ne sont pas prises en compte dans l'AIB alors qu'elles constituent des éléments importants de transposabilité des résultats à la pratique courante.

L'impact budgétaire de l'introduction du nusinersen dans le panier de soins remboursables est quasi exclusivement lié au prix d'acquisition du produit, responsable de 99 % des surcoûts estimés. Cela pose la question de l'acceptabilité d'un tel niveau de dépenses liées au seul coût du traitement, comparativement aux autres postes de coûts déjà supportés par la collectivité, et par ailleurs de la soutenabilité de ces dépenses.

L'impact budgétaire la 2^e année de commercialisation est estimé à [REDACTED] M€, dont 99 % sont dus aux coûts d'acquisition du nusinersen. L'impact d'une variation de prix est strictement proportionnel sur l'impact budgétaire.

L'estimation de l'impact financier de l'introduction du nusinersen dans le panier de soins remboursables est potentiellement sous-estimée et interroge sur la soutenabilité de la dépense au niveau de prix revendiqué.

1.5 Données complémentaires

Compte tenu de l'incertitude associée à l'extrapolation des résultats de santé, des données de plus long terme et en pratique courante sont attendues afin de soutenir les hypothèses formulées et documenter l'ensemble des résultats à prendre en compte. En particulier, sont attendues des données :

- sur l'espérance de vie chez les patients français de type I et sur l'impact de l'introduction du nusinersen sur la prise en charge par ventilation assistée ;
- sur l'effet à long terme du traitement, en particulier sur la poursuite et le maintien de l'acquisition de capacités motrices pour les types I et II ;
- sur la qualité de vie pour les patients atteints de SMA de type I et II ;
- sur la durée de traitement en vie réelle ;
- sur les consommations de soins des patients ;
- sur le nombre de patients traités par le nusinersen correspondant aux différents types de SMA.

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 analyse de l'efficacité

Libellé de la réserve	-	+	++
Choix structurants			
TYPE I : Absence de données de qualité de vie permettant d'interpréter ou de discuter les résultats.		+	
Modélisation			
TYPE I : Population simulée peu transposable à la population française pour le type I considérant la place de la ventilation assistée dans l'essai ENDEAR.		+	
TYPE I : Estimation de la répartition des patients reposant sur des hypothèses fortes et potentiellement favorables au produit (combinaison d'échelle, ajustement sur la mortalité)		+	
TYPE II : Hypothèses sur les transitions au-delà du suivi de l'essai favorables au produit évalué et ne pouvant pas être corroborées par les données disponibles (pas de dégradation possible sous nusinersen).		+	
TYPE I et II : Extrapolation de la survie reposant sur des données de la littérature relativement anciennes et non françaises (absence de données sur l'histoire de la maladie en France).	-		
Mesure et valorisation des états de santé et des coûts			
TYPE II : Les scores de qualité de vie sont à interpréter avec précautions compte tenu des difficultés de recueil en population pédiatrique et des limites méthodologiques associées : la cohérence des scores entre les états de santé est discutable (valeur inférieure en « amélioration légère » comparativement à « détérioration » et « stabilisation », valeur en « perte de fonctions » supérieure à « amélioration modérée »). Cela génère une incertitude non quantifiable et potentiellement favorable au produit.		+	
Résultats et analyses de sensibilité			
TYPE I : Absence d'un scénario avec critère de survie sans ventilation assistée (à la place de la survie globale).	-		

Tableau 2 : Synthèse des réserves analyse d'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Population rejointe : hypothèses et calcul non explicités.		+	
Calcul du nombre de doses administrées non présenté et non conforme à la posologie. Impact budgétaire sous-estimé d'environ ■■■ M€.		+	
Analyses de sensibilité sur la population rejointe et les prévisions de parts de marché insuffisantes.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Objet de la demande

L'évaluation, présentée par le laboratoire Biogen France SAS s'inscrit dans le contexte d'une demande d'inscription de SPINRAZA® (nusinersen) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne la population des patients atteints d'une amyotrophie spinale 5q (SMA) infantile de type I, II et III.

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 pour les types I et II de SMA :

- l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu important (ASMR II) ;
- le chiffre d'affaires annuel prévisionnel a été estimé à plus de ■ millions d'euros après deux années de commercialisation toutes indications confondues.

3.2 Produit et indication concernés par la demande

Nusinersen est un oligonucléotide antisens. Il s'agit d'un fragment d'ARN qui peut se lier spécifiquement à un ARN pré-messager naturel : la séquence nucléotidique de l'oligonucléotide antisens est complémentaire de celle de l'ARN pré-messager qu'il cible.

Par ce mécanisme, nusinersen a pour effet d'augmenter la production de protéine SMN fonctionnelle en agissant sur l'épissage du gène *SMN2* ce qui permet d'agir sur la dégénérescence des motoneurons qui caractérise la SMA.

Indication

Nusinersen est indiqué dans le traitement de l'amyotrophie spinale 5q (SMA).

La SMA est une maladie rare d'origine génétique, transmise selon un mode autosomique récessif, caractérisée par une dégénérescence des motoneurons entraînant une atrophie des muscles du tronc et des membres, allant souvent jusqu'à la paralysie complète de ces derniers.

Dans 95% des cas, la SMA est causée par la délétion homozygote d'un seul gène sur le chromosome 5q, le gène *SMN1* (*Survival of Motor Neuron*) responsable de la majorité de la production de protéine de survie des motoneurons (protéine SMN). Bien qu'il y ait des variations, la sévérité de la SMA est inversement proportionnelle au nombre de copies du second gène *SMN2* et les patients de type 1 ne possèdent qu'une ou plusieurs copies du gène *SMN2*. Des délétions du gène NAIP (5q13.1) ont aussi été identifiées et pourraient influencer la sévérité de la maladie.

La SMA est caractérisée cliniquement par une atteinte motrice périphérique pouvant être grave et très invalidante, qui met en cause le pronostic vital. Les manifestations cliniques sont provoquées par une dégénérescence progressive des motoneurons du système nerveux central (SNC) principalement au niveau de la corne antérieure de la moelle épinière. L'atteinte de ces cellules altère la stimulation des fibres musculaires et diminue le tonus musculaire. Ainsi, une hypotonie générale et symétrique s'installe, atteignant les quatre membres, le tronc et possiblement l'activité bulbaire dans les formes les plus sévères. Les fonctions cognitives sont en revanche préservées.

Chez l'enfant, le développement du squelette repose en partie sur un fonctionnement normal des muscles. Une scoliose ainsi que des rétractions musculaires et des contractions articulaires finissent par survenir. En revanche, les muscles des organes (contrôle de la vessie par exemple) ne sont pas touchés, mais une constipation importante est souvent présente. De même, un reflux gastro-œsophagien est fréquemment observé.

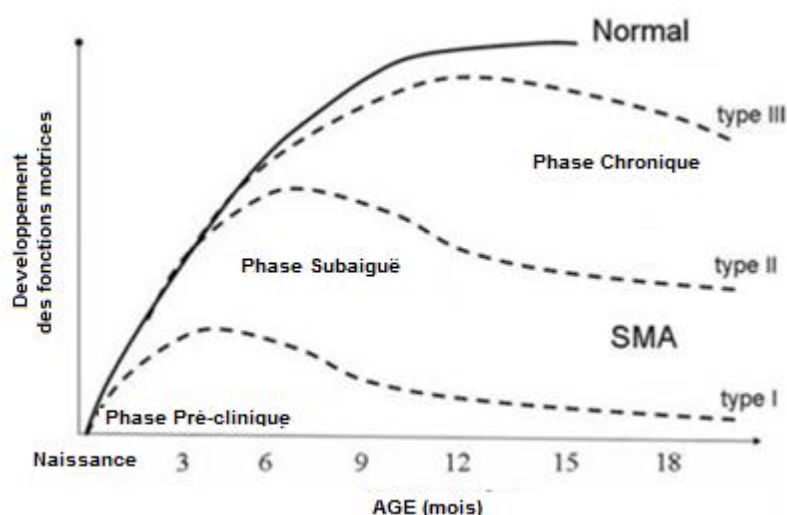
Il existe plusieurs types de SMA :

- Le type I, appelé maladie de Werdnig-Hoffmann ou amyotrophie spinale infantile sévère, apparaissant avant l'âge de 6 mois et caractérisé par l'absence d'acquisition de la station assise et une espérance de vie < 2 ans en l'absence de ventilation assistée. Les difficultés respiratoires sont généralement à l'origine du mauvais pronostic vital.
- Le type II, ou amyotrophie spinale infantile intermédiaire, survenant à l'âge de 6 à 18 mois. De manière générale, les enfants perdent les fonctions acquises (station assise et marche si acquise), mais ils restent capables de tenir leur tête et de se servir de leurs mains. Au fur et à mesure que ces enfants grandissent et prennent du poids, leurs capacités motrices diminuent, une scoliose apparaît, nécessitant le port d'un corset ou une arthrodeèse afin d'en limiter l'évolution. En raison de la fragilité de leurs os, ces enfants peuvent présenter des fractures lors de traumatismes bénins. Le taux de survie à 25 ans est d'environ 75% ; la survie dépend principalement de la prise en charge des affections respiratoires.
- Le type III, aussi appelé amyotrophie spinale juvénile ou maladie de Kugelberg-Welander, survenant après l'âge d'acquisition de la marche (après 18 mois - 2 ans : distinction entre IIIa avant les 3 ans et IIIb entre 3 et 10 ans). Les difficultés pour marcher, courir, monter et descendre les escaliers, sont fréquentes, et le caractère évolutif de la maladie peut mener à une détérioration de la motricité acquise. Il y a peu ou pas d'atteinte respiratoire. L'espérance de vie est presque normale.
- Le type IV ou amyotrophie spinale adulte, survenant après 20 ans.

Les trois premiers types regroupent les différentes formes d'amyotrophies spinales infantiles.

De façon schématisée, le graphique ci-dessous illustre les manifestations de la maladie sur le développement des enfants atteints de SMA par rapport au développement normal.

Figure 1 : Développement moteur en fonction de l'âge chez des enfants atteints de SMA versus des enfants non atteints – source : rapport technique de l'industriel.



Pour les types I et II, les principales complications associées à la maladie sont d'ordre respiratoire, gastrique et articulaire.

Le diagnostic repose sur l'examen clinique et les éventuels antécédents familiaux, il peut être confirmé par l'examen génétique (un conseil génétique doit être proposé aux familles).

Stratégie thérapeutique

Il n'existe à ce jour aucun traitement étiologique de la maladie et aucune alternative médicamenteuse au nusinersen.

La prise en charge d'un patient atteint de SMA est d'ordre symptomatique et nécessite une approche pluridisciplinaire aux niveaux neurologique, orthopédique, respiratoire, digestif, éducationnel, psychologique et social. Ces soins doivent être prodigués le plus tôt possible et plus particulièrement dans les types I et II afin d'anticiper les complications articulaires, thoraciques, pulmonaires et nutritionnelles liées à la progression de la maladie (J-M. Cuisset, et B. Estournet, 2012).

En France, pour les patients les plus sévères, SMA de type I, la prise en charge s'articule plus particulièrement autour de soins d'accompagnement palliatifs en évitant les traitements invasifs (Barniéras et al. 2014).

Place dans la stratégie thérapeutique

Nusinersen est le premier traitement étiologique de la SMA. Il s'agit d'un traitement de 1^{ère} intention.

Le traitement par nusinersen est complémentaire de la prise en charge multidisciplinaire proposée à ce jour.

Il est administré par voie intrathécale par ponction lombaire.

Le traitement doit débuter le plus tôt possible après le diagnostic, avec 4 doses de charges aux jours 0, 14, 28 et 63 suivi d'une dose d'entretien tous les 4 mois. La dose recommandée est de 12 mg (5ml) par administration.

Essais cliniques en cours

En septembre 2017, 2 essais de phase III sont enregistrés dans la base clinicaltrials, l'un concerne le traitement de la SMA de type I et l'autre de la SMA de type II. Ces deux essais sont ceux utilisés dans la présente évaluation.

3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Nusinersen a reçu une désignation de médicament orphelin le 02 avril 2012 qui a été renouvelée le 25 avril 2017.

Autorisation d'utilisation temporaire (ATU) : en France, des ATU nominatives pour les patients atteints de SMA de types I et II ont été octroyées depuis septembre 2016.

Une ATU de cohorte a été octroyée le 12 mai 2017 et elle effective depuis le 8 juin 2017 pour le « traitement des patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale 5q et n'ayant jamais atteint un stade de marche autonome ».

A la date du 2 juin 2017, ■ patients étaient traités par nusinersen dans le cadre d'une ATU.

Autorisation de mise sur le marché (AMM) : obtenue le 30 mai 2017 dans l'indication « traitement de l'amyotrophie spinale 5q ».

Le Committee for Medicinal Products for Human use a rendu un avis favorable le 21 avril 2017.

Il est à noter que nusinersen a fait l'objet d'une demande d'AMM centralisée à l'Agence Européenne du Médicament (EMA) le 7 octobre 2016 selon une procédure d'évaluation accélérée.

3.4 Historique du remboursement

Il s'agit d'une première demande d'inscription.

Le nusinersen est une solution injectable conditionné par flacon de 12 mg (en verre).

Le laboratoire revendique un prix de ████████ € PPTTC par flacon.

Selon l'industriel, la dépense moyenne annuelle au prix revendiqué est estimée à ████████ € pour un patient de type I et à ████████ € pour un patient de type II.

3.5 Population cible

L'industriel a estimé la population cible de nusinersen à partir de l'extrapolation à l'échelle nationale d'une étude épidémiologique réalisée dans la région Rhône Alpes.

Selon cette extrapolation, la prévalence de la SMA infantile dans la population totale française serait de 1,6/100 000 habitants soit environ 1 064 patients.

L'étude épidémiologique réalisée dans la région Rhône-Alpes a permis d'estimer que 10,7% (114) des patients sont de Type I, 36,8% (392) de Type II, 42,7% (454) de type III et le reste indéterminé (103).

En l'état actuel des connaissances sur le mode d'administration, seuls les patients non arthrodésés sont éligibles à un traitement par nusinersen. Selon les données de la région Rhône-Alpes, 40% des patients atteints de SMA de type I, 54% des patients atteints de SMA de type II et 22% des patients atteints de SMA de type III sont arthrodésés.

L'impossibilité d'être traité en cas d'arthrodèse pourrait être levée à terme au regard des recherches en cours telles que décrites par l'industriel.

A partir de ces données, la population prévalente éligible au nusinersen est estimée à 603 patients dont 249 patients de type I et II (Tableau 1).

Tableau 3 : Prévalence de la SMA en France et population éligible au nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Prévalence en France (n)	Proportion de patients arthrodésés	Population susceptible d'être traitée par nusinersen
Type I	114	40%	68
Type II	392	54%	181
Type III	454	22%	354
TOTAL ASI (SMA types I, II et III)			603

L'incidence de la SMA est estimée entre 1/10 000 et 1/6 000 (Orphanet, 2011).

Sur la base des 785 000 naissances vivantes en 2016 en France (selon l'Insee), le nombre de nouveaux cas de SMA par an en France est estimé entre 80 et 130.

Parmi ces nouveaux cas incidents, le type I représenterait 57,5 %, le type II 29,2% et le type III 13,2% (Ogino, 2004). La population incidente éligible au nusinersen de type I et II est estimée entre 68 et 113 patients selon ces données.

Tableau 4 : Incidence de la SMA en France – source : rapport technique de l'industriel.

	Minimum	Maximum
Naissances vivantes annuelles	785 000	
Incidence	1/10 000	1/6 000
Nouveaux cas tous types	80	130
Nouveaux cas Type I : 57,5%	45	75
Nouveaux cas Type II : 29,2%	23	38
Nouveaux cas Type III : 13,2%	6	10

Au total, la population cible éligible au nusinersen concernée par la demande de remboursement est donc estimée entre 683 et 733 patients dont 317 à 362 pris en compte dans l'évaluation médico-économique proposée (patients pédiatriques atteints d'une SMA de type I ou II).

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse critique

Contexte : Inscription pour le traitement de l'amyotrophie spinale infantile : type I, II (ASMR II revendiquée) et III (ASMR IV revendiquée). Pathologie rare d'origine génétique caractérisée par une dégénérescence des motoneurons se traduisant par une atrophie des muscles allant jusqu'à la paralysie de ces derniers. Statut de médicament orphelin depuis avril 2012. ATU de cohorte depuis le 12 mai 2017 : « traitement des patients symptomatiques atteints d'amyotrophie spinale (SMA) 5q et n'ayant jamais atteint un stade de marche autonome ».

Tableau de synthèse de l'analyse critique

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Objectif		
<p>L'objectif de l'évaluation est d'analyser l'efficience du nusinersen chez les patients atteints de SMA de type I et de type II dans la stratégie thérapeutique en considérant toutes les options thérapeutiques.</p> <p>Deux modèles ont été développés – un pour chacun des deux type de SMA évalué.</p>	<p>L'objectif est clairement défini et, considérant les données disponibles, le choix d'évaluer l'efficience par type est justifié.</p> <p>Il est à noter que l'objectif concerne une partie seulement de l'indication de nusinersen telle que libellée dans l'AMM (SMA 5q) et de la population concernée par la demande de remboursement (comprenant également le type III pour lequel une ASMR IV est revendiquée).</p>	<p>Pas de réserve</p>
Choix structurants		
<p>Type d'analyse :</p> <p>SMA de type 1 : analyse coût efficacité avec l'année de vie comme critère de résultat.</p> <p>L'impact sur la qualité de vie est également très important dans cette pathologie, notamment pour les aidants. Cependant, l'absence de données disponibles, en lien avec la difficulté à la collecte de données robustes de qualité de vie chez les nourrissons, a rendu une analyse coût-utilité impossible à mener.</p> <p>SMA de type II : analyse coût-utilité avec le QALY comme critère de résultat. Pas d'analyse coût efficacité car l'impact sur l'espérance de vie n'est à ce jour pas démontré.</p>	<p>Type I : L'absence de données de qualité de vie est une limite de l'information apportée. Le choix de conduire une ACE est néanmoins justifié.</p> <p>Les éléments associés à l'impact attendu de l'introduction de nusinersen sur la qualité de vie des nourrissons et de leur famille auraient pu être discutés de façon qualitative.</p> <p>Type II : Le choix en analyse de référence est conforme.</p> <p>En l'absence de démonstration d'un impact sur la durée de vie, l'hypothèse retenue est une équivalence de survie entre les deux traitements comparés.</p>	<p>Réserve importante :</p> <p>→ type I : interprétation limitée des résultats en l'absence de données de qualité de vie</p>
<p>Perspective : Financeurs de soins (Assurance maladie et reste à charge).</p>	<p>Acceptable</p>	

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p>Horizon temporel : SMA type I : 5 ans en analyse de référence. SMA de type II : 60 ans en analyse de référence. Choix justifié au regard des données de l'étude de Zerres et al. 1997 montrant que 52% des patients sont encore en vie à 60 ans (pas de données de plus long terme).</p>	<p>SMA de type I : Acceptable Le choix de retenir en analyse de référence un HT de 5 ans est conservateur au regard des analyses en scénario. La question se pose néanmoins de savoir si un HT plus court ne serait plus adapté à l'espérance de vie sans recours à la mise sous ventilation assistée (telle que pratiquée en France). SMA de type II : Acceptable</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Actualisation 4% Population d'analyse (analyse de référence) : Patients pédiatriques atteints de SMA de type I ou de type II. Sous-population d'analyse : Deux sous-populations distinctes selon le type de la maladie (I ou II).</p>	<p>Conforme Conforme à la revendication d'ASMR.</p>	<p>Pas de réserve Pas de réserve</p>
<p>Options comparées Intervention : nusinersen 12 mg en plus de la pratique courante de prise en charge symptomatique Comparateur : pratiques courantes de prise en charge (soins de support respiratoires, gastro-nutritionnels, orthopédiques, neurologiques et palliatifs).</p>	<p>Acceptable en l'absence de données sur les traitements potentiels en cours de développement.</p>	<p>Pas de réserve</p>
Modélisation		
<p>Population simulée SMA de type I : patients inclus dans l'essai ENDEAR, à savoir les patients ayant un diagnostic de SMA Type I confirmé par un test génétique, 2 copies du gène SMN2, un début des symptômes de SMA ≤ 6 mois et un âge ≤ 7 mois au moment de l'inclusion. 8 patients français inclus. SMA de type II : patients inclus dans l'essai CHERISH, à savoir les patients ayant des symptômes cohérents avec une SMA de type II : > à l'âge de 6 mois, étant âgés de 2 à 12 ans, ayant la capacité de tenir assis seuls, sans jamais avoir atteint la capacité de marcher seuls, ayant un score évaluant la fonction motrice (HFMSE) compris entre 10 et 54 à la visite de screening ainsi qu'une espérance de vie estimée supérieure à 2 ans. 3 patients français inclus.</p>	<p>La population simulée présente potentiellement des meilleurs candidats à un traitement par nusinersen : - pour SMA de type I : âge < 7 mois, 2 copies SMN 2 associé à un état de santé potentiellement moins dégradé (poids et conditions de nutrition et d'hydratation correcte). - pour SMA de type II : espérance de vie supérieure à 2 ans et bon état général. L'impact sur la transposabilité des résultats en vie réelle est inconnu notamment considérant la place de la ventilation assistée dans l'essai clinique. Aucune donnée présentée ne permet de discuter la représentativité de la population simulée à la population d'analyse.</p>	<p>Réserve importante pour le modèle de type I (transposabilité)</p>
<p>Modèle : Modèle de Markov (inspiré d'un modèle identifié pour la maladie de Duchenne).</p>	<p>Conforme</p>	<p>Pas de réserve</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p>Etats du modèle : 10 états de santé</p> <p>SMA de type I :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entrée du modèle : état de santé initial ; • Etats relatifs au type I avec 3 sous états selon la réponse : Pas de réponse au traitement ; Détérioration de l'état de santé initial ; Réponse au traitement • Etats relatifs à une amélioration se traduisant par un reclassement de la maladie en type II/IIIa avec 4 sous états: tenir assis sans assistance ; tenir debout avec assistance, marcher avec assistance ; tenir debout ou marcher sans assistance. • Pertes des fonctions motrices acquises (retour SMA type I). • Un état absorbant : Décès. <p>SMA de type II :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Entrée du modèle : état de santé initial ; • Etats relatifs au type II : Détérioration (échelle HFMSE) ; Stabilisation ; Augmentation légère du score ; Augmentation modérée du score. • Etats relatifs aux capacités motrices acquises : tenir debout et à marcher avec assistance (type II), tenir debout sans assistance et marcher sans assistance (reclassement SMA Type IIIA) • Perte capacité (SMA type II) • Un état absorbant : Décès 	<p>Le choix de distinguer 10 états de santé est cohérent avec ce qui peut être attendu en termes d'évolution pour les patients, mais cela pourrait générer de l'incertitude considérant les faibles données disponibles après un an.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Hypothèses :</p> <p>Après le suivi des essais, par hypothèse, concernant les états correspondant à un reclassement de la maladie en type II ou III, les transitions sont possibles dans un seul sens :</p> <ul style="list-style-type: none"> • dans le bras nusinersen, seuls les patients arrêtant leur traitement peuvent régresser. • dans le bras comparateur, pas de transition possible vers un état de santé supérieur. <p>L'état « perte de capacité » peut seulement être atteint à partir de l'état présentant la moindre capacité motrice acquise (type I : transition possible à partir de l'état « s'asseoir sans assistance » ; Type II : transition possible à partir de l'état «tenir ou marcher sans assistance »).</p>	<p>Les hypothèses sur les transitions possibles en analyse de référence sont fortes compte tenu des données disponibles à ce jour (durée du suivi dans les essais et transitions observées après un reclassement de la maladie dans les essais). Hypothèse ayant un impact important dans le type II compte tenu de la durée de la simulation.</p>	<p>Réserve importante (Type II)</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p>États intercurrents :</p> <p><u>Complications liées à la maladie</u> : respiratoires, orthopédiques, gastro-nutritionnelles ou neurologiques.</p> <p><u>Événements indésirables</u> : Aucun événement indésirable (EI) spécifique au traitement pris en compte (cf. essais cliniques).</p> <p><u>Arrêt du traitement</u> : seuls les arrêts liés à une détérioration de l'état de santé (perte de capacité) ou à une impossibilité de poursuivre le traitement (arthrodèse) sont modélisés (par hypothèse, 0% des patients dans le modèle SMA de type I et 90% des patients à 12 ans dans le modèle SMA de type II).</p>	<p>Non prise en compte d'EI spécifique au traitement est en adéquation avec les données disponibles</p> <p>Description des arrêts conforme au RCP. Incertitude à long terme à prendre en compte tenu du mode d'administration.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Gestion de la dimension temporelle :</p> <p>Durée de simulation :</p> <p>5 ans modèle pour la SMA de type I 60 ans modèle pour la SMA de type II</p> <p>Durée des cycles :</p> <p>Les premiers cycles des deux modèles sont basés sur les visites d'évaluation des étapes motrices et de la survie des essais ENDEAR pour le type I (jusqu'à un peu plus d'1 an) et CHERISH pour le type II (jusqu'à 15 mois environ).</p> <p>Les cycles suivant durent 4 mois, choix justifié par la fréquence d'administration des doses d'entretien.</p> <p>Une correction d'un demi-cycle a été appliquée.</p>	<p>Durée de simulation conforme au choix de l'horizon temporel. La disponibilité de données épidémiologiques pour la France limite la possibilité de fonder le choix d'une durée de simulation sur un argument d'espérance de vie attendue.</p> <p>Durée des cycles conforme.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Méthode d'extrapolation :</p> <p>Pour l'estimation des probabilités de transition vers l'état décès au-delà de la durée des essais (13 mois pour ENDEAR et 15 mois pour CHERISH), les données de l'étude de Zerres et al. 1995 (type I) et 1997 (type II) sont utilisées pour extrapoler l'histoire naturelle de la maladie. Avec ajustement de ces données par un modèle paramétrique.</p>	<p>L'absence de données françaises récentes questionne la transposabilité des sources utilisées à la situation française actuelle.</p>	<p>Réserve mineure (données anciennes, non françaises)</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p>Estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états</p> <p>Source :</p> <p>SMA type I : Essai ENDEAR étude de phase III, randomisée (2:1), multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus une procédure factice incluant 122 enfants.</p> <p>SMA type II : Essai CHERISH une étude de phase III, randomisée (2:1), multicentrique, en double aveugle, contrôlée versus une procédure factice incluant 126 enfants (nusinersen n=84, contrôle n=42).</p> <p>Estimation de la survie des patients :</p> <p><u>Sur la durée des essais :</u> probabilité de décès issus de l'essai jusqu'à 12 mois avec un ajustement des courbes KM d'ENDEAR par une fonction paramétrique de Weibull flexible à 1 nœud pour le modèle SMA de type I.</p> <p><u>Au-delà :</u> Extrapolation fondée sur un ajustement des courbes KM de l'étude de Zerres et al. (1995) pour le modèle SMA de type I et Zerres et al. 1997 pour le modèle SMA de type II.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Type I : ajustement des données par une fonction paramétrique Weibull flexible à 2 nœuds. En analyse de référence, la survie des patients reclassés en Type II/IIIa est estimée à partir de la survie des patients atteints de SMA type I et celle des patients atteints de SMA Type II (avec un ajustement de 0,5). - Type II : ajustement avec une fonction paramétrique Weibull flexible-spline à 2 nœuds. En analyse de référence, pas d'ajustement de la survie pour les patients reclassés en Type IIIa. 	<p>La présentation de la méthode d'estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états de santé est claire.</p> <p>Il est à noter que l'ajustement proposé au-delà de l'essai sur la survie des patients de type I reclassés en type II ou III repose sur une hypothèse. Les données ne permettent pas à ce jour de la valider. L'ajustement est testé en analyse de sensibilité.</p>	<p>Pas de réserve</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p>- Estimation de la répartition dans les états de santé associée à la réponse au traitement et à l'amélioration des fonctions motrices : SMA de type I : <u>Pour les 5 premiers cycles</u> : la réponse au traitement est évaluée à partir de l'échelle HINE.</p> <p><u>Après 12 mois</u> : Les probabilités de transition sont estimées à partir de l'évolution du score CHOP-INTEND observée dans ENDEAR. Un taux moyen par cycle d'amélioration (bras nusinersen) ou de dégradation (bras sans nusinersen) est estimé à partir des données de l'essai (taux mensuel observé de dégradation/amélioration dans l'essai ENDEAR sur l'échelle CHOP-INTEND*4 / différence de score moyen observé entre deux états).</p> <p>Différence entre état de fonction motrice non atteinte pendant la durée de l'essai : estimé à partir du score CHOP INTEND associé à la capacité motrice c de se tenir debout et de marcher, issus de l'étude de phase I/II CS3A.</p> <p>Hypothèse : différences entre probabilités de transition sont considérées comme identiques entre les états de santé «se tenir debout avec assistance » vers « marcher avec assistance » et « marcher avec assistance » vers « se tenir debout/marcher sans assistance ».</p> <p>SMA de type II : En analyse de référence, la réponse au traitement est évaluée à partir de l'échelle HFMSE. Au-delà du suivi, les probabilités de transition d'un état à un autre ont été estimées à partir de l'évolution du score HFMSE observée dans CHERISH (cf. formule et hypothèse que pour le modèle de type I avec recours aux études CS2 et CS12 de phase I/II).</p>	<p>Estimation des probabilités au-delà de la durée de l'essai repose sur des hypothèses et des données fragiles (combine différentes sources de données).</p> <p>Pour la SMA de type I, une extrapolation à partir d'une autre échelle que celle utilisée à douze mois génère d'autant plus d'incertitude sur la cohérence des données.</p>	<p>Réserve importante (TYPE I)</p>
<p>Estimation de la survenue des événements intercurrents (complications)</p> <p>Les complications de la maladie modélisées sont prises en considération dans le seul but d'intégrer les coûts qu'elles génèrent entre les deux bras étudiés (nusinersen et comparateur). Les coûts dépendent du type de SMA et non du traitement en tant que tel.</p>	<p>Acceptable</p>	<p>Pas de réserve</p>

<p>Validation</p> <p><u>Données d'entrée et structure du modèle</u> : 3 experts britanniques consultés (1 clinicien et 2 économistes de la santé) et 2 experts cliniciens français, un comité scientifique composé d'un expert clinicien et d'un consultant britannique senior en économie de la santé s'est tenu le 17 février 2017.</p> <p><u>Validation interne</u> : Vérification de la concordance entre les données d'entrées dans le modèle et les données des sources mentionnées. Vérification des formules.</p> <p><u>Validation externe</u> : Comparaison entre les prédictions des modèles, études utilisées pour construire le modèle (validité externe, dépendante) et les résultats des études non retenues (validité externe, indépendante).</p>	<p><u>Données observationnelles limitées.</u></p> <p>Un épuisement de la cohorte à 46 ans pose question considérant la gravité de la SMA de type I.</p> <p><u>Les choix en matière d'extrapolation</u> pourrait générer une surestimation de la survie dans le modèle de type I pouvant être à l'avantage du produit évalué (données de survie dans le modèle > données d'entrée du modèle). En cohérence avec l'analyse critique du modèle, cela confirme que les choix proposés pourraient être trop optimistes concernant l'effet du traitement sur le ralentissement de la maladie et donc la survie.</p> <p>Pour le modèle de type II, ce type de biais n'est pas mis en évidence.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p>Valorisation de l'utilité</p>		
<p>SMA type I : pas d'analyse coût-utilité</p> <p>SMA de type II : recueil de données de qualité de vie des patients inclus dans CHERISH via un questionnaire PedsQL (questionnaire utilisé pour évaluer la qualité de vie des enfants et adolescents entre 2 et 18 ans). Les scores de qualité de vie obtenus ont été transposés en score d'utilité EQ5D via l'algorithme décrit par Khan et al.</p> <p>Les utilités obtenues sont spécifiques à la population anglaise.</p>	<p>Les données sources ayant permis l'estimation de score de qualité de vie sont fragiles et à interpréter avec précautions compte tenu des difficultés méthodologiques liées à la population pédiatrique.</p> <p>La cohérence entre certains scores interroge, notamment les états « amélioration légère » (valeur inférieure en « amélioration légère » comparativement à « détérioration » et « stabilisation » et « perte de fonctions » supérieure à « amélioration modérée »). Cela génère une incertitude non quantifiable potentiellement favorable au produit compte tenu des transitions des patients sous nusinersen et du temps passé dans les états de santé.</p> <p>Les données ont été transformées par un algorithme non validé en France et pas nécessairement adapté à la population d'analyse.</p> <p>Le mode d'administration de nusinersen pourrait avoir un impact négatif sur la qualité de vie indépendamment de la durée des EI.</p>	<p>Réserve importante (type II cohérence des scores)</p>
<p>Valorisation des coûts</p>		
<p>Tous les coûts sont exprimés en euros 2017.</p> <p>Traitement par nusinersen : acquisition au prix revendiqué, administration par voie intrathécale en hôpital de jour et coût de transport.</p> <p>Coût de suivi en pratique courante : avis d'experts et l'étude de Cuisset et al. (recueil réalisé dans 12 centres de référence des maladies neuro-musculaires</p>	<p>La méthode est commune aux deux modèles et correctement décrite.</p> <p>L'estimation des fréquences et des % de patients concernés repose sur l'avis d'experts (2), la transposabilité de ces données à la prise en charge en France dans sa globalité</p>	<p>Pas de réserve</p>

français par 2 médecins référents, désignés dans le cadre du plan national des maladies rares 2005 – 2008). Le coût annuel suivi d'un patient de type III est considéré comme identique à celui d'un type II en l'absence de données françaises.

Soins en ambulatoire : Consultations et soins auxiliaires – source : Open DAMIR

Examens biologiques : valorisation à partir de la table nationale de codage de biologie + forfait additionnel enfant de moins de 5 ans

Actes médicaux source : CCAM avec application du forfait pédiatrique

Dispositifs médicaux source : LPP

Forfaits respiratoires (autre que kinésithérapie) source : LPPR

Coûts hospitaliers : Méthode : identification des patients atteints de SMA Type I et de type II à partir d'un algorithme décisionnel fondé sur le CIM 10 puis valorisation de l'ensemble des séjours hospitaliers rattachés à ces patients à travers le chaînage des données PMSI MCO, HAD et SSR de 2014-2105

Coûts de fin de vie : Applicable seulement aux patients de type I, incluant l'oxygénothérapie palliative et les soins auxiliaires de fin de vie. Sources : avis d'expert, Barnieras et al., Open DAMIR et LPP.

Hypothèse : pas de différence de coût de suivi avec ou sans nusinersen.

pose question.

Bien qu'il ne soit pas attendu d'impact significatif, les éléments d'information fournis ne permettent pas d'exclure un double compte de certains postes de coût et de s'assurer que les coûts de transport ne sont pas sous-estimés.

Analyse de l'incertitude

Analyses de sensibilité :

Choix structurants : Taux d'actualisation (0, 2,5% et 6%), HT/durée de simulation (SMA de type I : 10 ans, 20 ans et 46 ans ; SMA de type II : à 40 ans et à 80 ans)

Choix de modélisation : effet résiduel de traitement (SMA de type 1 : 1 an après arrêt et SMA de type II à 5 ans), prix (-50%, -25% et +20%), ajustement de la mortalité pour les patients classifiés en type II ou III (SMA de type I : ajustement sur le type I ; SMA de type II : ajustement de 0,5 à la mortalité de la population générale) ; pour le modèle SMA de type II : scénario avec âge de l'arthrodèse repoussé de 2 ans et un autre avec 0% d'arrêt de traitement lié à l'arthrodèse, SMA type I KM de l'essai ENDEAR sans ajustement, Plateau d'amélioration avec possibilité de régression.

Analyse déterministe sur les paramètres : bornes minimales et maximales de variation déterminées par l'intervalle de confiance à 95% de chaque variable. Si l'intervalle de confiance n'était pas disponible, une variation de $\pm 20\%$ de la valeur de référence a été considérée par défaut.

Analyse probabiliste sur les paramètres : Des résultats d'analyses de sensibilité probabiliste sont présentés dans un plan coût-efficacité. Il est mentionné que l'analyse a été faite à partir de 1000 simulations.

Les résultats et l'analyse de l'incertitude proposée sont correctement décrits. D'autres scénarios auraient pu être proposés pour explorer l'incertitude :

- impact d'autres fonctions d'ajustement ;
- estimation des probabilités de transition à partir de l'échelle mixte des 2 et avec extrapolation des probabilités issues de l'échelle de HINE avant 12 mois ;
- type I avec critère de survie ou mise sous ventilation permanente utilisé comme proxy pour estimer la survie (résultat non présenté).

Le paramètre qui a le plus d'influence sur le RDCR est le coût du traitement par nusinersen dans les deux modèles. Dans la SMA de type II, l'utilité associée aux différents états de santé ont également un impact important (notamment l'utilité associée à une dégradation des fonctions motrices) et le prix du traitement. L'incertitude sur les données d'utilité, très forte, ne peut être pleinement explorée alors que l'impact attendu de ce paramètre sur les résultats du modèle est important.

Réserve mineure
(Type I)

5. Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude

Résultats de l'analyse de référence

Résultats Modèle SMA de type I

Stratégie	Coûts (€)	AV	RDCR (€/AV)
Comparateur	48 591	1,97	
Produit	893 360	2,88	930 006

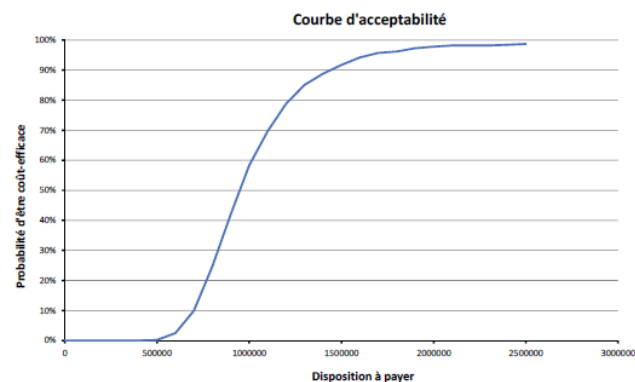
Résultats Modèle SMA de type II

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	RDCR (€/QALY)
Comparateur	330 073	13,60	
Produit	2 234 378	14,32	2 661 514

Analyse probabiliste associée

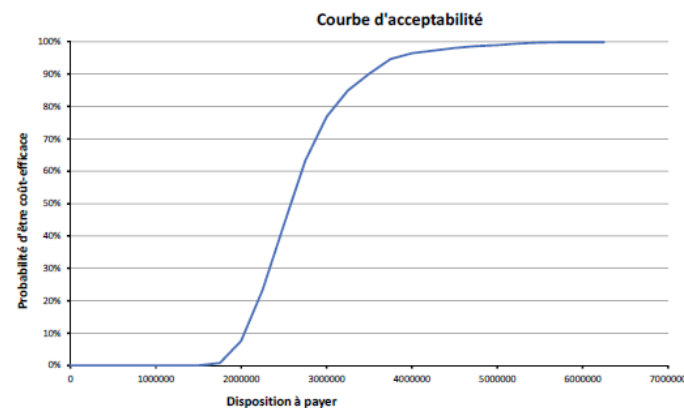
Modèle SMA de type I

Probabilité de 80% pour nusinersen d'être efficace : 1 250 000 €/QALY
Courbe d'acceptabilité



Modèle SMA de type II

Probabilité de 80% pour produit de maximiser le bénéfice net : 3 125 000 €/QALY
Courbe d'acceptabilité



Analyse de l'incertitude

Paramètres sources d'incertitude statistique (SMA type I)

Analyse	RDCR	Min %	Max%
Coût de nusinersen (+/- 20%)	748 038	■	■
	1111975		
Ratio hospitalisation (IC 95%)	910125	-2,1	+0,2
	932250		
Ratio de ventilation (IC95%)	928716	-0,1	+0,08
	930707		

Paramètres sources d'incertitude statistique (SMA type II)

Analyse	RDCR	Min%	Max%
Coût de nusinersen (+/- 20%)	2,133M		■
	3,190M		
Utilité « dégradation »	2,373M	-10,8	+13,8
	3,031M		
Utilité « marcher sans assistance »	2,978M	+11,9	-9,6
	2,406M		
Utilité « tenir debout/marcher avec assistance »	2,812M	+5,6	-5,1
	2,526M		
Utilité « amélioration modérée »	2,738M	+2,3	-2,7
	2,589M		

Principales hypothèses sources d'incertitude structurelle (SMA type I)

	RDCR	
Horizon temporel 3 ans	1 241 115	+33,5%
Horizon temporel 20 ans	558 049	-40%
Prix de nusinersen -50%	475 085	■
Pas d'ajustement sur la mortalité (type II/IIIA)	1 149 810	+23,6%
Score des fonctions motrices (CHOP-INTEND avant 12 mois)	908 766	-2,3%
KM jusqu'à 12 mois	665 809	-24%
Plateau d'amélioration	927 309	-0,3%

Hypothèses sources d'incertitude structurelle (SMA type II)

	RDCR
Horizon temporel 40 ans	+3,1%
Prix de nusinersen -50%	■
Taux d'actualisation 0%	-40,1%
Taux d'actualisation 6%	+21,7%
Ajustement sur la mortalité (type IIIA)	-41,9%
0% de patients avec arthrodeses	+13%
Plateau l'amélioration	+60,3%

6. Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience

6.1 Documents support de l'analyse critique

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 4 septembre 2017) ;
- Rapports techniques de l'analyse de l'efficience « SPINRAZA® (nusinersen) Amyotrophie spinale de type I » et « SPINRAZA® (nusinersen) Amyotrophie spinale de type II » (version 31 août 2017) et leur version actualisée (octobre 2017) ;
- Version électronique des modèles économiques au format Excel (version août 2017, actualisée en octobre 2017) ;
- « Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire de l'introduction de SPINRAZA® (nusinersen) » (version août 2017) et version actualisée (octobre 2017) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version d'août 2017) et sa version actualisée (octobre 2017) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 16 octobre 2017.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation, des rapports techniques pour l'analyse de l'efficience et du rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard des guides méthodologiques en vigueur (efficience : HAS, 2011 et AIB : HAS 2016).

6.2 Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif de l'évaluation est d'analyser l'efficience du nusinersen chez les patients atteints de SMA de type I et de type II dans la stratégie thérapeutique en considérant toutes les options thérapeutiques disponibles.

Compte tenu des différences entre les type I et II de SMA, deux modèles ont été développés – un pour chacun des deux types.

Analyse HAS

L'objectif est clairement défini et le choix d'évaluer l'efficience par type de SMA est acceptable compte tenu des données disponibles.

Il est à noter que l'objectif concerne une partie seulement de l'indication de nusinersen telle que libellée dans l'AMM : SMA 5q sans spécification sur le type. La population concernée par la demande de remboursement est également plus large puisqu'une ASMR IV est revendiquée pour le type III.

6.3 Choix structurants

6.3.1 L'analyse économique et le choix du critère de résultat

Concernant la prise en charge de la SMA de type I, l'analyse de référence repose sur une analyse coût-efficacité fondée sur l'année de vie gagnée.

Concernant la prise en charge de la SMA de type II, l'analyse de référence repose sur une analyse coût-utilité fondée sur la durée de vie ajustée sur la qualité (QALY).

Analyse de la HAS

Concernant l'analyse relative à la SMA de type I, le choix de conduire une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie comme critère de résultat est justifié par l'absence de données robustes permettant de documenter la qualité de vie de la population pédiatrique atteinte d'une SMA de type I. L'absence de données de qualité de vie est néanmoins une limite de l'information apportée par l'analyse.

Les éléments qualitatifs associés à l'impact de la maladie sur la qualité de vie des nourrissons et de leur famille auraient pu être davantage discutés, notamment de façon à apporter des éléments de réflexion sur l'impact que pourrait avoir l'introduction de nusinersen sur la qualité de vie des nourrissons et de leur famille par rapport à la prise en charge courante seule.

L'industriel mentionne une étude publiée qui permet de montrer l'impact important de cette forme de la maladie sur la qualité de vie des familles. Cependant les résultats présentés portent seulement sur le coût de prise en charge de la maladie pour les familles.

Concernant l'analyse relative à la SMA de type II, le choix d'une analyse principale de type coût-utilité est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Aucune analyse complémentaire de type coût-efficacité reposant sur un critère de résultat en années de vie gagnées n'a été réalisée. Ce choix est justifié par l'industriel par l'absence de démonstration d'un impact du nusinersen sur la durée de vie. Le cas échéant, l'hypothèse retenue est l'absence d'impact.

6.3.2 La perspective

La perspective retenue pour l'évaluation des coûts est qualifiée de collective en référence au guide HAS. *In fine*, la perspective retenue correspond à une perspective « financeurs », considérant l'assurance maladie et les patients.

Analyse de la HAS

Le guide HAS définit la perspective collective comme suffisamment large pour tenir compte de l'ensemble des parties prenantes concernées par les interventions, que ce soit en termes d'effets de santé ou de financement.

La perspective adoptée est qualifiée de collective sans lien véritable avec cette définition, puisqu'elle n'est justifiée qu'en référence aux coûts inclus dans l'analyse.

Le choix d'une perspective « financeur » est acceptable dans le cadre de ce dossier.

6.3.3 L'horizon temporel et l'actualisation

Le modèle repose sur un horizon temporel à durée déterminée dans les deux analyses proposées (cf. durée de simulation) :

- 5 ans en analyse de référence pour la SMA de type I

Concernant les données de survie disponibles, elles montrent une grande variabilité de l'espérance de vie des patients atteints d'une SMA de type I notamment. Les données de la littérature, présentées comme les plus pertinentes par l'industriel par rapport à la population française (Zerres et al. 1995), indiquent un taux de survie à 10 ans de 8% et de 0% à 20 ans. Les données de l'étude ENDEAR à un an montrent que 39% des patients du groupe contrôle sont décédés et 16% du groupe nusinersen.

En outre, l'industriel souligne que la survie est très dépendante de la mise sous ventilation des patients. La mise sous ventilation devait obligatoirement être mise en place en cas de besoin dans l'étude ENDEAR. Au regard des pratiques françaises, un seul centre français a souhaité participer à cette étude.

- 60 ans en analyse de référence pour la SMA de type II.

Les coûts et les résultats sont actualisés au taux de 4% dans les deux modèles.

Analyse de la HAS

Le choix d'un horizon temporel à durée déterminée est acceptable au regard de l'incertitude qui serait générée par une modélisation jusqu'au décès de chacune des cohortes considérés.

Pour le type I, le choix de retenir en analyse de référence un HT de 5 ans est conservateur par rapport aux autres analyses en scénario réalisées prenant toutes un HT plus long. La variabilité des données de survie présentées, notamment en relation avec l'impact des pratiques de soins (mise sous ventilation) limite la possibilité d'apprécier la pertinence de ce choix pour la France. Sans assistance respiratoire, un horizon temporel plus court pourrait être plus approprié compte tenu des données de survie qui y sont associées. Ce choix est testé en analyse de sensibilité.

Le taux d'actualisation retenu est conforme au guide HAS.

6.3.4 La population d'analyse

La population d'analyse correspond aux patients pédiatriques atteints d'une SMA 5q de type I et de type II :

- le type I, appelé maladie de Werdnig-Hoffmann ou amyotrophie spinale infantile sévère, apparaît avant l'âge de 6 mois et caractérisé par l'absence d'acquisition de la station assise et une espérance de vie < 2 ans en l'absence de ventilation assistée.

- le type II, ou SMA infantile intermédiaire, survenant à l'âge de 6 à 18 mois et caractérisé notamment par l'absence d'acquisition de la marche. Les premières manifestations sont caractérisées par l'arrêt du développement moteur qui subira une régression au cours du temps avec la perte de certaines capacités acquises.

Les éléments présentés par l'industriel montrent qu'il existe des types intermédiaires.

Tableau 5 : Classification des différents types de SMA – source : rapport technique de l'industriel.

Type de SMA	Age des premiers symptômes	Espérance de vie	Capacités motrices maximales
Type I	Avant 6 mois	≤ 2 ans	Tenir assis avec assistance
Type IA	Fœtal (2 premières semaines après la naissance)	1 à 2 semaines après la naissance	Peu ou aucun développement moteur ; absence du maintien du port de tête
Type IB	Avant 3 mois	≤ 2 ans sans assistance respiratoire	Incapable de rouler ou de tenir assis avec support
Type IC ou Type Ibis	Après 3 mois	≤ 2 ans sans assistance respiratoire	Incapable de rouler ou de tenir assis avec support <i>Port de tête possible</i>
Type II	Entre 6 et 18 mois	> 2 ans Probabilité de survie à 25 ans ≈70%	Tenir assis sans assistance ; Peut tenir debout mais absence d'acquisition de la marche
Type III	Après 18 mois	Presque normale	Tenir debout Marcher
Type IIIA	18 à 36 mois	Presque normale	Marcher, sans courir ou sauter
Type IIIB	3 à 10 ans	Presque normale	Marcher, courir, sauter ; Pratique sportive

Sources : Darras, 2015 (3) ; Finkel et al., 2014 (4)

Dans l'analyse déposée par l'industriel, deux populations distinctes sont définies selon le type de la maladie (I ou II), sans distinction des types intermédiaires.

Analyse de la HAS

La population d'analyse sur laquelle repose l'analyse de référence présentée par l'industriel est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR II est revendiquée.

Si la distinction des SMA de types I et II est acceptable compte tenu des données disponibles et des nécessités de la modélisation, cela ne doit pas occulter le fait qu'en pratique cette classification peut s'avérer réductrice et plus complexe. En effet, les principaux critères de classification sont l'âge d'apparition des symptômes et les capacités motrices pouvant être acquises. Dans le contexte de maladie rare, le délai de diagnostic fragilise la classification sur ce critère (errance diagnostique pouvant s'observer en pratique). Quel que soit le type, des classifications intermédiaires (cf. **Erreur ! Source du renvoi introuvable.** ci-dessus) illustrent la porosité et les limites de la classification en pratique courante.

6.3.5 Les stratégies comparées

En l'absence d'alternative médicamenteuse, nusinersen est comparé aux soins proposés en pratique courante seuls (soins de support respiratoires, gastro-nutritionnels, orthopédiques, neurologiques et palliatifs).

La fréquence et le type de soins prodigués en pratique courante a été adapté selon le type de SMA (I ou II) à partir d'avis d'experts.

Analyse de la HAS

Le choix du comparateur est clair et cohérent avec les données disponibles à ce jour. Il est à noter que dans un avenir proche différents comparateurs pourraient être pertinents à intégrer :

- le salbutamol dispose d'ATU nominatives en France dans le traitement de la SMA proximale liée à SMN1 ;
- 5 autres molécules sont en cours de développement (études de phase 1 en cours ou terminées, essais de phase 3 en cours ou à venir).

6.4 La modélisation

6.4.1 La population simulée

Pour le modèle relatif à la SMA de type I, la population simulée correspond aux patients inclus dans l'essai ENDEAR, à savoir les patients ayant un diagnostic de SMA Type I confirmé par un test génétique, 2 copies du gène SMN2, un début des symptômes de SMA ≤ 6 mois et un âge ≤ 7 mois au moment de l'inclusion.

Un centre français et 8 patients français ont été inclus dans l'essai.

Tableau 6 : Caractéristiques démographiques des patients inclus dans l'étude ENDEAR – source : rapport technique de l'industriel.

ITT n(%)	contrôle n=41	nusinersen n= 80	total n=121
Caractéristiques démographiques			
Age au screening (jours)			
Moyenne (écart-type)	164,7 (48,54)	147,2 (48,85)	153,1 (47,95)
Médiane (Min-Max)	190,00 (20-211)	151,50 (32-210)	166,00 (20-211)
Age à la première dose (jours)			
Moyenne (écart-type)	180,5 (50,92)	163,4 (49,57)	169,2 (50,48)
Médiane (Min-Max)	205,0 (30-262)	164,5 (52-242)	175,0 (30-262)
Sexe			
Homme	17 (41)	37 (46)	54 (45)
Origine ethnique			
Caucasiens	36 (88)	68 (85)	104 (86)

Tableau 7 : Caractéristiques cliniques des patients inclus dans l'étude ENDEAR – source : rapport technique de l'industriel.

(ITT) n(%)	contrôle n=41	nusinersen n= 80	total n=121
Age lors de l'apparition des premiers symptômes (semaines)			
≤12 semaines	32 (78)	72 (90)	104 (86)
> 12 semaines	9 (22)	8 (10)	17 (14)
Moyenne (écart-type)	9,6 (4,66)	7,9 (3,95)	8,4 (4,27)
Médiane (Min-Max)	8,0 (1-20)	6,5 (2-18)	8,0 (1-20)
Age au moment du diagnostic (semaines)			
Moyenne (écart-type)	17,5 (7,47)	12,6 (6,63)	14,2 (7,28)
Médiane (Min-Max)	20,0 (12,0-22,0)	11,0 (8,0-18,0)	12,0 (8,0-20,0)
Nombre de copies du gène SMN2			
2 copies	40 (98)	80 (100)	120 (99)
Autres	1 (2)	0	1 (<1)
Inconnu	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Manifestations cliniques			
Hypotonie	41 (100)	80 (100)	121 (100)
Retard dans le développement moteur	39 (95)	71 (89)	110 (91)
Respiration paradoxale	27 (66)	71 (89)	98 (81)
Pneumonie ou symptômes respiratoires	9 (22)	28 (35)	37 (31)
Faiblesse des membres	41 (100)	79 (99)	120 (99)
Trouble de la déglutition ou de l'alimentation	12 (29)	41 (51)	53 (44)
Autres	14 (34)	20 (25)	34 (28)
HINE en ITT			
Absence du maintien de la tête	32 (78)	66 (83)	98 (81)
Incapacité de se tenir assis	40 (98)	77 (96)	117 (97)
Incapacité à lever le pied	32 (78)	56 (70)	88 (73)
Incapacité à se retourner	36 (88)	79 (99)	115 (95)
Incapacité à marcher à 4 pattes	41 (100)	80 (100)	121 (100)
Incapacité à se tenir debout	41 (100)	80 (100)	121 (100)
Incapacité de marcher	41 (100)	80 (100)	121 (100)
CHOP INTEND			
Moyenne (écart-type)	28,43 (7,560)	26,63 (8,129)	27,24 (7,955)
Médian (Min-Max)	29,00 (10,5-50,5)	27,50 (8,0-48,5)	28,00 (8,0-50,5)
CMAP (mV)			
Amplitude péronière			
N	37	75	112
Moyenne (écart-type)	0,317 (0,2890)	0,317 (0,3076)	0,353 (0,3013)
Médiane (Min-Max)	0,200 (0,00-1,30)	0,300 (0,00-1,50)	0,300 (0,00-1,50)
Amplitude cubitale			
N	37	78	115
Moyenne (écart-type)	0,228 (0,1204)	0,226 (0,1929)	0,226 (0,1724)
Médiane	0,200 (0,00-0,60)	0,200 (0,00-0,87)	0,200 (0,00-0,87)
Assistance ventilatoire nécessaire			
N (%)	6 (15)	21 (26)	27 (22)
Durée moyenne (écart-type) (en heure)	6,8 (4,17)	8,4 (4,32)	8,1 (4,26)
Médiane (Min-Max)	7,0 (1-12)	8,0 (1-20)	8,0 (1-20)

Pour le modèle relatif à la SMA de type II, la population simulée correspond aux patients inclus dans l'essai CHERISH, à savoir les patients ayant des symptômes cohérents avec une SMA de type II : un début des symptômes > à l'âge de 6 mois, étant âgés de 2 à 12 ans, ayant la capacité de tenir assis seuls, sans jamais avoir atteint la capacité de marcher seuls, ayant un score évaluant la fonction motrice (HFMSE) compris entre 10 et 54 à la visite de screening ainsi qu'une espérance de vie estimée supérieure à 2 ans.

Cet essai incluait un centre français qui a recruté 3 patients.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude CHERISH – source : rapport technique de l'industriel.

Population ITT n(%)	contrôle n=42	nusinersen n= 84	total n=126
Caractéristiques démographiques			
Age (années)			
< 6 ans	36 (86)	70 (83)	106 (84)
≥ 6 ans	6 (14)	14 (17)	20 (16)
Moyenne (écart-type)	3,4 (1,61)	3,8 (1,63)	3,6 (1,63)
Médiane (Min-Max)	3,0 (2-7)	4,0 (2-9)	3,0 (2-9)
Sexe			
Homme	21 (50)	38 (45)	59 (47)
Femme	21 (50)	46 (55)	67 (53)
Origine ethnique			
Caucasien	30 (71)	64 (76)	94 (75)
Répartition des patients par zone géographique			
Amérique du Nord	23 (55)	47 (56)	70 (56)
Europe	14 (33)	28 (33)	42 (33)
Asie-Pacifique	5 (12)	9 (11)	14 (11)
Caractéristiques cliniques			
Âge lors de l'apparition des premiers symptômes (mois)			
Moyenne (écart-type)	11,3 (3,45)	11,1 (3,32)	11,2 (3,36)
Médiane (Min-Max)	11,0 (6-20)	10,0 (6-20)	11,0 (6-20)
Age au moment du diagnostic (semaines)			
Moyenne (écart-type)	18,3 (7,56)	19,9 (7,94)	19,3 (7,82)
Médiane (Min-Max)	18,0 (0-46)	18,0 (0-48)	18,0 (0-48)
Durée de la maladie (mois)			
Moyenne (écart-type)	34,8 (18,74)	39,9 (20,16)	38,2 (19,77)
Médiane (Min-Max)	30,2 (10-80)	39,3 (8-94)	35,7 (8-94)
Nombre de copies du gène SMN2			
2 copies	4 (10)	6 (7)	10 (8)
3 copies	37 (88)	74 (88)	111 (88)
4 copies	1 (2)	2 (2)	3 (2)
Inconnu	0 (0)	2 (2)	2 (2)
Nombre de patients utilisant un fauteuil roulant	29 (69)	64 (76)	93 (74)
Nombre de patients ayant atteint une étape motrice			
Tenir assis sans assistance	42 (100)	84 (100)	126 (100)
Tenir debout sans assistance	12 (29)	11 (13)	23 (18)
Marcher avec assistance	14 (33)	20 (24)	34 (27)
Marcher sans assistance	0 (0)	0 (0)	0 (0)
HFMSE			
Moyenne (écart-type)	19,9 (7,23)	22,4 (8,33)	21,6 (8,03)
Médiane (Min-Max)	18,0 (10-35)	20,5 (10-43)	20,0 (10-43)

Analyse de la HAS

La population simulée est correctement décrite.

Aucune étude de cohorte permettant de discuter la représentativité de la population simulée à la population d'analyse en France, en dehors de l'avis des experts consultés par l'industriel, n'est présentée. En réponse à l'échange technique, l'industriel mentionne une banque de données mise en place en 2009. Bien qu'elle soit non exhaustive et stoppée en 2014, les données recueillies sur les 106 patients atteints de SMA auraient pu être présentées pour discuter la représentativité de la population de l'essai par rapport aux données françaises.

Par rapport aux critères d'inclusion définis, la population simulée pourrait présenter de meilleurs candidats à un traitement par nusinersen dans les deux modèles :

- **pour la SMA de type I** : les patients âgés de moins de 7 mois et présentant « 2 copies du gène SMN2 » représentent une population plus sévère mais susceptible de présenter un meilleur bénéfice clinique du nusinersen. Ces patients plus sévères sont par ailleurs dans un état de santé potentiellement moins dégradé (poids et conditions de nutrition et d'hydratation correcte) que d'autres présentant un niveau de sévérité comparable. Les pratiques françaises concernant le recours à la ventilation assistée pourraient également avoir un impact sur la transposabilité de la population simulée à la population française à traiter.
- **pour la SMA de type II** : espérance de vie supérieure à 2 ans et bon état général.

L'impact sur la transposabilité des résultats en vie réelle est inconnu.

6.4.2 La structure du modèle

► Type de modèle et états modélisés

Les modèles développés pour l'évaluation économique sont deux modèles de Markov inspirés d'un modèle identifié par l'industriel dans la maladie de Duchenne.

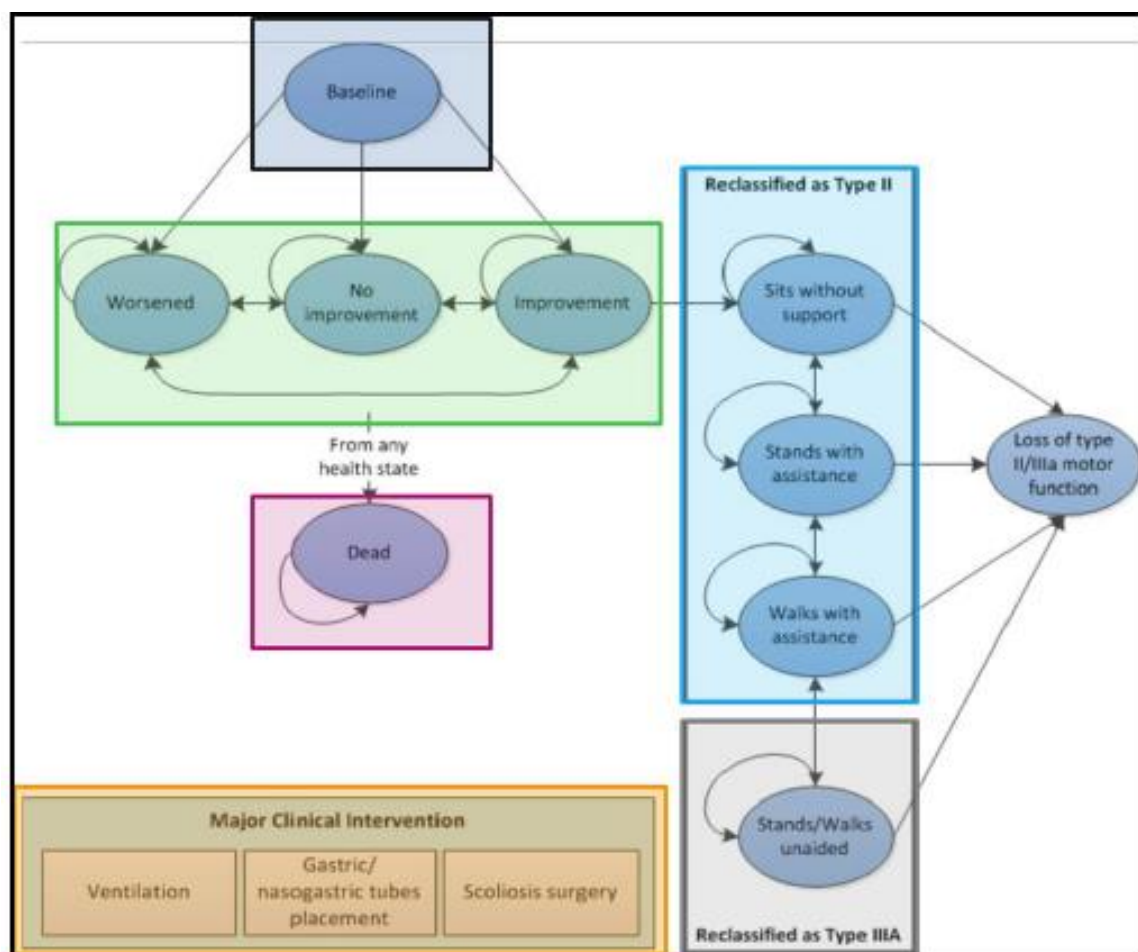
Ils comprennent chacun 10 états de santé mutuellement exclusifs.

Modèle pour la SMA de type I (figure 2) :

- Entrée du modèle : état de santé initial ;
- Etats relatifs au type I avec 3 sous états selon la réponse :
 - Pas de réponse au traitement ;
 - Détérioration de l'état de santé initial ;
 - Réponse au traitement.
- Etats relatifs à une amélioration se traduisant par un reclassement de la maladie en type II ou plus avec 4 sous états selon l'évolution :
 - SMA Type II - Capable de se tenir assis sans assistance ;
 - SMA de type II - Capable de tenir debout avec assistance ;
 - SMA de type II - Capable de marcher avec assistance ;
 - SMA Type IIIa - Capable de tenir debout ou marcher sans assistance ;

- Pertes des fonctions motrices acquises.
- Un état absorbant : Décès.

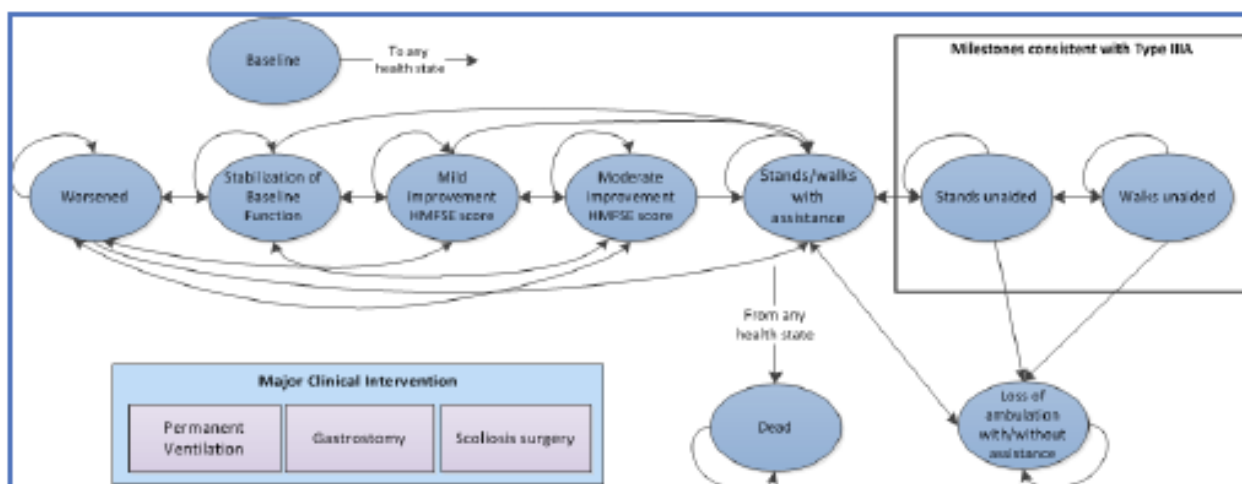
Figure 2 : Structure du modèle de Markov pour la SMA de type I – source : rapport technique de l'industriel.



Modèle pour la SMA de type II (figure 3) :

- Entrée du modèle : état de santé initial ;
- Etats relatifs au type II :
 - Détérioration (échelle HFMSE) ;
 - Stabilisation ;
 - Augmentation légère du score ;
 - Augmentation modérée du score.
- Etats relatifs aux capacités motrices acquises :
 - Capacité à tenir debout et à marcher avec assistance (SMA Type II) ;
 - Capacité à tenir debout sans assistance (reclassement SMA Type IIIa) ;
 - Capacité à marcher sans assistance (reclassement SMA Type IIIa) ;
 - Perte de la capacité à marcher avec ou sans assistance.
- Un état absorbant : Décès.

Figure 3 : Structure du modèle de Markov pour la SMA de type II- source : rapport technique de l'industriel.



► Événements intercurrents du modèle

Les événements pris en compte sont les complications liées à la maladie d'ordre respiratoires, orthopédiques, gastro-nutritionnelles ou neurologiques. Ces dernières peuvent survenir dans chaque état de santé et ne sont pas modélisées par une fréquence mais elles sont prises en compte dans le coût du suivi de la maladie qui varie selon le type de SMA.

Les arrêts de traitement modélisés sont uniquement liés à la perte de réponse se manifestant par une dégradation de l'état du patient (après qu'il y ait eu ou non réponse au traitement) ou la nécessité de l'arrêt du traitement après une arthrodèse. Par hypothèse, aucun patient dans le modèle de la SMA de type I n'a d'arthrodèse (en lien avec l'âge précoce de ces patients et l'horizon temporel court de la modélisation - 5 ans). Dans le modèle correspondant à la SMA de type II, un arrêt est modélisé chez 100% des patients subissant une arthrodèse soit, par hypothèse, 90% des patients à 12 ans.

Dans le modèle, aucun événement indésirable (EI) spécifique au traitement n'est pris en compte. Ce choix est justifié par l'industriel au regard des résultats des essais montrant une absence d'EI lié au traitement à l'exception de ceux liés à la ponction lombaire chez les patients atteints de SMA de type II. Les EI liés à la ponction lombaire ne sont pas pris en compte car leur fréquence n'est pas connue et qu'ils ne sont pas attendus avoir d'impact sur les résultats. Ainsi :

- aucun événement grave n'a été mis en évidence,
- le coût de la prise en charge des réactions à la ponction est très faible (d'après avis d'experts, les traitements reposent sur du paracétamol pendant trois jours pour les céphalées et douleurs dorsales ou du métoprolol en cas de nausées).

► Principales hypothèses simplificatrices

Après la durée de suivi des essais dans les états de santé correspondant à un reclassement de la maladie en type II ou III, il est supposé que les patients du bras nusinersen toujours sous traitement pourront continuer à améliorer leur fonction motrice. Pour les autres patients, la fonction motrice continuera à se dégrader. Cette hypothèse est fondée sur l'étude CS3A (étude de phase II, non comparative, évaluant l'efficacité, la tolérance, la sécurité d'emploi et la pharmacocinétique de nusinersen chez 20 enfants atteints de SMA Type I) et l'étude CS2/CS12 (étude de phase I/II qui a montré chez les 11 patients atteints de SMA Type II une amélioration maintenue du score HFMSE après 3 ans de traitement sans plateau constaté, et qu'un patient a acquis la capacité de marcher sans assistance).

Il n'y a pas de saut d'une étape dans l'évolution ou la dégradation des capacités motrices ; les transitions se font entre les états de santé présentant les capacités motrices les plus proches.

Dans les deux modèles, pour les patients reclassés dans un type de SMA moins sévère, l'état correspondant à la dégradation des capacités acquises (permettant une transition dans l'état « perte de capacité ») peut seulement être atteint à partir de l'état présentant la capacité motrice acquise la plus faible (type I : transition possible à partir de l'état « s'asseoir sans assistance » ; type II : transition possible à partir de l'état « tenir debout ou marcher avec assistance »).

Dans cet état « perte de capacité », les coûts et les probabilités de décès appliqués correspondent à ceux du type initial modélisé (type I pour modèle de type I et type II pour modèle de type II) et non plus au type issu du reclassement qui était possible précédemment.

Après arrêt du traitement par nusinersen, aucun effet rémanent n'est modélisé en analyse de référence. L'évolution est similaire à celle des patients du bras comparateur.

Analyse de la HAS

Le choix de distinguer 10 états de santé est cohérent avec ce qui peut être attendu en termes d'évolutions pour les patients, mais cela génère de l'incertitude au regard des données actuellement disponibles pour modéliser l'évolution de la maladie sous nusinersen dans les différents états de santé.

Les hypothèses sur les transitions possibles en analyse de référence (seule une amélioration ou un maintien des capacités motrices acquises dans le bras nusinersen) sont fortes compte tenu des données disponibles à ce jour. Les données présentées ne sont pas suffisantes pour justifier l'impossibilité d'une dégradation de l'état sous nusinersen. Ce choix a été testé et a beaucoup d'impact sur les résultats du modèle dans la SMA de type II.

Les éléments d'informations apportés au cours de l'échange technique laissent supposer que durant l'essai clinique, dans le bras nusinersen, des transitions vers des états présentant des capacités motrices moindres ont été observées après un reclassement de la maladie.

La modélisation des arrêts de traitement est conforme au RCP. Compte tenu du mode d'administration (voie intrathécale) l'observance à long terme en vie réelle (notamment pour le type II au regard de l'horizon temporel long – 60ans) pourrait être discutée et aurait pu être testée (à la hausse - hypothèse de développement d'un mode d'administration alternatif dans le futur, évoqué par l'industriel ; comme à la baisse - hypothèse d'une moindre observance liée au mode d'administration contraignant).

L'hypothèse concernant la survenue d'une arthrodèse chez les patients atteints d'une SMA de type I manque de cohérence avec celle retenue pour l'estimation de la population cible (0% vs 40% respectivement). Néanmoins, sur un horizon temporel à 5 ans et compte tenu de l'âge moyen des patients et de l'âge moyen de survenue de l'arthrodèse, cette hypothèse semble raisonnable.

L'absence de prise en compte d'EI spécifique au traitement est conforme avec les données disponibles. Pour la SMA de type II (analyse coût-utilité), les EI associés à la ponction lombaire n'ont pas été modélisés, que ce soit en termes d'impact sur les coûts (comme pour la SMA de type I) ou en termes de qualité de vie. L'industriel justifie ce choix au regard de la courte durée des EI et de leur faible niveau de gravité (tels que les EI sont décrits par les experts) rendant leur impact négligeable en termes de coûts et de qualité de vie, comparativement au reste des éléments modélisés.

Il est à noter que les données disponibles ne permettent pas d'envisager les éventuels effets du produit à long terme.

6.4.3 Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

La durée de simulation est de 5 ans dans le modèle relatif à la SMA de type I et de 60 ans dans celui relatif à la SMA de type II.

Durée des cycles du modèle

SMA de type I : Les 5 premiers cycles du modèle sont basés sur les visites d'évaluation des étapes motrices et de la survie dans l'essai ENDEAR à J1, J64, J183, J302, et J394.

SMA de type II : Les 6 premiers cycles sont basés sur les visites d'évaluation des étapes motrices (définition de l'OMS) et du score HFMSE dans l'essai CHERISH à J1, J92, J169, J274, J365, et J456.

Dans les 2 modèles, les cycles suivant durent 4 mois, choix justifié par la fréquence d'administration des doses d'entretien. Il est à noter que dans l'essai CHERISH les doses d'entretien étaient administrées tous les 6 mois.

Une correction d'un demi-cycle a été appliquée.

Extrapolation des données observées

Pour l'estimation des probabilités de transition vers l'état décès au-delà de la durée des essais (13 mois pour ENDEAR et 15 mois pour CHERISH), les données de l'étude de Zerres et al. 1995 (type I) et 1997 (type II) sont utilisées pour extrapoler l'histoire naturelle de la maladie (survie). Les courbes de Kaplan-Meier disponibles dans ces études ont été utilisées en se fondant sur la méthode de Guyot et al. en 2012.

Les études de Zerres et al. ont été retenues dans les deux modèles pour être homogènes et parce que ces données sont attendues être les plus proches de celles des données françaises (études sur des populations européennes avec des pratiques cliniques proches de celles proposées en France).

Une fonction paramétrique est utilisée pour l'ajustement de ces données.

Analyse de la HAS

La durée de simulation

La disponibilité de données épidémiologiques pour la France limite la possibilité de fonder le choix d'une durée de simulation sur un argument d'espérance de vie attendue.

Il est difficile de savoir si ce choix est une hypothèse favorable (borne maximale) ou au contraire défavorable au nusinersen dans un contexte d'incertitude important sur le long terme concernant non seulement l'effet du traitement mais également l'histoire naturelle de la maladie au regard des soins prodigués en France.

La durée des cycles

Les durées des cycles sont adaptées à la pathologie et aux stratégies de prises en charge.

Si cela devait avoir un impact, le fait que la durée des cycles correspondant aux doses d'entretien soit plus courte que la durée entre deux doses d'entretien dans l'essai CHERISH est attendu être conservateur (doses administrées plus souvent dans la modélisation comparativement aux données de l'essai).

Les méthodes d'extrapolation

Le recours aux données de la littérature pour extrapoler les données de survie est acceptable au regard des données disponibles.
L'absence de données françaises récentes questionne néanmoins la transposabilité des sources utilisées à la situation française actuelle.

6.4.4 Estimation des probabilités de transition

► Sources de données

Pour le modèle SMA de type I, les données proviennent de l'essai ENDEAR. Il s'agit d'un essai de phase III, randomisé (2:1), multicentrique, en double aveugle, contrôlé versus une procédure factice incluant 122 enfants atteints d'une SMA de type I.

Compte-tenu des résultats positifs de l'analyse intermédiaire pré-spécifiée, l'étude a été arrêtée prématurément en août 2016. L'analyse intermédiaire a été réalisée lorsque 78 patients avaient atteint la visite du 6^{ème} mois (51 dans le groupe nusinersen et 27 dans le groupe contrôle). Lors de l'analyse finale de l'étude, parmi les 121 enfants qui ont reçu le traitement, 89 (74%) avaient terminé l'étude (81% dans le groupe nusinersen et 59% dans le groupe contrôle). Il est à noter que le groupe contrôle présente des patients un peu plus âgés mais ayant un meilleur état de santé sur l'aspect respiratoire.

Pour le modèle SMA de type II, les données proviennent de l'essai CHERISH. Il s'agit d'un essai de phase III, randomisé (2:1), multicentrique, en double aveugle, contrôlé versus une procédure factice incluant 126 enfants (nusinersen n=84, contrôle n=42) atteints d'une SMA de type II.

A la date du 31 août 2016, date de cut-off de l'analyse intermédiaire, parmi les 126 enfants randomisés, 54 (43%) avaient terminé l'étude (42% dans le groupe nusinersen et 45% dans le groupe contrôle) et 114 enfants (90%) avaient terminé le traitement (89% dans le groupe nusinersen et 93% dans le groupe contrôle). A l'inclusion, par rapport au groupe nusinersen, un pourcentage plus important de patients ayant réussi à tenir debout seul (29% *versus* 13%) et à marcher avec assistance (33% *versus* 24%) a été observé dans le groupe contrôle. La proportion de patients utilisant un fauteuil roulant était plus importante dans le groupe nusinersen que dans le groupe contrôle (76% *versus* 69%). Les scores HFMSE à l'inclusion étaient légèrement supérieurs dans le groupe nusinersen avec une médiane à 20,5 (min-max : 10-43) par rapport au groupe contrôle 18,0 (min-max : 10-35).

Analyse de la HAS

Les résultats des essais sont clairement présentés.

Comme mentionné dans la description de la prise en charge courante de la maladie pour le type I, en France le recours à la ventilation assistée est moindre que dans d'autres pays. Cela pourrait avoir un impact significatif sur la transposition des résultats de l'essai, qui n'intègre que 8 patients français de type I, à la population d'analyse.

► Estimation des probabilités de transition dans les états de santé associées à la réponse au traitement et à l'amélioration des fonctions motrices

SMA de type I

Pour les 5 premiers cycles, en analyse de référence, la réponse au traitement est évaluée à partir de l'échelle HINE (section 2 qui évalue 8 étapes motrices du développement : préhension volon-

taire, contrôle de la tête, capacité à lever le pied, à se retourner, à s'asseoir, à marcher à quatre pattes, à se tenir debout et à marcher).

Avec cette échelle, le score maximal est de 26, avec un score maximal pour chaque catégorie compris entre 2 et 4 points. Un enfant est considéré répondeur :

- s'il montre une augmentation d'au moins 2 points dans le développement de ses capacités à lever le pied ou un score maximal de 4 points dans cette étape motrice (toucher les doigts de pieds)
- OU d'au moins 1 point dans les catégories : contrôle de la tête, capacité à s'asseoir, à se retourner, à marcher à quatre pattes, à se tenir debout ou à marcher ET présente un nombre de catégories dans lesquelles la fonction motrice s'est améliorée plus important que celui dans lesquelles elle s'est dégradée (hors préhension volontaire).

Au-delà de la durée de l'essai et jusqu'à 5 ans en analyse de référence, les probabilités de transition d'un état à un autre ont été calculées à partir de l'évolution du score CHOP-INTEND observée dans ENDEAR. L'industriel justifie ce choix en référence à l'étude de phase II montrant le maintien de l'effet traitement à partir d'un score CHOP-INTEND.

Concrètement, un taux moyen mensuel d'amélioration est estimé à partir des données de l'essai. L'amélioration attendue sur le cycle (taux mensuel*4) est divisé par la différence entre le score moyen observé entre deux états afin d'estimer la probabilité de transiter vers l'état supérieur. Suivant la même logique, la probabilité de voir l'état du patient se dégrader est estimée à partir du calcul d'un taux moyen mensuel de dégradation de l'état.

Le modèle utilise les données de l'essai CS3A (3 patients étaient capables de se tenir debout et 2 de marcher) pour évaluer le score CHOP-INTEND des états de santé caractéristiques de se tenir debout et de marcher.

Par hypothèse, il est supposé que les différences entre probabilités de transition sont considérées comme identiques entre les états de santé «se tenir debout avec assistance » vers « marcher avec assistance » et « marcher avec assistance » vers « se tenir debout/marcher sans assistance ».

Tableau 9 : Score CHOP-INTEND attribué à chaque état de santé – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.

Health State (Last Assessment Day)	Mean CHOP INTEND Score	N	Source
Worsened: both arms (day 394)	18.4	11	Biogen Idec data on file (2017d) (ENDEAR trial)
Stabilization of Baseline Function: both arms (day 394)	25.0	1	Biogen Idec data on file (2017d) (ENDEAR trial)
Improvement: both arms (day 394)	40.4	18	Biogen Idec data on file (2017d) (ENDEAR trial)
Able to Sit: nusinersen (day 394)	51.2	5	Biogen Idec data on file (2017d) (ENDEAR trial)
Able to Stand: nusinersen (days 631, 694, and 820)	52.7	3	Biogen Idec data on file (2016b) (CS3A trial)
Able to Walk: nusinersen (days 568 and 820)	63.0	2	Biogen Idec data on file (2016b) (CS3A trial)

CHOP INTEND = Children's Hospital of Philadelphia Infant Test of Neuromuscular Disorders; SMA = spinal muscular atrophy.

SMA de type II

Les probabilités intégrées dans le modèle se basent sur les probabilités de transitions d'un état de santé à un autre de l'essai CHERISH, observées aux visites d'évaluation, à J92, J169, J274, J365 et J456.

Au-delà du suivi, les probabilités de transition d'un état à un autre ont été calculées à partir de l'évolution du score HFMSE observée dans l'essai CHERISH.

Le modèle utilise les données d'un patient des essais CS2 et CS12 qui était capable de marcher sans aide pour évaluer le score HFMSE des états de santé caractéristiques de l'acquisition de la marche.

Par hypothèse, il est supposé que les différences entre probabilités de transition sont considérées comme identiques entre les états de santé « amélioration légère » vers « amélioration modérée », « amélioration modérée » vers « se tenir debout/marcher avec assistance », et « se tenir debout/marcher avec assistance » vers « se tenir debout sans aide ». Les patients dans l'état de santé « détérioration » et « stables » sont considérés comme restant dans le même état de santé.

Tableau 10 : Score HFMSE attribué à chaque état de santé – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.

Health State (Last Assessment Day)	Mean HFMSE		
	Score	N	Source
Worsened: both arms (day 456)	16.7	46	Biogen Idec data on file (2017e) (CHERISH trial)
Stabilization of Baseline Function: both arms (day 456)	16.7	46	Biogen Idec data on file (2017e) (CHERISH trial)
Mild or Moderate Improvement: both arms (day 456)	24.9	61	Biogen Idec data on file (2017e) (CHERISH trial)
Standing: both arms (day 456)	37.4	6	Biogen Idec data on file (2017e) (CHERISH trial)
Walking: nusinersen (day 1050)	51.0	1	Biogen Idec data on file (2016d) (CS2+CS12 trial)

HFMSE = Hammersmith Functional Motor Scale-Expanded; SMA = spinal muscular atrophy.

► Estimation des probabilités de transition vers l'état décès

Des décès ont été observés sur la durée des essais seulement pour le type I de la maladie. Dans le modèle pour la SMA de type I, les probabilités de décès sur les 5 premiers cycles proviennent des décès observés dans l'essai ENDEAR. Ces données ont été ajustées par une fonction paramétrique Weibull flexible à 1 nœud.

Au-delà de la durée des essais, les extrapolations sont fondées sur un ajustement des courbes KM de l'étude de Zerres et al. (1995) pour la SMA de type I et Zerres et al. (1997) pour la SMA de type II. Les données de ces études ont été ajustées par une fonction paramétrique Weibull flexible-spline à 2 nœuds.

Pour les patients reclassés dans un autre type de SMA (de sévérité moindre suite à l'amélioration des fonctions motrices) :

- Dans le modèle SMA de type I, la survie est estimée à partir de celle des patients atteints de SMA type I et de celle des patients atteints de SMA Type II/IIIa, avec un ajustement de 0,5.
- Dans le modèle de type II, la survie est estimée - de façon conservatrice en l'absence de données de survie - à partir de la survie des patients atteints de SMA type II.

Ces hypothèses sont testées en analyse de sensibilité.

► **Données introduites dans le modèle**

Modèle SMA de type I :

► **Cycle 2**

Tableau 11 : Probabilité de transition cycle 2 (64^{ème} jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration	S'assoie avec support	Tient avec assistance	Marche assistance	Tient/Marche sans assistance	Perte	DC
Baseline	10%	48%	32%	4%					6%

Tableau 12 : Probabilité de transition cycle 2 (64^{ème} jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration	S'assoie avec support	Tient avec assistance	Marche assistance	Tient/Marche sans assistance	Perte	DC
Baseline	24%	46%	17%						12%

➤ Cycle 3

Tableau 13 : Probabilité de transition cycle 3 (183^{ème} jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration	S'assoie avec support	Tient avec assistance	Marche assistance	Tient/Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	50%	25%	13%						13%
Stable	3%	53%	33%	6%					6%
Amélioration		21%	53%	11%					16%
S'assoie avec support				67%				33%	
Tient avec assistance					100%				
Marche avec assistance						100%			
Tient/Marche sans assistance							100%		
Perte								100%	

Tableau 14 : Probabilité de transition cycle 3 (183^{ème} jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration	S'assoie avec support	Tient avec assistance	Marche assistance	Tient/Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	29%								71%
Stable	28%	50%		6%					17%
Amélioration		71%	14%						14%
S'assoie avec support								100%	
Tient avec assistance									
Marche assistance									
Tient/Marche sans assistance									
Perte								100%	

➤ Cycle 4

Tableau 15 : Probabilité de transition cycle 4 (302ème jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration	S'assoie avec support	Tient avec assistance	Marche assistance	Tient/Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	25%	25%	25%						25%
Stable		56%	38%						6%
Amélioration		15%	54%	31%					
S'assoie avec support				100%					
Tient avec assistance					100%				
Marche avec assistance						100%			
Tient/Marche sans assistance							100%		
Perte								100%	

Tableau 16 : Probabilité de transition cycle 4 (302ème jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration	S'assoie avec support	Tient avec assistance	Marche assistance	Tient/Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	67%	17%							17%
Stable		90%							
Amélioration		100%							
S'assoie avec support								100%	
Tient avec assistance									
Marche avec assistance									
Tient/Marche sans assistance									
Perte								100%	

➤ Cycle 5

Tableau 17 : Probabilité de transition cycle 5 (394ème jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration	S'assoie avec support	Tient avec assistance	Marche assistance	Tient/Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	100%								
Stable		71%	29%						
Amélioration		8%	92%						
S'assoie avec support				71%	14%			14%	
Tient avec assistance					100%				
Marche avec assistance						100%			
Tient/Marche sans assistance							100%		
Perte								100%	

Tableau 18 : Probabilité de transition cycle 5 (394ème jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration	S'assoie avec support	Tient avec assistance	Marche assistance	Tient/Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	100%								
Stable		100%							
Amélioration			100%						
S'assoie avec support								100%	
Tient avec assistance									
Marche avec assistance									
Tient/Marche sans assistance									
Perte								100%	

➤ **Au-delà de la durée de l'essai**

Tableau 19 : Probabilité de transition après 1 an bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration	S'assoie avec support	Tient avec support	Marche avec assistance	Tient/Marche sans assistance	Perte
Dégradation	100%							
Stable		72%	28%					
Amélioration			60%	40%				
S'assoie avec support					100%			
Tient avec assistance					58%	42%		
Marche avec assistance						58%	42%	
Tient/Marche sans assistance							100%	
Perte								100%

Tableau 20 : Probabilité de transition après 1 an bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration	S'assoie	Se lève	Marche assistée	Marche sans assistance	Perte
Dégradation	100%							
Stable	95%	5%						
Amélioration		41%	59%					
S'assoie avec support				41%				59%
Tient avec assistance				100%				
Marche avec assistance					61%	39%		
Tient/Marche sans assistance						61%	39%	
Perte								100%

➤ Scénario avec plateau bras nusinersen après suivi de l'essai

Tableau 21 : Probabilités de transitions dans le scénario avec plateau d'amélioration pour les patients traités par nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

Active depending on response type selected: CHOP-INTEND

	Wsn	Nimp	Imp	Sits w	Stands w	Walks w	S/W w/o	Loss
Wsn	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Nimp	22%	78%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Imp	0%	22%	78%	0%	0%	0%	0%	0%
Sits w	0%	0%	0%	78%	0%	0%	0%	22%
Stands w	0%	0%	0%	22%	78%	0%	0%	0%
Walks w	0%	0%	0%	0%	22%	78%	0%	0%
S/W w/o	0%	0%	0%	0%	0%	22%	78%	0%
Loss	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

Modèle SMA de type II :

➤ Cycle 2

Tableau 22 : Probabilité de transition cycle 2 (92ème jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration modérée	Amélioration importante	Se lève Marche assisté	Tient debout sans assistance	Marche sans assistance	Perte	DC
Baseline	26%	10%	21%	31%	6%	5%		1%	0%

Tableau 23 : Probabilité de transition cycle 2 (92ème jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration modérée	Amélioration importante	Se lève Marche assisté	Tient debout sans assistance	Marche sans assistance	Perte	DC
Baseline	31%	14%	21%	14%	10%	7%	2%	0%	

➤ Cycle 3

Tableau 24 : Probabilité de transition cycle 3 (169^{ème} jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration modérée	Amélioration importante	Se lève Marche assisté	Tient debout sans assistance	Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	50%	18%	9%	23%					
Stable	38%	13%	38%	13%					
Amélioration modérée	17%	6%	28%	44%	6%				
Amélioration imp.	4%	8%	12%	73%	4%				
Se lève marche assisté					80%	20%			
Tient debout sans assistance						100%			
Marche sans assistance							100%		
Perte					100%				

Tableau 25 : Probabilité de transition cycle 3 (169^{ème} jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration modérée	Amélioration importante	Se lève Marche assisté	Tient debout sans assistance	Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	54%	8%	23%	15%					
Stable	17%	67%		17%					
Amélioration modérée		33%	56%		11%				
Amélioration imp.			17%	83%					
Tient debout marche assisté					50%		25%	25%	
Tient debout sans assistance					33%	33%	33%		
Marche sans assistance						100%			
Perte								100%	

➤ Cycle 4

Tableau 26 : Probabilité de transition cycle 4 (274ème jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration modérée	Amélioration importante	Se lève Marche assisté	Tient debout sans assistance	Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	61%	11%	11%	11%	6%				
Stable	25%	25%	38%	13%					
Amélioration modérée	8%	0%	38%	54%					
Amélioration imp.	0%	9%	3%	82%	6%				
Tient debout marche assisté					71%			29%	
Tient debout sans assistance						100%			
Marche sans assistance							100%		
Perte								100%	

Tableau 27 : Probabilité de transition cycle 4 (274ème jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration modérée	Amélioration importante	Se lève Marche assisté	Tient debout sans assistance	Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	63%	38%							
Stable	38%	25%	38%						
Amélioration modérée	33%	11%	33%	22%					
Amélioration imp.	38%		13%	50%					
Tient debout marche assistance					75%			25%	
Tient debout sans assistance						50%	50%		
Marche sans assistance					50%		50%		
Perte								100%	

➤ Cycle 5

Tableau 28 : Probabilité de transition cycle 5 (365ème jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration modérée	Amélioration importante	Se lève Marche assisté	Tient debout sans assistance	Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	71%	21%	7%						
Stable	14%	29%	57%						
Amélioration modérée	9%	27%	36%	27%					
Amélioration imp.	3%	5%	16%	76%					
Tient debout marche avec assistance					88%			13%	
Tient debout sans assistance						60%	40%		
Marche sans assistance							100%		
Perte				50%				50%	

Tableau 29 : Probabilité de transition cycle 5 (365ème jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration modérée	Amélioration importante	Se lève Marche assisté	Tient debout sans assistance	Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	79%	21%							
Stable	50%	50%							
Amélioration modérée	43%		57%						
Amélioration imp.		17%	17%	67%					
Tient debout marche avec assistance					75%	25%			
Tient debout sans assistance						100%			
Marche sans assistance							100%		
Perte								100%	

➤ Cycle 6

Tableau 30 : Probabilité de transition cycle 6 (456ème jour) bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration modérée	Amélioration importante	Se lève Marche assisté	Tient debout sans assistance	Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	85%	8%	8%						
Stable	30%	10%	30%	30%					
Amélioration modérée	27%	7%	33%	33%					
Amélioration imp.	0%		10%	90%					
Tient debout marche avec assistance					88%			13%	
Tient debout sans assistance						100%			
Marche sans assistance							100%		
Perte					50%			50%	

Tableau 31 : Probabilité de transition cycle 6 (456ème jour) bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration modérée	Amélioration importante	Se lève Marche assisté	Tient debout sans assistance	Marche sans assistance	Perte	DC
Dégradation	71%	12%	6%	12%					
Stable	57%	29%	14%						
Amélioration modérée	40%	20%	40%						
Amélioration imp.				100%					
Tient debout marche avec assistance					67%			33%	
Tient debout sans assistance						100%			
Marche sans assistance						50%	50%		
Perte								100%	

➤ Au-delà de la durée de l'essai

Tableau 32 : Probabilité de transition après 1 an bras nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration modérée	Amélioration importante	Se lève Marche assisté	Tient debout sans assistance	Marche sans assistance	Perte
Dégradation	100%							
Stable		100%						
Amélioration modérée			87%	13%				
Amélioration imp.				87%	13%			
Tient debout marche avec assistance				87%		13%		
Tient debout sans assistance						88%	12%	
Marche sans assistance							100%	
Perte								100%

Tableau 33 : Probabilité de transition après 1 an bras soins courants – source : rapport technique de l'industriel.

	Dégradation	Stable	Amélioration modérée	Amélioration importante	Se lève Marche assisté	Tient debout sans assistance	Marche sans assistance	Perte
Dégradation	100%							
Stable	9%	91%						
Amélioration modérée		9%	91%					
Amélioration imp.			9%	91%				
Tient debout marche avec assistance					94%			6%
Tient debout sans					6%	94%		
Marche sans assistance						6%	94%	
Perte								100%

➤ Scénario avec plateau bras nusinersen après suivi de l'essai

Tableau 34 : Probabilités de transitions dans le scénario avec plateau d'amélioration pour les patients traités par nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	Wsn	Nimp	Mild	Mod. I	S/W w	S w/o	W w/o	Loss
Wsn	100%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Nimp	15%	85%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Mild	0%	15%	85%	0%	0%	0%	0%	0%
Mod. I	0%	0%	15%	85%	0%	0%	0%	0%
S/W w	0%	0%	0%	0%	85%	0%	0%	15%
S w/o	0%	0%	0%	0%	15%	85%	0%	0%
W w/o	0%	0%	0%	0%	0%	15%	85%	0%
Loss	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	100%

Analyse de la HAS

La présentation de la méthode d'estimation de la répartition de la cohorte dans les différents états de santé est décrite.

Estimation des probabilités de transition dans les états de santé associés à la réponse au traitement et à l'amélioration des fonctions motrices :

Pour les 2 modèles, les probabilités de transition estimées au-delà de l'essai semblent trop optimistes. Il ne semble pas conservateur d'estimer, par exemple pour le type I, que plus de 40% de la population de patients répondeurs au nusinersen continue de s'améliorer et qu'aucun ne voit sa situation se dégrader (y compris dans l'état stable depuis un an, où 28% des patients sont considérés comme s'améliorant après un an et aucun ne se dégrade).

Le scénario intégrant une hypothèse de plateau de progression et la possibilité de régression montre que l'intégration d'un tel plateau (avec arrêt de traitement) est :

- faiblement favorable au produit évalué en termes de RDCR dans le type I (RDCR -0,93%),
- mais très défavorable dans le modèle de type II (RDCR +60,3%).

SMA type I : Le choix de changer d'échelle pour estimer les probabilités de transition après 12 mois est explicité par les données disponibles. Cela présente une limite méthodologique du fait de l'hétérogénéité des mesures (impact non testé).

Estimation de la survie :

SMA type I et II : les données observationnelles sont limitées pour décrire l'histoire naturelle de la maladie. Le choix d'un recours aux données de la littérature est justifié. Les estimations sont toutefois à prendre avec précaution (données anciennes, non spécifique à la population française).

Pour le type I, le fait d'ajuster les données de l'essai ENDEAR est testé. Aucune analyse de sensibilité considérant la mise sous ventilation permanente comme critère de survie n'est proposée.

6.4.5 Estimation des probabilités de survenue d'événements intercurrent

Aucun EI n'est modélisé. De ce fait, aucune estimation de probabilité de survenue d'événements intercurrents n'est présentée.

Pour les complications de la maladie, l'estimation du coût annuel de suivi de la maladie intégrant la prise en charge de ses complications - différent selon le type de SMA - est prise en compte.

Les arrêts de traitement sont systématiques en cas de détérioration de l'état de santé et 90% des patients atteints d'une SMA de type II arrêtent le traitement à 12 ans suite à une arthrodèse.

Analyse de la HAS

Acceptable dans la mesure où le traitement n'a pas d'impact direct sur la survenue d'événement.

6.4.6 Processus de validation

Validation interne du modèle

Une vérification de la concordance entre les données d'entrées du modèle et les données des sources mentionnées a été faite ainsi qu'une vérification des formules.

Validation externe

Elle consiste en une validation des données d'entrée et de la structure du modèle. Trois experts britanniques ont été consultés (1 clinicien et 2 économistes de la santé) ainsi que 2 experts cliniciens français. L'industriel précise qu'un comité scientifique composé d'un expert clinicien et d'un consultant britannique senior en économie de la santé s'est tenu le 17 février 2017.

Une comparaison entre les prédictions des modèles, les études utilisées pour construire le modèle (validité externe, dépendante) et les résultats des études non retenues (validité externe, indépendante) a été faite. Les études mentionnées comme utilisées sont celles de Zerres et Rudnik-Schoneborn (1995), Zerres et al. (1997), Gregoretti et al., 2013, Os-koui et al., Bladen et al. (2014), and Finkel et al. (2014).

Tableau 35 : Validation du modèle dans la SMA de type I – source : rapport technique de l'industriel.
Comparaison des prévisions du modèle pour la survie globale (%) avec les données publiées : SMA Type I

Study	Model Prediction for Nusinersen	Model Prediction for Real-World Care	Zerres and Rudnik-Schoneborn (1995) ^a	Gregoretto et al. (2013) ^b	Gregoretto et al. (2013) ^b	Gregoretto et al. (2013) ^b	Oskoui et al. (2007) ^c	Oskoui et al. (2007) ^c	Farrar et al. (2013)	Ge et al. (2012)
Time frame			1985- NR	1992- 2010	1999- 2010	1999- 2010	1995- 2006	1980- 1994	1995- 2010	2003- 2008
Country			Germany	Italy (TV)	Italy (NRA)	Italy (NT)	US	US	Australia	China
N			287 ^d	42	31	121	78	65	20	107
Age (in years)										
1	83%	61%	NR	NR	NR	NR	79%	37%	40%	45%
2	66%	44%	32%	95%	68%	1.3%	74%	31%	25%	38%
4	49%	28%	18%	89%	45%	0%	65%	26%	6%	33%
5	45%	23%	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	29%
10	32%	13%	8%	NR	NR	NR	50%	25%	0%	20%
20	18%	5%	0%	NR	NR	NR	0%	18%	NR	NR

NR = not reported; NRA = noninvasive respiratory muscle aid; NT = no treatment ("letting nature take its course"); OS = overall survival; SMA = spinal muscular atrophy; TV = tracheostomy and invasive mechanical ventilation; US = United States.

Tableau 36 : Validation du modèle dans la SMA de type II – source : rapport technique de l'industriel.

Comparaison des prévisions du modèle pour la survie globale (%) avec les données publiées : SMA Type II

Study	Model Prediction for Nusinersen	Model Prediction for Real-World Care	Manna et al. (2009)	Zerres et al. (1997)	Farrar et al. (2013)	Ge et al., 2012
Time frame			1989-2005	1985/1960 to NR	1995-2010	2003-2008
Country			US	Germany Poland Combined	Australia	China
N			13	133 107 240	30	105
Age (in years)						
2	100%	100%	100%	NR	NR	100%
4	100%	100%	100%	NR	97%	NR
5	100%	100%	NR	99.1% 97.8% 98.5%	NR	97%
10	95%	95%	82%	99.1% 96.1% 97.8%	93%	NR
15	84%	84%	NR	87.1% 77.5% 82.8	NR	NR
20	77%	77%	NR	79.6% 68.2% 75.1%	93%	NR
25	72%	72%	NR	75.4% 59.1% 68.5%	NR	NR
40	47%	47%	NR	NR NR 52% ^a	53%	NR

NR = not reported; OS = overall survival; SMA = spinal muscular atrophy; US = United States.

Analyse de la HAS

Les données observationnelles disponibles pour assurer la validité externe du modèle sont très limitées.

Un épuisement de la cohorte à 46 ans pose question considérant la gravité de la SMA de type I. Les choix en matière d'extrapolation de l'effet du traitement sur le ralentissement de la maladie pourraient générer une surestimation de la survie à l'avantage du produit évalué. L'horizon temporel à 5 ans limite l'impact de ces choix sur les résultats du modèle. A long terme, les résultats ne semblent pas interprétables compte tenu de l'incertitude majeure sur l'extrapolation de l'effet du traitement.

Pour le modèle de type II, ce type de biais sur la survie n'est pas mis en évidence puisqu'aucun différentiel de survie n'est modélisé entre les bras comparés.

6.5 Mesure et valorisation des états de santé

Seul le modèle concernant la SMA de type II intègre des données relatives à la qualité de vie.

6.5.1 Méthode et données

Sources de données

Pour le nusinersen et la pratique courante, les données de qualité de vie associées aux états de santé ont été estimées à partir des questionnaires PedsQL recueillis dans l'essai clinique CHERISH. Ce questionnaire est utilisé pour estimer la qualité de vie des enfants et des adolescents entre 2 et 18 ans. Le questionnaire était soumis dans l'essai CHERISH à chaque visite (inclusion, J92, J169, J274, J365 et J456).

Les données obtenues concernent peu de patients par état de santé et le caractère longitudinal de ces dernières n'est pas abordé. Aux différentes dates de recueil, il n'y a parfois qu'un seul patient dans les états de santé considéré (ex. marche sans assistance : inclusion 0 patient ; à J92 1 patient, à J169 2 patients, à J274 2 patients, à J365 4 patients et à J456 1 patient).

En l'absence de matrice de pondération spécifique à ce questionnaire et validée en France, les scores de qualité de vie ont été transposés en score d'utilité via l'algorithme de Khan et al. (40). Les utilités obtenues sont donc spécifique à la population anglaise.

Il est à noter que cet algorithme n'inclut pas de module concernant les maladies neuromusculaires et que l'âge des patients dans l'étude de Khan et al. (2014) était de 11 ans et plus (là où celui des patients de CHERISH était supérieur ou égal à 9 ans). Les résultats ont cependant montré une certaine cohérence avec ce qui était attendu, avec des valeurs d'utilités plus élevées pour les états de santé associés à une amélioration des capacités motrices.

Une revue systématique de la littérature a été réalisée, elle n'a pas permis d'identifier de source alternative pouvant être utilisée.

Données introduites dans le modèle

Tableau 37 : Score d'utilité appliqué par état de santé – source : rapport technique de l'industriel.

Détérioration	Stabilisation	Amélioration légère	Amélioration modérée	Tenir debout marcher avec assistance	Tenir debout sans assistance	Marcher sans assistance	Perte des fonctions de Type II/IIIa
0,730	0,756	0,716	0,764	0,807	0,805	0,878	0,774

Pour expliquer les résultats pouvant paraître contre intuitifs (certains état de santé présentant des capacités motrices moindres sont valorisé par un score d'utilité supérieur comparativement à des états de santé présentant des capacités motrices plus développées), l'industriel explique qu'il est difficile de comparer ces différents états de santé et les mettre au même niveau. Le patient atteint l'un des paliers de fonction motrice et est assigné à un état de santé quel que soit son score HFMSE.

Par exemple, un patient perdant une capacité se retrouve dans l'état de santé « perte de fonction motrice type II/IIIa » quel que soit son changement de score HFMSE par rapport à la baseline. Ce qui peut expliquer le score d'utilité associé à l'état de santé « perte de capacité » qui regroupe des patients dans des états hétérogènes.

Pour le score d'utilité dans l'état de santé « tenir debout ou marcher avec assistance » plus important par rapport à l'état de santé « tenir debout sans assistance », l'industriel indique qu'il peut s'expliquer par le fait que dans le 1^{er} état, des patients sont en mesure de marcher avec aide, mais ceci n'est pas le cas de l'autre état de santé, qui ne porte que sur l'aspect « tenir debout ».

Analyse de la HAS

Les données sources ayant permis l'estimation des scores de qualité de vie sont très fragiles compte tenu du faible échantillon de patients par état de santé.

La méthode de valorisation est également susceptible de générer de l'incertitude car les données sont transformées par un algorithme non validé en France et pas nécessairement adapté à la population d'analyse (population pédiatrique et présentant des atteintes neurologiques).

Les scores obtenus posent question en termes de cohérence. Les explications fournies par l'industriel ne lèvent que partiellement le doute sur leur capacité à documenter l'utilité des différents états de santé.

Il est noté que l'explication avancée pour justifier le score élevé de l'état « perte de capacité » par rapport aux autres n'est pas claire. La présentation des transitions possibles entre les états du modèle (seuls les patients ayant atteint la fonction motrice la plus faible peuvent aller dans l'état « perte de capacité ») n'est pas cohérente avec l'explication avancée sur la qualité de vie (perte de fonction sans lien avec le score HFMSE et les capacités acquises qui sont diverses entre les patients ce qui expliquerait le niveau d'utilité). Compte tenu du temps passé par les patients du seul bras nusinersen dans cet état, une potentielle surestimation du score d'utilité de cet état est favorable au produit évalué.

L'industriel considère que le mode d'administration est associé à des EI fréquents mais modérés et attendus avoir un faible impact sur la qualité de vie. Néanmoins, ce mode d'injection (imposant une hospitalisation de jour trois fois par an et 5 fois au moment de l'initiation du traitement) impactera vraisemblablement la qualité de vie des patients.

6.5.2 Résultats de santé**► Modèle de type II**

Nusinersen est le traitement qui permet d'obtenir le gain de QALY le plus important par rapport à la pratique de soins courante.

Tableau 38 : Résultats de santé à 60 ans – source : rapport technique de l'industriel.

	Total QALY
Produit	14,32
Comparateur	13,60

► Modèle de type I

Nusinersen est le traitement qui permet d'obtenir le gain en année de vie gagnée le plus important par rapport à la pratique de soins courante.

Tableau 39 : Résultats de santé à 5 ans – source : rapport technique de l'industriel.

	Total Année de vie gagnée
Produit	2,88
Comparateur	1,97

Analyse HAS

Le gain total d'utilité associé à chaque traitement à l'issue de la modélisation est présenté par l'industriel. Une déclinaison du score total par état de santé dans les

deux bras aurait été intéressante pour discuter la répartition des gains attendus par l'introduction du nusinersen.

6.6 Mesure et valorisation des coûts

6.6.1 Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont :

- Le coût du traitement par nusinersen incluant le coût d'acquisition, les coûts d'administration et de transport ;
- Les coûts de suivi en pratique courante (suivi et prise en charge des complications de la maladie) incluant les consultations, les examens biologiques, les actes et dispositifs médicaux, les forfaits respiratoires et les coûts hospitaliers liés aux complications ;
- Les coûts de fin de vie pour la SMA de type I.

Analyse HAS

Les coûts pris en compte sont correctement décrits.

Conformément au guide HAS, seuls les coûts directs sont inclus.

L'industriel note qu'en dépit de données suffisantes pour documenter une analyse en scénario cohérente avec la situation française, des coûts indirects importants pourraient être assumés par les familles dans le cadre de la prise en charge d'une SMA infantile (cf. Klug et al. 22% pour les patients de SMA de type I et 18% pour les patients de SMA de type II). Néanmoins, il n'est pas mentionné par les auteurs de quelle façon l'arrivée de nusinersen pourrait limiter ces coûts pour les familles.

6.6.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Tous les coûts sont valorisés en euro 2017.

En l'absence de données françaises sur le type IIIa et dans une perspective conservatrice, le coût de suivi d'un patient de type III est considéré comme identique à celui d'un type II.

Tableau 40 : Volumes consommés et coûts unitaires – source : rapport technique de l'industriel.

Ressources	Fréquences/Volume	Coût	Sources			
Coût d'acquisition						
Nusinersen	1 dose de 12mg à J0, J14, J28 et J63 puis une dose d'entretien tous les 4 mois	██████ € TTC la dose	Prix : prix revendiqué (Biogen France)			
Coût d'administration						
Nusinersen – voie intrathécale en hôpital de jour – établissements publics (centres de références)	Par dose de nusinersen administrée	448,41 €/par administration	Volume/Fréquence : RCP Coût unitaire: GHM 28Z17Z			
Coût de suivi (identique pour nusinersen et son comparateur)						
Consultations	Type I	% patients	Fréquence	Coût unitaire	Coût annuel moyen	Fréquence et % de patients concernés estimés par les experts (n=2) Valorisation : Open DAMIR
	Pneumologue	100%	1/an	56,90€	56,90€	
	Nutritionniste	100%	4/an	32,99€	131,96€	
	Pédiatre	100%	4/an	32,80€	131,18€	
	Total				320,04€	

Type II	% patients	Fréquence	Coût unitaire	Coût annuel moyen
Nutritionniste	100%	4/an	32,99€	17,84€
Pédiatre	100%	4/an	32,80€	32,80€
Total				50,64€

Type I	% patients	Fréquence	Coût unitaire	Coût annuel moyen
Infirmiers	96%	17,11/an	11,36€	186,36€
Masseurs – kinésithérapeutes – rééducateurs : respiratoire	42%	32,37/an	18,34€	252,05€
Kinésithérapie respiratoire de fin de vie	42%	32,37/an	18,34€	252,05€
Masseurs – kinésithérapeutes – rééducateurs : motrice	100%	156/an	18,34€	3 933,05€
Total				4 371,46€

Fréquence et % de patients concernés estimés par les experts (n=2)
Valorisation : Open DAMIR

Type II	% patients	Fréquence	Coût unitaire	Coût annuel moyen
Masseurs – kinésithérapeutes – rééducateurs : respiratoire	74%	1/1,5mois	18,34€	127,28€
Masseurs – kinésithérapeutes – rééducateurs : motrice	100%	156/an	18,34€	3 933,05€
Total				4 060,56€

Examens biologiques (albuminémie + préalbuminémie)

Type I : 1/tous les 2 ans pour 10% des patients
Type II : 1/tous les 2,5 ans pour 44% des patients

Coûts moyens annuels :

- 1,38€ type I
- 5,18€ type II

Type d'examen : Cuisset et al. + avis d'experts (n=2)
Fréquence et % de patients estimés par avis d'experts
Table nationale de codage de biologie (TNB)
Dépassement d'honoraire : Biol'AM

Type I	% patients	Fréquence	Coût unitaire	Coût annuel moyen
Mesure transcutanée de la PCO2	20%	1/an	24,46€	5,20€
Radio du rachis	10%	1/2ans	263,02€	14,77€
Examen clinique de la déglutition	100%	4/an	52,36€	209,44€
Total				229,67€

Actes médicaux

Type d'examen : Cuisset et al. + avis d'experts (n=2)
Fréquence et % de patients estimés par avis d'experts
CCAM

	Type II	% patients	Fréquence	Coût unitaire	Coût annuel moyen	
	Spirométrie	13%	1/an	40,28€	5,25€	
	Mesure transcutanée de la PCO2	50%	1/2ans	24,46€	6,38€	
	Test de force	57%	1/26 mois	65,11€	14,40€	
	Radio du rachis	65%	1/2ans	263,02€	96,95€	
	Radio du bassin	65%	1/26mois	263,02€	59,66€	
	Examen clinique de la déglutition	13%	1/an	52,36€	7,46€	
	Examen du transit gastro-oeso-duodénal	13%	1/15mois	104,57€	2,45€	
	Total				192,57€	
	Type I	% patients	Fréquence	Coût unitaire	Coût annuel moyen	
	Coque moulée postérieure	11%	1/11mois	838,47€	105,50€	
	Appareillage des membres inférieurs	11%	1/11mois	102,29€	12,43€	
	Attelles longues de nuit des membres inférieurs	2%	1/13mois	2 866,70€	52,72€	
	Attelles courtes de nuit des membres inférieurs	6%	1/13mois	30,86€	1,70€	
	Attelles des membres supérieurs	2%	1/13mois	99,76€	1,83€	
	Corset garchois	5%	1/11mois		16,24€	
	Corset siège	2%	1/6ans	1 153,6€	4,42€	
	Verticalisateurs	1%	1/20mois	363,74€	3,21€	
	Fauteuil roulant manuel	5%	1/4ans	962,20€	11,92€	
	Fauteuil roulant électrique	1%	1/4ans	2 702,81€	9,26€	
	Total				219,75€	
	Type II	% patients	Fréquence	Coût unitaire	Coût annuel moyen	
	Coque moulée postérieure	56%	1/an		470,27€	
	Appareillage des membres inférieurs	63%	1/30mois		22,28€	
	Attelles longues de nuit des membres inférieurs	17%	1/14mois		433,53€	
	Attelles courtes de nuit des membres inférieurs	17%	1/14mois		4,67€	
	Attelles des membres supérieurs	28%	1/30mois		9,66€	

Dispositifs médicaux

Identification des dispositifs : Cuisset et al. + avis d'experts (n=2)
Fréquence et % de patients estimés par avis d'experts LPP (tarif 2017)

	Corset non garchois	35%	1/14mois	43,99€	
	Corset non garchois	35%	1/14mois	41,57€	
	Corset siège	48%	1/11mois	623,69€	
	Verticalisateurs	30%	1/4ans	74,58€	
	Fauteuil roulant manuel	83%	1/4ans	568,59€	
	Fauteuil roulant électrique	24%	1/6,4mois	80,47€	
	Total			2 373,28€	
Forfaits respiratoires	Type I	% patients	Fréquence	Coût unitaire	Coût annuel moyen
	Cough-Assist® - Insufflation-exsufflation mécanique	40%	1/an	25,27€	10,42€
	Hyperinsufflation	41%	1/an	25,27€	10,74€
	Ventilation non invasive	40%	1/an	64,99€	26,79€
	Oxygénothérapie de longue durée	42%	1/an	728,53€	322,09€
	Oxygénothérapie de courte durée	71%	3/an	45,49€	95,88€
	Oxygénothérapie palliative	96%	1/3mois	45,49€	186,94€
	Total				652,86€
	Type II	% patients	Fréquence	Coût unitaire	Coût annuel moyen
	Oxygénothérapie de longue durée	30%	1/1,5ans	728,53€	152,04€
	Cough-Assist® - Insufflation-exsufflation mécanique	71%	1/4mois	25,27€	51,71€
	Hyperinsufflation	74%	1/4mois	25,27€	53,60€
	Ventilation non invasive	55%	1/2ans	64,99€	18,72€
	Aspiration	61%	1/5mois	52,57€	83,47€
	Spirométrie	13%	1/an	27,74€	3,62€
	Total				363,16€
	Fréquence et % de patients estimés par avis d'experts (n=2) LPPR (tarif 2017)				
Coût hospitaliers					
Respiratoire Orthopédique Gastro nutritionnelle Neurologique et autre	Etude PMSI (2014-2015, définition d'un algorithme décisionnel sur avis d'un expert, 183 patients identifiés SMA I – 733 SMA II)		<ul style="list-style-type: none"> • 18 698,58€ type I • 11 041, 11€ type II 		Mesure : PMSI Valorisation : ENC 2014 (MCO HAD SSR)
Coût de fin de vie (type I)					
Masseur-kinésithérapeute Oxygénothérapie palliative	Masseur-kinésithérapeute : 42% des patients, 32,37 séances Oxygénothérapie palliative : 96% des patients, 4,29/an Etude PMSI		926,12€ type I		Avis d'experts (n=2) Barnieras et al. Open DAMIR LPP

Coût des transports

Transport	Part de transports remboursé : 39% Mode de transport remboursé : VSL/taxi (50%/50%) Distance moyenne : 12,1km Appliqué à chaque administration de nusinersen	37,85 €/AR	Volume et coûts des transports remboursé : IGAS Répartition VSL/taxis remboursés : rapport de la Cour des comptes 2012 Distance moyenne : IRDES 2007 Barème kilométrique pour les transports non remboursés : 0.41 €/km
-----------	--	------------	---

Descriptif**► Coût du traitement par nusinersen***Acquisition*

L'analyse de référence a considéré le prix revendiqué par l'industriel de ■■■■ € TTC/flacon.

Le traitement est administré via 4 doses de charges à J0, J14, J28 et J63 puis une dose d'entretien tous les 4 mois.

Le coût annuel de traitement est de ■■■■ € la 1^{ère} année puis ■■■■ € les suivantes.

Administration

L'administration du produit par voie intrathécale implique une hospitalisation en hôpital de jour.

Il est attendu que les administrations du traitement se fassent exclusivement dans les établissements public. Le coût est donc valorisé à partir du GHM 28Z17Z sur la base de l'ENCC 2014 (ENC-MCO). Le coût d'administration est de 448,41€ par administration et s'applique selon la posologie du nusinersen, soit 6 fois la 1^{ère} année et 3 fois les suivantes.

Transport

A chaque administration, les coûts de transports sont également appliqués.

- Transports remboursés

Selon un rapport de l'IGAS, 39% des patients sont remboursés pour leurs frais de transports. L'industriel indique que deux types de transport sont utilisés : les véhicules sanitaires légers (VSL) et les taxis. Selon un rapport de la Cour des comptes de 2012, les trajets se répartissent équitablement entre ces deux modes. Le coût moyen d'un trajet simple en transports remboursés a été estimé à 40,77 €.

- Transports non remboursés

Pour les transports non-remboursés, la distance moyenne entre le domicile du patient et un médecin spécialiste hospitalier est estimée à 12,1 km (source : IRDES). Considérant le barème kilométrique en vigueur depuis le 1er mars 2015 (0,41 €), le coût du trajet est estimé à 4,96 €.

La moyenne pondérée des coûts de transports remboursés et non remboursés a permis d'obtenir un coût du transport aller-retour final de 37,85 €.

► Coût de suivi en pratique courante

Les coûts de suivi de la maladie et de ses complications en pratique courante comprennent des coûts ambulatoires et hospitaliers.

Coûts ambulatoires

Les postes de coûts considérés, la fréquence des consommations et la part de patients concernés par chaque poste sont dépendants du type de SMA. En l'absence de données françaises sur le type III et dans une perspective conservatrice, le coût de suivi d'un patient de type IIIa est considéré comme identique à celui d'un type II.

Le suivi en ambulatoire comprend les consultations (pédiatre, nutritionniste, pneumologue), les soins auxiliaires (infirmiers, masseurs kinésithérapeute, orthophoniste), les examens biologiques, les actes médicaux (spirométrie, mesure transcutanée de PCO₂, test de la force, examen clinique de la déglutition et du transit gastro Oeso Duodéal), les dispositifs médicaux (appareillages, attelles, corsets, fauteuil roulant, verticalisateurs et coque moulée) et les forfaits respiratoires (Cough-Assist, hyperinsufflation, ventilation non invasive, aspiration, oxygénothérapie, spirométrie).

Les fréquences et la part de patients concernés par chacun des différents postes de coût ont été estimés sur la base d'avis d'experts (2 experts français interrogés). L'étude de Cuisset et al. réalisée dans 12 centres de référence français des maladies neuromusculaires par 2 médecins référents, désignés dans le cadre du plan national des maladies rares 2005 – 2008, a également été utilisée.

Lorsque le nombre de patients concernés combiné à la fréquence de visite engendraient un coût annuel moyen inférieur à 1€, le poste de coût n'a pas été pris en compte (radiologue pour le type I et infirmiers pour le type II).

Les dépassements d'honoraires sont pris en compte pour les consultations, soins auxiliaires et les examens biologiques. Pour les actes médicaux, un forfait pédiatrie (49% du tarif de l'acte) est appliqué aux actes de radiographie et un modificateur majorant Y (15,8%) est appliqué aux actes de radiographie du rachis et du bassin.

Pour les orthophonistes, seul le coût de l'acte d'examen de la déglutition est pris en compte dans la mesure où il est supérieur au coût de la consultation. Inversement, l'acte de radiographie pulmonaire étant moins coûteux que la consultation, seule la consultation est pris en compte.

Tableau 41 : sources utilisées pour l'estimation des coûts ambulatoires – source : rapport technique de l'industriel.

Ressource	Référence	Coûts publiés en	Dans le modèle, coûts exprimés en	Description
Consultations	Open DAMIR (52)	Euros, 2014	Euros, 2017	- Coûts des consultations chez le médecin généraliste et les médecins spécialistes (incluant les dépassements d'honoraires) -Concernant les coûts des visites chez l'orthopédiste, les dépassements d'honoraires des chirurgiens orthopédiques ont été ajoutés au tarif des consultations des orthopédistes. - Fréquence estimée par des experts
Soins auxiliaires	Open DAMIR (52)	Euros, 2014	Euros, 2017	-Coûts des soins auxiliaires basés sur les tarifs des actes de 2017, auxquels ont été -ajoutés les dépassements d'honoraires de 2014, actualisés à 2017 - Fréquence estimée par des experts
Biologie	TNB (53)	Euros, 2017	Euros, 2017	- Coûts des tests biologiques - Type de test issu des recommandations de 2012 (11) - Fréquence estimée par des experts
Actes techniques	CCAM (54)	Euros, 2017	Euros, 2017	-Coûts des actes médicaux -Type d'acte issu des recommandations de 2012 (11) et d'avis d'experts - Fréquence estimée par des experts
Dispositifs médicaux	LPP (55) AMELI (56)	Euros, 2017	Euros, 2017	- Coûts des dispositifs médicaux -Type de dispositif médical issu des recommandations de 2012 (11) et d'avis d'experts - Fréquence estimée par des experts
Forfaits respiratoires	LPPR (57)	Euros, 2017	Euros, 2017	- Coûts des forfaits respiratoires -Type de forfait respiratoire issu d'avis d'experts - Fréquence estimée par des experts

Tableau 42 : Résumé des coûts de suivi en ambulatoire – source : rapport technique de l'industriel.

Coût de suivi				
Ambulatoires	Consultations	320,15 €	51,29 €	51,29 €
	Soins auxiliaires	4 371,46 €	4060,56 €	4060,56 €
	Actes NABM	1,38 €	5,18 €	5,18 €
	Actes CCAM	229,67 €	192,57 €	192,57 €
	Dispositifs médicaux	219,75 €	2 373,28 €	2 373,28 €
	Forfaits	465,91 €	363,16 €	363,16 €

Coûts hospitaliers

Concernant les coûts hospitaliers, la méthodologie repose sur l'identification des patients atteints de SMA Type I et II puis sur la valorisation de l'ensemble de leurs séjours hospitaliers à travers le chaînage des données PMSI MCO, SSR et HAD en 2014-2105.

Un algorithme décisionnel a permis d'isoler les patients atteints de SMA Type I ou II avec un code CIM10 : 183 patients atteints de SMA Type I et 732 de type II ont été identifiés pour 2014 et 2015.

Les séjours ont été valorisés à partir de l'ENC 2014. Seuls les coûts associés aux séjours observés en 2015 ont été pris en compte soit pour 134 patients de type I et 597 type II identifiés par l'algorithme.

Il est à noter que le code CIM10 G12.1 « Autres amyotrophies spinales héréditaires de l'adulte, de l'enfant, Type II, de forme juvénile, Type III, de forme scapulo-péronière » ne permet pas distinguer les type II des autres types. La valorisation des patients présentant un diagnostic G12.1 a été considéré comme représentative des patients atteints de SMA de type II.

Tableau 43 : SMA de type I : coûts de suivi hospitaliers – source : rapport technique de l'industriel.

	Respiratoire	Orthopédique	Gastro-nutritionnelle	Neurologique et autre
Coût hospitalier annuel par patient SMA Type I	6 131,00 €	2 847,09 €	636,59 €	9 083,89 €

Tableau 44 : SMA de type II et III : coûts de suivi hospitaliers – source : rapport technique de l'industriel.

	Respiratoire	Orthopédique	Gastro-nutritionnelle	Neurologique et autre
Coût hospitalier annuel par patient SMA Type II	2 849,83 €	1 327,77 €	893,33 €	5 970,18€

► **Coût de fin de vie**

Les soins de fin de vie, appliqués seulement aux patients atteints d'une SMA de type I, comprennent des soins auxiliaires et des forfaits respiratoires.

Tableau 45 : Mesure des coûts de fin de vie ambulatoires – source : rapport technique de l'industriel.

	% patients concernés	Nombre de séances	Coût moyen 2017
Masseurs-kinésithérapeutes-rééducateurs : respiratoire	42%	32,37	252,05 €

Tableau 46 : Valorisation des coûts de fin de vie ambulatoires – source : rapport technique de l'industriel.

Ressources	Honoraires sans dépassement	Honoraires avec dépassement	% de dépassement	Tarif conventionnel	Coûts 2017
Masseurs-kinésithérapeutes-rééducateurs	3 998 737 60 €	4 281 490 586 €	7%	8 AMK	18,34 €

Tableau 47 : Mesure et valorisation des coûts d'oxygénothérapie palliative – source : rapport technique de l'industriel.

	Tarif 2017	% patients concernés	Fréquence	Coût moyen 2017
Oxygénothérapie palliative	45,49 €	96%	4,29	186,94 €

Tableau 48 : Répartition des coûts de fin de vie – source : rapport technique de l'industriel.

	Ambulatoire	Hospitalier
Coûts	438,99 €	487,13 €

Ces coûts sont estimés :

- à partir des données de consommations issues de la littérature (étude de Barnieras et al) et valorisées par les tarifs pour les soins ambulatoires,
- selon la même méthode que les soins de suivi (étude PMSI) pour les soins hospitaliers.

Le montant total est estimé à 926,12 €.

Analyse HAS

La méthode est commune aux deux modèles. Elle est correctement décrite et la valorisation des coûts est conforme aux recommandations de la HAS.

Néanmoins, ces estimations doivent être interprétées avec précaution. L'estimation de l'ensemble des postes de coûts liés à la prise en charge de la pathologie (suivi ambulatoire et hospitalier, coûts de fin de vie) repose sur l'avis d'experts (n=2), la transposabilité de ces données à la prise en charge en France dans sa globalité demeure incertaine.

Trois autres limites concernant l'analyse de coût peuvent être relevées :

- L'application d'un coût identique aux type II et III, en l'absence de données disponibles, est conservateur.
- Les éléments d'information fournis ne permettent pas d'exclure un double compte de certains postes de coût, et ce dans les deux bras comparés. La distinction entre soins palliatifs et certains soins de suivi n'est pas claire (la spirométrie apparaît comme un acte et dans les forfaits respiratoires ; l'oxygénothérapie palliative et les masseurs kinésithérapeutes en soins palliatif apparaissent également dans la prise en charge courante et dans les coûts de fin de vie).
- Les coûts de transport pourraient être sous-estimés du fait que ces coûts ne sont appliqués que lors de l'administration du traitement alors que les hospitalisations et le suivi génèrent également des coûts de transports qui n'ont pas été pris en compte.

Compte tenu des montants en jeu concernant les autres postes de coûts (dont le coût d'acquisition de nusinersen en particulier) l'impact attendu de ces limites sur le résultat de l'évaluation peut être considéré comme faible.

6.6.3 Résultats de l'analyse de coût

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint de SMA de type I et traité par nusinersen sur l'horizon temporel de 5 ans est de 893 360 €, dont [REDACTED] € de coût d'acquisition de traitement ([REDACTED] %).

Tableau 49 : Coûts associés à la SMA de type I en euros 2017 sur un horizon temporel de 5 ans et actualisé à un taux de 4% par an – source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Coûts (€)							Total
	Acquisition	Administration et Transport	Orthopédiques	Respiratoires	Gastro-nutritionnels	Neurologiques et autres	Fin de vie	
Nusinersen	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	893 360
Standard of care	0	0	13 859	13 614	2 559	17 908	651	48 591

Dans l'analyse de référence, au prix revendiqué, le coût moyen total par patient atteint de SMA de type II et traité par nusinersen sur l'horizon temporel de 60 ans est de 2 234 378 €, dont [REDACTED] € de coût d'acquisition de traitement ([REDACTED] %).

Tableau 50 : Coûts associés à la SMA de type II en euros 2017 sur un horizon temporel de 60 ans et actualisé à un taux de 4% par an – source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Coûts (€)						Total
	Acquisition	Administration et Transports	Orthopédiques	Respiratoires	Gastro-nutritionnels	Neurologiques et autres	
Nusinersen	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	2 234 378
Standard of care	-	-	141 566	61 169	18 388	108 950	330 073

Analyse HAS

Les résultats sont clairement présentés et détaillés.

Les coûts d'acquisition représentent la majeure partie du coût total pour le bras nusinersen dans les deux modèles.

Concernant les autres postes de coûts, seuls les coûts de fin de vie dans la SMA de type I sont attendus diminuer et/ou intervenir plus tardivement avec l'introduction de nusinersen du fait de la survie qui serait rendue possible par le traitement.

Concernant le suivi, les coûts sont identiques dans les deux bras pour la SMA de type II et supérieurs sous nusinersen dans la SMA de type I. Dans la SMA de type I, s'il y a un gain attendu en termes de coûts de suivi lié au reclassement de patients en SMA de type II ou III permise par nusinersen, les patients sont suivis sur une durée plus longue et consomment d'avantage de ressources.

6.7 Résultats et analyses de sensibilité

6.7.1 Résultats de l'étude d'efficacité

SMA type I

Dans la SMA de type I, en analyse de référence, le RDCR du nusinersen comparativement à la prise en charge courante est estimé à 930 006 euros par année de vie gagnée. Cela représente un gain de survie de 0,91 an pour un surcoût de 844 769 euros.

Tableau 51 : Résultats de l'analyse de référence – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.

Interventions	Coût (€)	Année de vie	RDCR (€ / AV gagnée)
Nusinersen	893 360	2,88	930 006
Standard of care	48 591	1,97	

SMA type II

Dans la SMA de type II, en analyse de référence, le RDCR du nusinersen comparativement à la prise en charge courante est estimé à 2 661 514 euros par QALY. Cela ne représente pas de gain de survie mais un gain de qualité de vie estimé à 0,72 QALY an pour un surcoût de 1 904 305 euros.

Tableau 52 : Résultats de l'analyse de référence – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.

Intervention	Coût (€)	AVG	RDCR (€ / AVG)	QALY	RDCR (€ / QALY)
Nusinersen	2 234 378	18,25	NA	14,32	2 661 514
Standard of care	330 073	18,25		13,60	

6.7.2 Analyse de l'incertitude

a) Incertitude liée aux choix structurants de l'évaluation

Horizon temporel / Durée de simulation

Tableau 53 : Analyses de sensibilité sur l'horizon temporel – source : rapport technique de l'industriel.

		AVG (type I) QALY (type II)	Coûts (€)	RDCR (variation)
Type I	Analyse de référence : 5 ans	0,91	844 770	930 006
	3 ans	0,54	667 541	1 241 115 (+33,5%)
	10 ans	1,69	1 147 687	680 136 (-26,9%)
	20 ans	2,6	1 451 339	558 049 (-40,0%)
	46 ans	3,33	1 666 589	500 846 (-46,1%)
Type II	Analyse de référence : 60 ans	0,72	1 904 305	2 661 514
	40 ans	0,69	1 904 305	2 743 503 (+3,1%)
	80 ans	0,72	1 904 305	2 657 515 (-0,2%)

Taux d'actualisation

Tableau 54 : Analyses de sensibilité sur le taux d'actualisation – source : rapport technique de l'industriel.

		AVG (type I) QALY (type II)	Coûts (€)	RDCR (variation)
Type I	Analyse de référence : 4%	0,91	844 770	930 006
	0%	0,99	885 818	897 204 (-3,5%)
	2,5%	0,94	859 448	917 694 (-1,3%)
	6%	0,87	826 408	946 432 (+1,8%)
Type II	Analyse de référence : 4 %	0,72	1 904 305	2 661 514
	0%	1,43	2 274 119	1 595 024 (-40,1%)
	2,5%	0,90	2 028 708	2 245 186 (-15,6%)
	6%	0,54	1 760 146	3 238 171 (+21,7%)

b) Incertitude liée aux hypothèses retenues dans le modèle

Tableau 55 : Analyses de scénarios sur les hypothèses de modélisation – source : rapport technique de l'industriel.

	AVG (type I) QALY (type II)	Coûts (€)	RDCR (variation)
Type I	Analyse de référence	844 770	930 006
	Effet traitement résiduel à 1 an après l'arrêt du traitement	860 049	884 196 (-4,9%)
	Pas d'ajustement de la mortalité des patients reclassés en type II/IIIa	788 997	1 149 810 (+23,6%)
	Score d'évaluation des fonctions motrices sur les 12 ^{er} mois : CHOP INTEND	849 748	908 766 (-2,3%)
	Fonction paramétrique retenue pour modéliser les données de survie de l'essai ENDEAR : aucune – utilisation des courbes de Kaplan-Meier	665 809	706 357 (-24,0%)
	Probabilité de transition après la durée de l'essai : atteinte d'un plafond d'amélioration et arrêt d'amélioration	841 564	927 309 (-0,3%)
Type II	Analyse de référence	1 904 305	2 661 514
	Effet traitement résiduel à 5 ans après l'arrêt du traitement	1 905 195	2 637 293 (-0,9%)
	Ajustement de la mortalité des patients reclassés en type IIIa : 0,5	1 924 182	1 547 148 (-41,9%)
	Pourcentage de patients arrêtant le traitement après une arthroïdèse : 0%	3 238 559	3 006 935 (+13,0%)
	Probabilité de transition après la durée de l'essai : atteinte d'un plafond d'amélioration et arrêt d'amélioration	1 721 744	4 266 135 (+60,3%)

c) Incertitude liée au niveau de prix revendiqué

Tableau 56 : Analyses de sensibilité sur le prix revendiqué pour le nusinersen – source : rapport technique de l'industriel.

	AVG (type I) QALY (type II)	Coûts (€)	RDCR (variation)
Type I	Analyse de référence	844 770	930 006
	+20%	844 770	1 111 975 (+19,6%)
	-25%	844 770	702 546 (-24,5%)
	-50%	844 770	475 085 (-48,9%)
Type II	Analyse de référence	1 904 305	2 661 514
	+20%	1 904 305	3 190 261 (+19,9%)
	-25%	1 904 305	2 000 580 (-24,8%)
	-50%	1 904 305	1 339 646 (-49,7%)

d) Incertitude liée aux données entrées dans le modèle

L'impact de l'incertitude paramétrique inhérente à l'estimation des variables d'efficacité, de coût unitaire et de score d'utilité, est exploré par des analyses de sensibilité déterministes et probabilistes.

Analyse de sensibilité déterministe

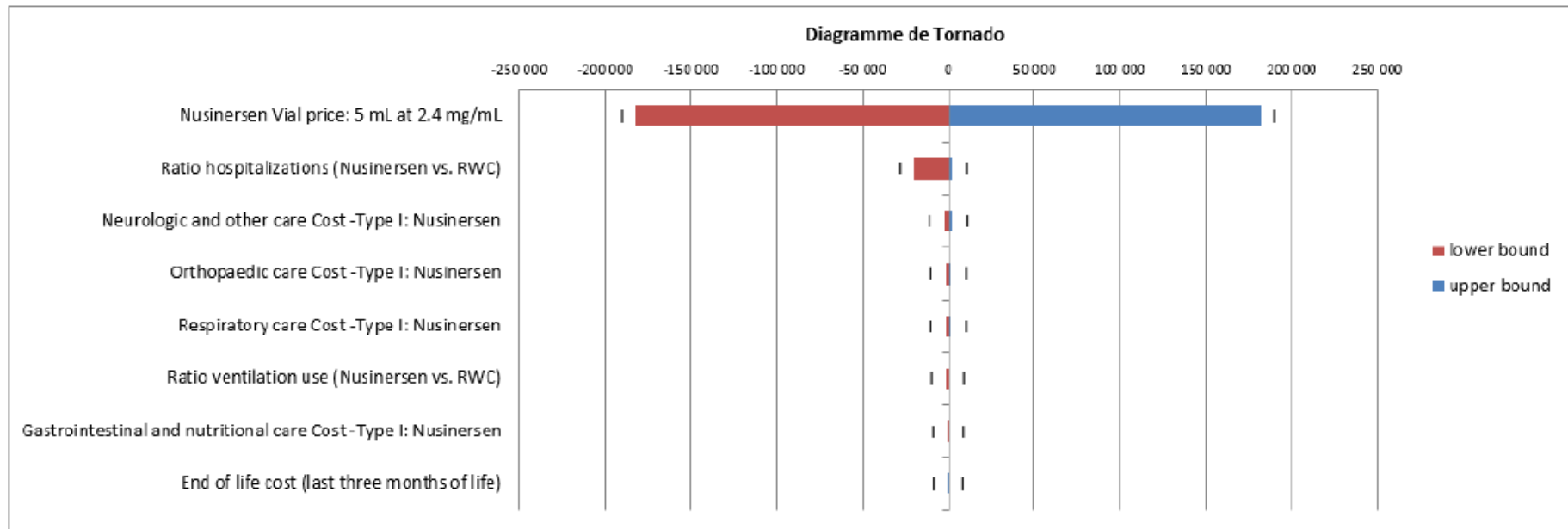
Les tableaux ci-dessous reprennent les bornes hautes et basses des 10 variables qui ont le plus d'impact sur le RDCR dans les deux indications évaluées.

- *SMA type I*

Tableau 57 : Analyses de sensibilité déterministes – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.

Paramètres	Analyse de référence	Hypothèses testées	Borne inférieure RDCR (€/AVG)	Borne supérieure RDCR (€/AVG)
Coûts de nusinersen (par mg TTC)				
Coût des complications orthopédiques	7 015€	+/-20%	928 054,59	931 958,34
Coût des complications respiratoires	6 911€	+/-20%	928 083,36	931 929,57
Coût des complications gastro-nutritionnelles	1 297€	+/-20%	929 645,53	930 367,40
Coût des complications neurologiques	9 084€	+/-20%	927 478,81	932 534,13
Coût des soins de fin de vie	926€	+/-20%	930 046,66	929 966,27
Ratio ventilation (nusinersen versus RWC)	1	Bornes supérieure et inférieure de l'IC à 95%	928 716,47	930 706,64
Ratio hospitalisations (nusinersen versus RWC)	1	Bornes supérieure et inférieure de l'IC à 95%	910 125,42	932 249,68

Figure 4 : Diagramme de Tornado – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.

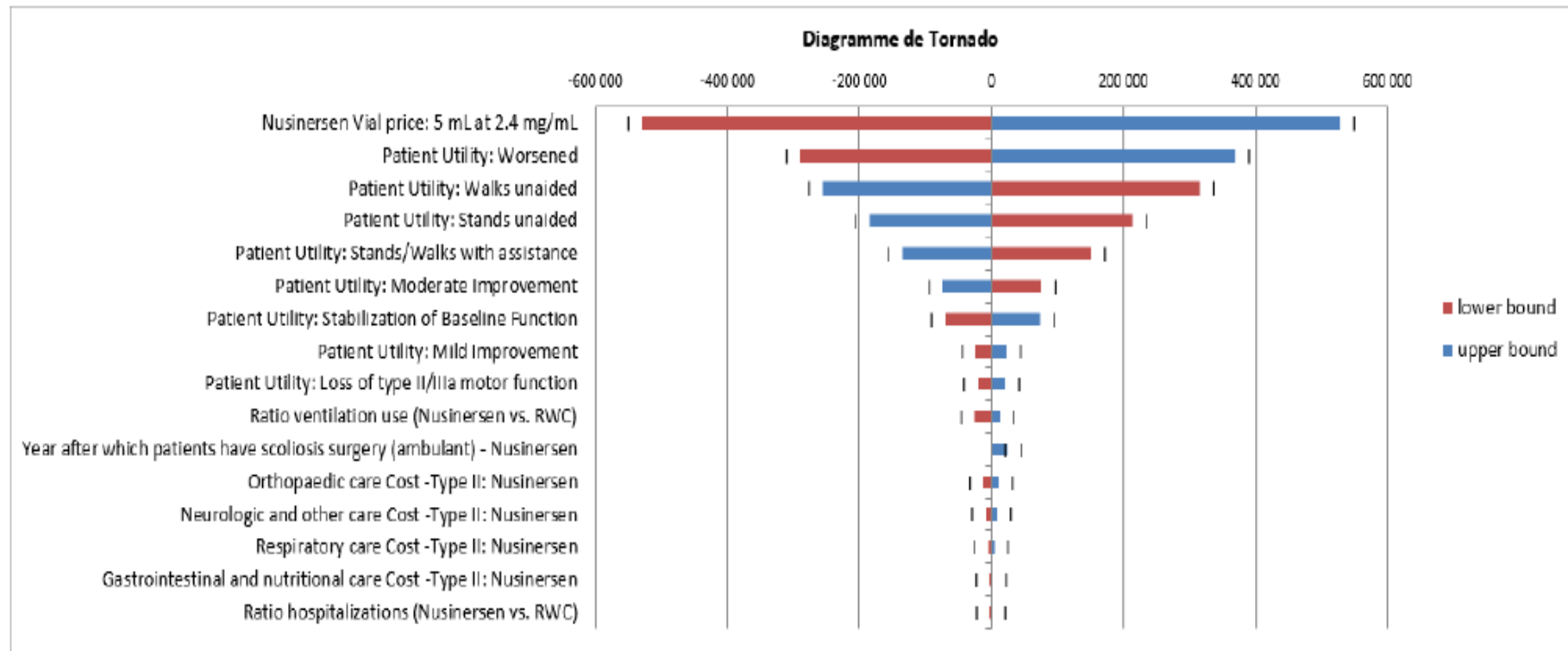


- SMA type II

Tableau 58 : Analyses de sensibilité déterministes – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.

Paramètres	Analyse de référence	Hypothèses testées	Borne inférieure RDCR (€/QALY)	Borne supérieure RDCR (€/QALY)
Coûts de nusinersen (par mg TTC)	[REDACTED]			
Coût des complications orthopédiques	7 757,44€	+/-20%	2 650 389,31	2 672 638,79
Coût des complications respiratoires	3 351,90€	+/-20%	2 656 707,18	2 666 320,92
Coût des complications gastro-nutritionnelles	1 007,62 €	+/-20%	2 660 069,05	2 662 959,04
Coût des complications neurologiques	5 970,18€	+/-20%	2 652 952,37	2 670 075,72
Ratio ventilation (nusinersen versus RWC)	1	<ul style="list-style-type: none"> • 0,322* • 1,368* 	2 636 408,02	2 675 140,91
Ratio hospitalisations (nusinersen versus RWC)	1	<ul style="list-style-type: none"> • 0,548* • 1,051* 	2 660 549,13	2 661 622,92
Age auquel les patients ont une arthrodeèse	12 ans	+2	-	2 685 281,96
Utilités : Détérioration	0,730	<ul style="list-style-type: none"> • 0,717* • 0,743* 	2 372 507,64	3 030 697,71
Utilités : Stabilisation	0,756	<ul style="list-style-type: none"> • 0,737* • 0,775* 	2 591 833,98	2 735 044,24
Utilités : Amélioration légère	0,716	<ul style="list-style-type: none"> • 0,699* • 0,733* 	2 638 814,28	2 684 607,73
Utilités : Amélioration modérée	0,764	<ul style="list-style-type: none"> • 0,750* • 0,778* 	2 738 425,23	2 588 805,08
Utilités : Tenir debout/marcher avec assistance	0,807	<ul style="list-style-type: none"> • 0,789* • 0,825* 	2 812 205,29	2 526 150,94
Utilités : Tenir debout sans assistance	0,805	<ul style="list-style-type: none"> • 0,779* • 0,831* 	2 876 001,41	2 476 798,56
Utilités : Marcher sans assistance	0,878	<ul style="list-style-type: none"> • 0,848* • 0,908* 	2 977 720,25	2 406 017,37
Utilités : Perte des fonctions Type II/IIIa	0,774	<ul style="list-style-type: none"> • 0,744* • 0,804* 	2 641 075,25	2 682 480,86

Figure 5 : Diagramme de Tornado – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.



Analyses de sensibilité probabiliste

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1000 simulations.

Les différentes variables intégrées dans l'analyse de sensibilité probabiliste sont présentées dans les Tableau 59 et SMA type II

Tableau 60 ci-dessous :

- *SMA type I*

Tableau 59 : paramètres de l'analyse de sensibilité probabiliste – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.

<u>Paramètres</u>	<u>Valeur de référence</u>	<u>Analyse de l'incertitude (Loi de Distribution)</u>
Age moyen (mois)	5.6	SE = 0.16 (normal)
% de femmes	55%	n/N = 67/121 (beta)
Mesure de la réponse	HINE	cf note ^a (Gamma)
Survie : jusqu'à la fin de l'essai	Flexible spline-based Weibull (1 knot)	Variance-covariance matrix (Cholesky decomposition)
Prédiction de la survie au-delà de l'essai clinique pour le bras contrôle	Flexible spline-based Weibull (2 knots) fitted to Kaplan-Meier from Zerres and Rudnik-Schoneborn (1995)	Variance-covariance matrix (Cholesky decomposition)
Mortalité par âge : HR pour SMA type I vs population générale (au-delà des données externes disponibles)	557.9	SE = 55.79 (normal) ^b
Mortalité spécifique type II	Flexible spline-based Weibull (2 knots) fitted to Kaplan-Meier from Zerres et al. (1997)	Variance-covariance matrix (Cholesky decomposition)
Survie globale Hazard ratio dans l'étude EN-DEAR	0.37	95% CI (0.18-0.77) (normal)
Taux d'accroissement mensuel moyen CHOP INTEND : nusinersen	1.09	95% CI (0.19- 0.32) (normal) ^c
Taux de décroissance mensuel moyen CHOP INTEND : bras contrôle	1.58	95% CI (0.27 – 0.46) (normal) ^c
Coût d'administration nusinersen (€)	448,41 €	SE=44.8 ^b (Gamma)
Ratio ventilation (nusinersen vs standard of care)	1	95% CI (0.322-1.368) (normal)
Ratio hospitalisations (nusinersen vs standard of care)	1	95% CI (0.548-1.051) (normal)
Coûts prise en charge (€ par an) : bras nusinersen et Bras contrôle	Cf tableaux 62 et 63 du rapport technique	SE (gamma) ^b

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que le nusinersen est efficace à 80% avec un seuil d'environ 1 250 000€/AVG.

Figure 6: plan coût-résultat – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.

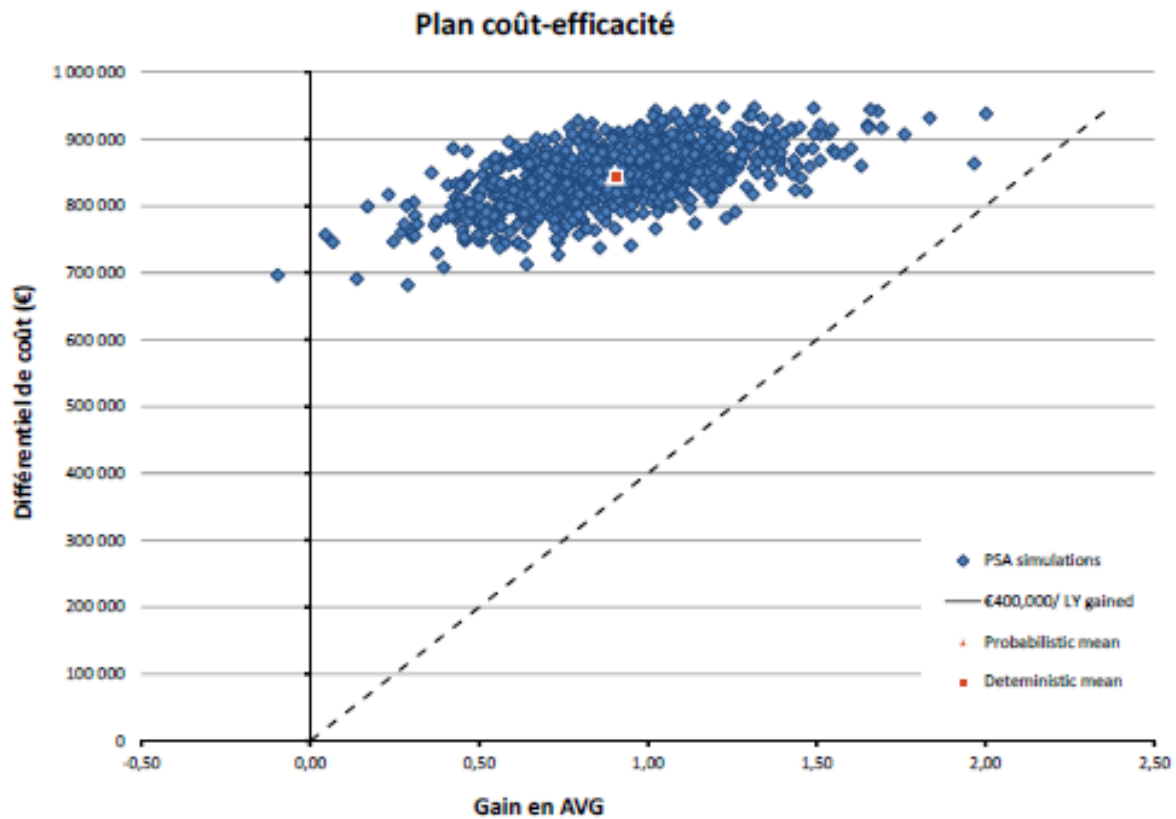
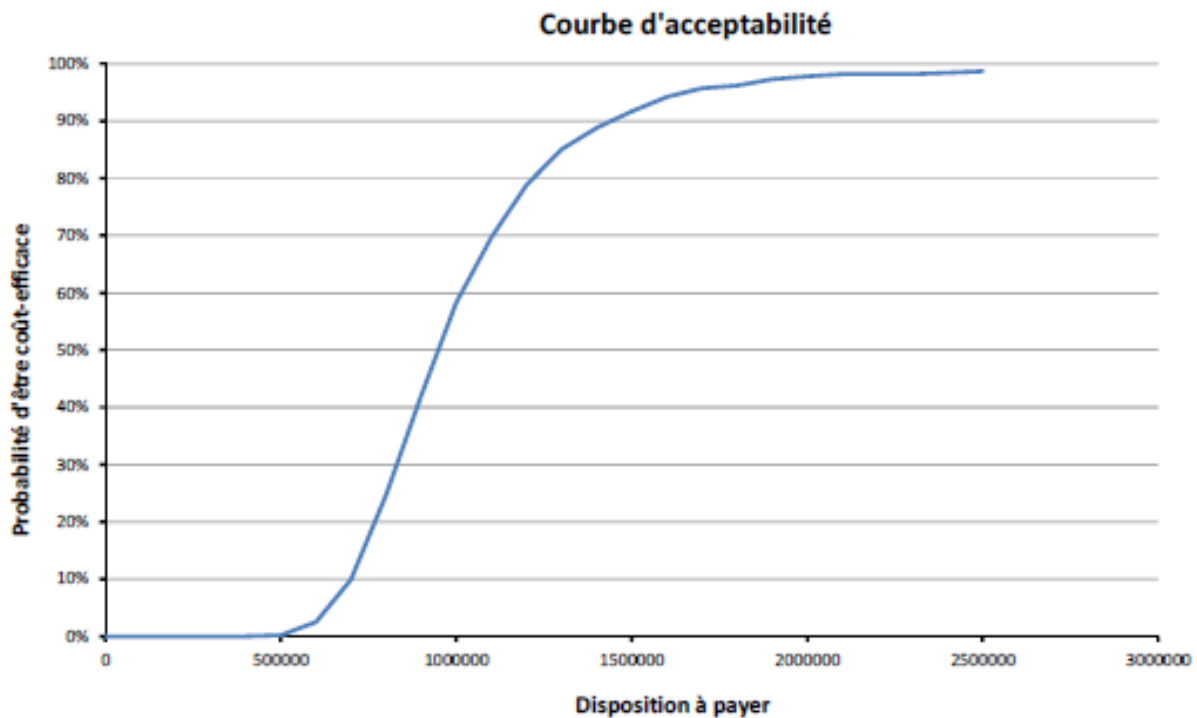


Figure 7 : courbe d'acceptabilité – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.



- SMA type II

Tableau 60 : paramètres de l'analyse de sensibilité probabiliste – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.

Paramètres	Valeur de référence	Analyse de l'incertitude (Loi de Distribution)
Age moyen (années)	3.6	SE = 0.14 (normal)
% femmes	53%	n/N = 67/126 (beta)
Prédiction de la survie globale au-delà de l'essai clinique : bras contrôle	Flexible spline-based Weibull (2 knots) fitted to Kaplan-Meier from Zerres et al. (1997)	Variance-covariance matrix (Cholesky decomposition)
Mortalité par âge, HR pour SMA Type II vs. population générale (au-delà des données externes disponibles)	26.4	SE = 2.64 (normal) ^a
% de patients qui arrêtent le traitement après l'arthrodèse	100%	(beta) ^a
% de patients ayant une arthrodèse : nusinersen	90%	n/N = 90/100 (beta)
% de patients ayant une arthrodèse : bras contrôle	90%	n/N = 90/100 (beta)
Age auquel les patients ont une arthrodèse (non ambulante) : nusinersen	12	SE = 1.2 (normal) ^a
Age auquel les patients ont une arthrodèse (non ambulante) : bras contrôle	12	SE = 1.2 (normal) ^a
Age auquel les patients ont une arthrodèse (ambulante) : nusinersen	12	SE = 1.2 (normal) ^a
Age auquel les patients ont une arthrodèse (ambulante) : bras contrôle	12	SE = 1.2 (normal) ^a
Taux d'accroissement mensuel moyen HFMSE : nusinersen	0.27	SE = 0.56 (normal)
Taux de décroissance mensuel moyen HFMSE: bras contrôle	0.13	SE = 0.97 (normal)
Coût d'administration nusinersen (€)	448,41 €	SE (Gamma)
Ratio ventilation (nusinersen vs standard of care)	1	95% CI (0.322-1.368) (normal)
Ratio hospitalisations (nusinersen vs standard of care)	1	95% CI (0.548-1.051) (normal)

Paramètres	Valeur de référence	Analyse de l'incertitude (Loi de Distribution)
Coûts prise en charge (€ par an) : bras nusinersen et Bras contrôle	Cf tableau 47 du rapport technique	SE (gamma)
Valeurs d'utilité		
Détérioration	0.730	SE = 0.013 (beta)
Stabilisation	0.756	SE = 0.018 (beta)
Amélioration légère	0.716	SE = 0.018 (beta)
Amélioration modérée	0.764	SE = 0.014 (beta)
Tenir debout/marcher avec assistance	0.807	SE = 0.018 (beta)
Tenir debout sans assistance	0.805	SE = 0.026 (beta)
Marcher sans assistance	0.878	SE = 0.030 (beta)
Perte des fonctions de type II/IIIa	0.774	SE = 0.030 (beta)

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que le nusinersen est efficient à 80% avec un seuil d'environ 3 125 000€/QALY.

Figure 8 : plan coût-résultat – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.

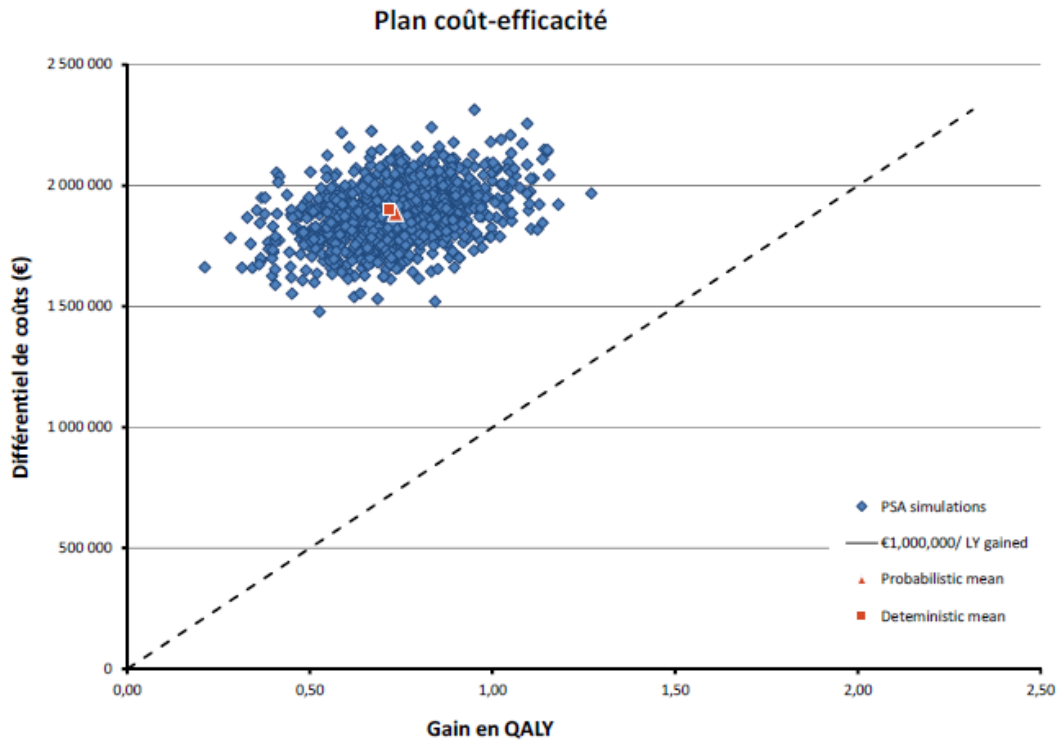
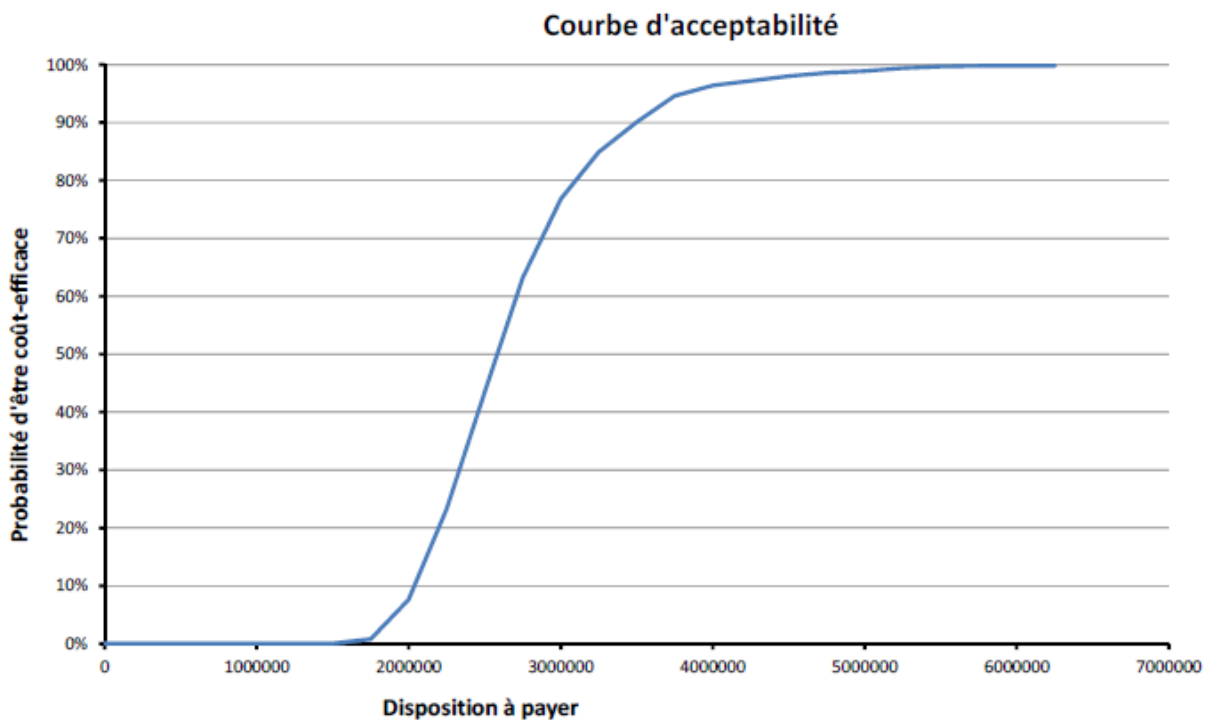


Figure 9 : courbe d'acceptabilité – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.



6.7.3 Discussion par l'industriel des résultats

- *SMA type I*

L'industriel conclut que l'analyse médico-économique présentée permet d'estimer le RDCR de nusinersen versus prise en charge courante chez les patients atteints de SMA Type I à 930 006 €/AVG.

Il reconnaît que ce ratio, majoritairement constitué du coût d'acquisition de nusinersen, révèle de grandes incertitudes dues de données disponibles sur nusinersen et au manque de recul sur ces données. L'industriel note que l'essai de phase III s'est arrêté prématurément suite à l'atteinte du critère principal lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole.

Les principaux facteurs d'incertitude identifiés sont les suivants :

- **le manque de données sur la survie des patients traités par nusinersen.**
- **l'effet traitement du nusinersen** : actuellement, aucun des patients traités par nusinersen n'a arrêté son traitement, ce qui engendre une incertitude sur l'effet résiduel du traitement, pouvant ou non perdurer.
- **l'absence de données disponibles sur la survie des patients atteint de SMA de type I sous nusinersen reclassés en SMA de type II/IIIa** (du fait de l'amélioration de leurs fonctions motrices), ne permet pas de savoir si ces patients ont une espérance de vie plus proche des patients atteints de SMA de type II, ou plus proche des patients atteints de SMA de type I.

Par ailleurs, l'industriel note que les données cliniques sont issues d'un essai de phase III (randomisé, comparant nusinersen à la prise en charge courante) dont la faible taille d'échantillon ne permet pas d'avoir des résultats en sous-groupe, permettant d'observer un potentiel effet chez une catégorie de patients.

L'industriel conclut à partir des résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste que le RDCR moyen est estimé à 937 209 €/AVG (IC95% : [606 047 ; 1 911 155]). Ce RDCR étant très proche de celui estimé dans l'analyse de référence (930 006 € /AVG). Il considère l'incertitude paramétrique comme relativement faible.

Parmi les éléments non pris en compte dans l'analyse présentée et susceptibles d'avoir un impact sur le niveau d'efficience du nusinersen en pratique courante, sont relevés :

- Les coûts additionnels qui pèsent sur les familles (soins à domicile, réagencement des lieux d'habitation...) sans qu'il soit pour autant possible d'estimer l'impact de nusinersen sur ces coûts. D'après l'étude réalisée par Klug et al. en Allemagne, les coûts indirects représentent 22% des coûts totaux de la SMA de Type I.
- L'impact sur la qualité de vie, difficile à évaluer chez les nourrissons. Les données de l'étude réalisée par Klug et al. montrent que cette pathologie a également un impact sur les aidants. Bien que cet impact ne soit pas négligeable, il n'a pas été possible de recueillir des données de qualité de vie en France permettant de le quantifier. Par ailleurs, le nusinersen étant administré par voie intrathécale, son injection peut donner lieu à des effets indésirables (douleurs dorsales et aux céphalées liés à la ponction lombaire) difficilement quantifiables chez les nourrissons. Dans cette analyse présentée aucun effet indésirable n'a été pris en compte, conformément aux observations de l'essai ENDEAR.

D'après les résultats de toutes ces analyses, nusinersen est toujours à la fois plus coûteux que la prise en charge courante, et apporte un gain en année de vie. Il est rappelé que dans le bras comparateur, aucun traitement étiologique n'est administré.

- *SMA type II*

L'industriel conclut que l'analyse médico-économique présentée permet d'estimer le RDCR de nusinersen versus la prise en charge courante chez les patients atteints de SMA de type II à 2 661 514 €/QALY.

Ce ratio dépend majoritairement des scores d'utilités estimés ainsi que du coût d'acquisition de nusinersen et révèle de grandes incertitudes dues au manque de recul et de données disponibles sur nusinersen. L'industriel note que l'essai de phase III s'est arrêté prématurément suite à l'atteinte du critère principal lors de l'analyse intermédiaire prévue au protocole. Il mentionne que la procédure d'AMM accélérée (engendrant par la suite des délais réglementaires courts pour déposer un dossier médico-économique), ne lui a pas permis de mettre en place une étude permettant de recueillir les données d'utilités en France. Ainsi, les données intégrées dans le modèle proviennent de la population anglaise.

Les autres principaux facteurs d'incertitude identifiés sont les suivants :

- **L'horizon temporel** permettant de capter tous les événements liés à la pathologie.
- **L'effet à long terme du traitement par nusinersen** : un scénario testant l'atteinte d'un plateau d'amélioration à un moment déterminé a également été testé en analyse de scénario, sur la base des données observées dans CHERISH, avec un impact de +60% le RDCR.
- **L'arrêt de traitement par nusinersen** : actuellement, aucun des patients traités par nusinersen n'a arrêté son traitement. Au regard des techniques actuelles et de l'impossibilité d'administrer le traitement après une arthrodèse, cet arrêt se ferait à la puberté une fois qu'un patient a subi une opération de la scoliose, dû aux complications musculaires inhérentes à la pathologie. L'impact attendu sous nusinersen pourrait faire évoluer l'âge auquel les patients subiront une arthrodèse, ce qui impacterait le RDCR à la hausse, comme testé en analyse de sensibilité déterministe. Il y a également une possibilité d'évolution de la technique de l'arthrodèse, qui permettrait de continuer l'administration de nusinersen après une opération de la scoliose. L'impact du passage de 100% à 0% de la proportion de patients arrêtant le traitement après une arthrodèse a été testé en analyse de scénario, et engendre une augmentation de 13% du RDCR.
- **L'effet résiduel du traitement du nusinersen après arrêt** : en envisageant un effet résiduel jusqu'à 5 ans après l'arrêt du traitement, le RDCR varie faiblement à la baisse.
- **L'absence de données disponibles sur la survie des patients atteints de SMA de type II sous nusinersen reclassés en SMA de type IIIa** ne permet pas de savoir si les patients reclassés (acquérant de meilleures fonctions motrices), ont une espérance de vie plus proche des patients atteints de SMA de type IIIa ou plus proche des personnes de la population générale. L'ajustement de la mortalité à celle de la population générale engendre une diminution du RDCR, observée en analyse en scénario.

L'industriel note que les données cliniques sont issues d'un essai de phase III (randomisé, comparant nusinersen à la prise en charge courante) dont la faible taille d'échantillon ne permet pas d'avoir des résultats en sous-groupe, permettant d'observer un potentiel effet chez une catégorie de patients.

L'industriel conclut à partir des résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste que le RDCR moyen est estimé à 2 570 106 €/QALY (IC95% : [1 920 090 ; 3 794 414]).

D'après les résultats de toutes ces analyses, nusinersen est toujours à la fois plus coûteux que la prise en charge courante, et apporte un gain de qualité de vie. Il est rappelé que dans le bras comparateur, aucun traitement étiologique n'est administré.

6.7.4 Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

Les résultats sont présentés de manière claire et adaptée.

Selon l'analyse de référence, le RDCR de nusinersen versus soins de support est égal à :

- 930 006€/année de vie gagnée sur un horizon temporel à 5 ans dans le traitement de la SMA de type I.
- 2 661 514€/QALY sur un horizon temporel à 60 ans dans le traitement de la SMA de type II.

► Prise en compte de l'incertitude et analyse de sensibilité

Les analyses de sensibilités paramétriques (déterministes et probabilistes) proposées par l'industriel montrent, au regard des diagrammes de tornado et des nuages de points, une incertitude qui semble modérée dans les deux modèles. Pour la SMA de type I, le diagramme de tornado montre peu de variations, mais le nuage de points est plus étalé. Inversement, dans la SMA de type II, le diagramme de tornado montre un impact important de l'utilité sur les résultats, mais le nuage de points est concentré.

Les hypothèses de modélisation et les choix faits par l'industriel génèrent une incertitude très importante qui n'est que partiellement prise en compte dans les analyses de sensibilité présentées. Cette incertitude est différente selon les deux modèles. En effet, compte tenu des données disponibles, les deux modèles ne posent pas les mêmes difficultés en termes d'interprétation et de transposabilité des résultats.

SMA de type I

Les résultats portant sur l'utilisation du nusinersen dans le traitement de la SMA de type I n'intègre que **le seul critère de durée de vie**. Ceci est une limite importante en termes d'interprétation des résultats. La SMA est attendue affecter considérablement la qualité de vie des patients. Selon les états de santé, il n'est pas évident qu'une augmentation de la durée de vie ne se fasse pas au détriment de la qualité de vie compte tenu des souffrances pouvant être endurées par les enfants. Les pratiques cliniques observées en France de ne pas recourir à la ventilation assistée sont décrites par l'industriel comme un élément ayant limité la participation des centres français aux essais cliniques et semblent aller dans le sens d'un détriment de la qualité de vie malgré les gains de survie.

Ainsi **la place différente de la ventilation assistée** dans l'essai clinique et les pratiques françaises est une limite importante à la transposabilité des résultats en vie réelle. Les résultats de l'essai clinique laissent supposer que le différentiel d'efficacité entre nusinersen et les soins de support pourrait être moindre sur le critère survie sans ventilation par rapport au critère de survie globale. Les résultats du modèle en prenant en compte ce critère (survie sans ventilation) n'ont pas été présentés (analyse demandée en échange technique non réalisée).

Enfin, pour pallier le manque de données disponibles, l'industriel propose **des hypothèses** sur la survie des patients sous nusinersen (ajustement de 0,5 sur la survie des patients reclassés en type II) et combine les résultats obtenus à partir de différentes échelles (HINE jusqu'à 12 mois environ puis CHOP-INTEND ensuite). Cet impact sur la survie à long terme n'étant à ce jour pas démontré, il doit être considéré comme une hypothèse favorable au produit évalué. Le recours à l'échelle CHOP-INTEND au-delà de 12 mois est attendu être en faveur du produit évalué par rapport à l'échelle HINE et la combinaison de différentes échelles est une source d'incertitude méthodologique.

Par ailleurs, les hypothèses de modélisation concernant les transitions possibles au-delà du suivi de l'essai ENDEAR semblent très favorables au produit au vue des résultats de long terme (épuiement de la cohorte attendu à 46 ans alors que la survie dans la pathologie est présentée comme inférieure à 2 ans en l'absence de traitement de fond). Sans éliminer les difficultés d'interprétation

des résultats, le choix de présenter les résultats à 5 ans permet de les limiter. Néanmoins, les résultats présentés sur un horizon temporel plus long sont considérés comme ininterprétables.

SMA de type II

Dans ce type de SMA, à l'inverse du type I, les résultats attendus de l'introduction de nusinersen portent uniquement sur l'amélioration attendue de la qualité de vie. Or, la mesure et la valorisation de la qualité de vie est complexe considérant le contexte de pathologie rare dans une population pédiatrique. Si cela est à mettre en regard avec les difficultés méthodologiques associées au contexte, l'estimation génère une incertitude, partiellement quantifiable.

Par ailleurs, en l'absence de données de long terme, l'industriel a fait un certain nombre de choix et d'hypothèses qui ont un impact sur les résultats. Certains de ces choix peuvent être considérés comme cohérents avec les données actuellement disponibles : aucune différence de survie pour les patients sous nusinersen ou un coût de suivi selon les états de santé identique quel que soit le traitement administré. D'autres choix semblent en revanche très optimistes eu égard aux données actuellement disponibles et ont un impact majeur sur le RDCR. En effet, l'introduction d'un plateau d'amélioration (ce qui n'est pas le cas en analyse de référence) chez une partie des patients se traduit par une augmentation de 60% du RDCR.

► **Conclusion**

Une première remarque d'ordre général est l'absence de données concernant l'histoire naturelle de la maladie en France. Cette difficulté, en lien avec le contexte de maladie rare, pose des problèmes de validation du modèle et d'interprétation des résultats.

Eu égard aux données disponibles, les évaluations économiques présentées pourraient, à tort, présenter les types I et II de SMA comme très différents. Il est important de rappeler que la principale différence porte sur l'âge du diagnostic et les capacités motrices pouvant être acquises. Il convient de noter que dans le contexte de maladie rare, le délai de diagnostic reste un critère de classification fragile du fait de l'errance diagnostique pouvant s'observer en pratique. Dans les deux types, il s'agit d'enfants en bas âge (avant 6 mois ou entre 6 et 18 mois) et des classifications dans des types intermédiaires illustrent la porosité et les limites de la classification.

Enfin, si les choix proposés par l'industriel pour extrapoler les données des essais dans les deux modèles ne posent pas les mêmes questions quant à l'interprétation des résultats et leur transposabilité en vie réelle, ils génèrent une très forte incertitude dans les deux modèles susceptible d'être à l'avantage du produit évalué.

7. Annexe 5 – Tableau de synthèse de l'analyse d'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Objectif		
L'objectif de l'analyse d'impact budgétaire est d'évaluer les conséquences budgétaires annuelles liées à l'introduction de nusinersen sur le marché français dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA).	Conforme	Pas de réserve
Perspective		
Assurance Maladie Obligatoire (AMO).	Conforme	Pas de réserve
Horizon temporel		
5 ans, soit la période 2017-2021. Analyse possibles à 3 et 4 ans.	Conforme	Pas de réserve
Population cible		
<p>La population concernée par l'analyse d'impact budgétaire correspond à la population pour laquelle l'industriel revendique un remboursement (SMA de type I, II et III).</p> <p>L'industriel estime que le traitement par nusinersen des patients atteints de SMA de type IV n'est pas attendu en pratique (diagnostic tardif, atteinte moins importante, mode d'administration contraignant et rapport bénéfice/risque non établi).</p> <p>Sources : données INSEE sur les naissances, extrapolation à l'échelle nationale d'une étude épidémiologique de la région Rhône Alpes et données de la littérature + données de survie (essai ENDEAR pour le type I, publication de Zerres et al. pour le type II, population générale pour le type III).</p> <p>SMA infantile (types I, II et III) :</p> <p><u>Prévalence</u> : 1,6/100 000 soit environ 1 640 patients en 2016, dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> 10,7% de type I (114 patients) 36,8% de type II (392 patients) 42,7% de type III (454 patients) 9,7% de type indéterminé (103 patients) <p><u>Incidence</u> : entre 1/10 000 et 1/6 000 naissances par an, soit entre 80 et 130 naissances en 2016, dont :</p> <ul style="list-style-type: none"> 57,5% pour le type I 29,2% pour le type II 13,2% pour le type III 	<p>La population cible est plus restreinte que celle de l'AMM (SMA 5q). Il est noté, qu'en l'état des données disponibles, elle ne peut pas être quantifiée de façon précise et représenterait 95% des types de SMA dont 5% des cas de type IV.</p> <p>La prise en compte du pourcentage d'arthrodèse dans le calcul de la population de type I génère de l'incertitude quant à l'estimation proposée :</p> <ul style="list-style-type: none"> les patients sont très jeunes, avec une espérance de vie généralement inférieure à 2 ans ; l'arthrodèse est présentée comme intervenant aux alentours de 12 ans ce pourcentage est calculé sur un faible nombre de patients (n=11). 	Pas de réserve

Contre-indication : patients arthrodésés (source : étude sur la région Rhône Alpes)

- 40% pour le type I
- 54% pour le type II
- 22% pour le type III

Population cible : Type I extrapolations à partir de la survie estimée selon les bras comparés : la survie est modifiée pour les patients traités par nusinersen ; pas de modification de la survie pour les autres types.

		2017	2018	2019	2020	2021
Type I	Sans nusinersen	■	■	■	■	■
	Avec nusinersen	■	■	■	■	■
Type II		394	410	426	441	456
Type III		456	464	472	480	488

Scénarios comparés

L'AIB compare deux scénarios : avec et sans l'introduction de nusinersen.

En l'absence de traitement disponible, tous les patients sont traités selon la prise en charge courante (neurologique, orthopédique, respiratoire, digestive, éducationnelle, psychologique et sociale).

Répartition des traitements :

Sources : hypothèses de l'industriel, données de survie.

Distribution

Scénario avec nusinersen		2017	2018	2019	2020	2021
Type I	Prévalence	■	■	■	■	■
	Incidence	■	■	■	■	■
Type II	Prévalence	■	■	■	■	■
	Incidence	■	■	■	■	■
Type III	Prévalence	■	■	■	■	■
	Incidence	■	■	■	■	■

Méthode estimation population rejointe

Sources pour les données efficacité : Type I : ENDEAR ; Type II : CHERISH ; Type III : Etude CS2 (I/IIa non comparative évaluant la tolérance et la sécurité d'emploi de nusinersen chez 34 enfants âgés de 2 à 15 ans atteints de SMA de types II ou III) et Etude CS12 (phase I non comparative évaluant la tolérance et la sécurité d'emploi de nusinersen chez les enfants ayant préalablement participé à l'étude CS2).

Pour déterminer la population rejointe dans le scénario avec nusinersen, trois paramètres ont été utilisés :

- le taux de survie (ajusté par le rapport de hasards (HR=0,37, essai ENDEAR), sur la base de la probabilité de transition estimée à partir de Zerres et al. pour le type II (mortalité à 3,5% par an), mortalité en population générale type III (0,03%);
- la part de marché de nusinersen (ou la proportion de patients prévalent à traiter tenant compte du nombre de patients arthrodésés),
- l'incidence.

L'industriel indique tenir compte du pourcentage de patients arthrodésés dans le calcul des parts de marché du nusinersen, la méthode retenue n'est pas clairement présentée.

L'introduction progressive des patients prévalents dans la population rejointe (SMA de type II et III) n'est pas explicitée.

De façon générale, le calcul de la population rejointe pour nusinersen n'est pas présenté et les chiffres de l'industriel n'ont pas pu être recalculés à partir des éléments présentés. Le manque de transparence et de reproductibilité de la méthode génère une incertitude non quantifiable.

En l'absence d'alternative curative, la taille de la population rejointe semble faible.

Réserve importante

Population rejointe (sans nusinersen)

	2017	2018	2019	2020	2021
Population traitée par nusinersen	0	0	0	0	0
Population non traitée	964	1 004	1 047	1 085	1 122
Population cible totale	964	1 004	1 047	1 085	1 122

Population rejointe (avec nusinersen)

	2017	2018	2019	2020	2021	T
Population non traitée par nusinersen						
Population traitée par nusinersen						
Population cible totale						

- Augmentation de la population totale liée à au gain de survie permis par nusinersen pour le type I.

Coûts pris en compte

Les postes de coûts (acquisition, administration, transport, consultations, soins auxiliaires, actes techniques, biologie, dispositifs médicaux, forfait respiratoires, hospitalisations et coûts de fin de vie) et la mesure des ressources consommées (avis d'experts) se fondent sur la méthode retenue dans l'analyse de l'efficience et n'est pas rappelée ici.

Seule la valorisation diffère en cohérence avec les méthodes recommandées dans chacune de ces analyses : perspective collective pour l'analyse de l'efficience (incluant les restes à charge) vs perspective AMO pour l'AIB (sans restes à charge).

Un algorithme de calcul du nombre de dose de nusinersen administrées a été introduit dans l'AIB. Le détail de ce calcul n'est pas présenté. Or il ne semble pas conforme avec la posologie et les coûts annuels présentés. Le nombre moyen de doses administrées par patient semble sous-estimé. L'impact de cette sous-estimation est évalué à ■ millions d'euros sur 5 ans pour les trois types de SMA évalués.

Réserve importante

Analyses de sensibilité

Les paramètres faisant l'objet d'une analyse de sensibilité déterministe univariée sont :

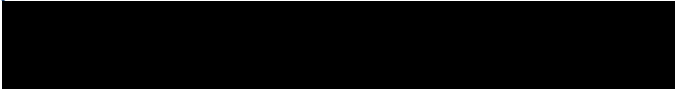
- La taille de la population cible :
 - prévalence et incidence estimée pour chacune des 3 indications +/- 20%
 - borne haute et basse de l'IC de l'incidence issue de la littérature
 - incidence +10% et +5% de la population rejointe par nusinersen
- Les parts de marché liés au traitement des patients incidents : +10%
- Le niveau de prix revendiqué pour nusinersen : -50%, -25%, +10% et +20%
- Coûts de suivi : +/-20%
- Le ratio de mise sous ventilation (type I) : intervalle de confiance de l'essai ENDEAR.
- Le ratio d'hospitalisation (type I) : intervalle de confiance de l'essai ENDEAR.
- La survie (type I) : intervalle de confiance de l'essai ENDEAR.

Les analyses sur les parts de marché sont très limitées :

- Seulement +10% pour la population incidente ;
- Aucune analyse sur la répartition des parts de marché de la population prévalente.
- Aucune analyse excluant l'arthrodèse comme contre-indication aux traitements

Cf. pop
rejointe

Compte tenu :

- du manque de transparence sur le calcul de la population rejointe ;
- 
- des analyses de sensibilité réalisées et des faibles variations testées.

La confiance qui peut être accordée aux résultats de cette AIB est limitée.

Résultats :

- Population totale : ■■■ patients ayant initié un traitement par nusinersen : 225 type I (42%), 244 type II (44%), 77 type III (14%)

	2017	2018	2019	2020	2021	Cumul
Sans nusinersen	15 381 109€	16 071 962€	16 811 301€	17 462 271€	18 084 103€	83 810 746€
Avec nusinersen	■■■ €	■■■ €	■■■ €	■■■ €	■■■ €	■■■ €
Impact budgétaire	■■■ €	■■■ €	■■■ €	■■■ €	■■■ €	■■■ €

- Croissance des dépenses : +■■■% sur 5ans.
- 99% de l'impact budgétaire est dû aux coûts d'acquisition.
- SMA type I : ■■■ de l'impact budgétaire total
- SMA type II : ■■■ de l'impact budgétaire total
- SMA type III : ■■■ de l'impact budgétaire total
- Potentiellement sous-estimé de ■■■M€ du fait d'un ajustement du nombre de doses administrées non présenté et non conforme à la posologie.
- La taille de la population rejointe est également potentiellement sous-estimée (parts de marché estimées faible au regard de l'absence d'alternatives de prise en charge).
- Le prix est la variable testée qui à l'impact le plus important sur les résultats. L'impact du prix sur l'impact budgétaire est strictement proportionnel : une variation de -50% du prix diminue l'impact budgétaire de 50%.

8. Annexe 6 – Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire

Si l'analyse d'impact budgétaire diffère d'une analyse coût-efficacité dans ses objectifs, de nombreux éléments sont communs aux deux analyses. Dans le cas présent, les stratégies comparées, les données sources d'efficacité, l'estimation des coûts par patient et la plupart des paramètres modélisés sont identiques. Ces éléments ont été discutés dans le cadre de l'analyse critique de l'analyse coût-efficacité ; les critiques formulées et leur impact potentiel sur les conclusions restent valables dans le cadre de l'analyse d'impact budgétaire. Seuls les éléments propres à l'analyse d'impact budgétaire sont présentés et discutés dans cette section.

8.1 Objectif de l'analyse proposée

L'objectif de l'étude présentée par l'industriel est d'évaluer les conséquences budgétaires annuelles liées à l'introduction du nusinersen sur le marché français dans le traitement des patients atteints d'amyotrophie spinale (SMA).

Analyse HAS

L'objectif est conforme avec la conduite d'une analyse d'impact budgétaire.

8.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

► Perspective et horizon temporel

La perspective adoptée est celle de l'Assurance Maladie Obligatoire (AMO). Les coûts directs médicaux et non médicaux (prise en charge de la maladie, traitements, suivi, prise en charge des EI, transport...) ont été inclus dans l'analyse.

L'horizon temporel retenu est de 5 ans dans l'analyse de référence et les simulations réalisées portent sur la période 2017-2021.

Analyse HAS

La perspective retenue est conforme.

L'horizon temporel est conforme et correspond à la période prévisionnelle de l'introduction du nusinersen dans le panier de soins remboursable par l'AMO.

► Population d'analyse et population cible

Population d'analyse

La population concernée par l'AIB correspond à celle relevant du traitement de la SMA pour laquelle Biogen France SAS revendique un remboursement (SMA de type I, II et III).

Population cible

La taille de la population française a été estimée sur l'horizon temporel de l'étude en prenant en considération les projections officielles de l'INSEE.

Population prévalente

En l'absence de données épidémiologiques françaises disponibles, la population cible du nusinersen a été estimée à partir d'une étude épidémiologique réalisée dans la région Rhône-Alpes (INSEE 2013) ensuite extrapolée à l'échelle nationale (la prévalence estimée dans l'étude a été appliquée aux données INSEE). Ainsi, la prévalence de la SMA infantile dans la population totale française serait de 1,6/100 000 habitants soit environ 1 064 patients en 2017. Cette population se répartirait de la façon suivante : 10,7% (114 patients) des patients de Type I, 36,8% (392 patients) de Type II, 42,7% (454 patients) de Type III et le reste de type indéterminé (10 patients).

La population prévalente ainsi calculée est utilisée pour déterminer la population cible du nusinersen l'année 2017.

Population incidente

L'incidence de la SMA est estimée entre 1/10 000 et 1/6 000 naissances (D'amico 2011). Appliquée aux projections de l'INSEE des naissances vivantes en France (INSEE 2016) sur l'horizon temporel (2018-2021), le nombre de nouveaux cas de SMA par an est estimé entre 80 et 130. Le Type I représenterait 57,5% (60 patients) tandis que les Types II et III correspondent respectivement à 29,2% (30 patients) et 13,2% (8 patients) (Ogino 2004).

Contre-indication au nusinersen : arthrodèse

La proportion de patients arthrodésés a été estimée sur la région Rhône-Alpes à : 40% des patients vivants atteints de SMA Type I, 54% de ceux de Type II et 22% de ceux de Type III.

Tableau 61 : Données ayant servies à calculer la population cible du nusinersen – source : à partir du rapport technique de l'industriel.

	2017	2018	2019	2020	2021	Type I	Type II	Type III
Prévalence	66 991 000					0.0002%	0.000588%	0.000681%
Incidence		789 692	787 240	784 790	782 466	0.0076%	0.0038%	0.0010%
Source	Projections de l'INSEE sur la population générale française					Données épidémiologiques sur la SMA issues de l'étude menée dans la région Rhône-Alpes		

Tableau 62 : Population cible du nusinersen, susceptible d'initier un traitement – source : à partir du rapport technique de l'industriel.

	2017	2018	2019	2020	2021
Type I	114	60	60	60	60
Type II	394	30	30	30	30
Type III	456	8	8	8	8

La population cible cumulée par année n'est pas présentée ici car l'intervention évaluée impacte la mortalité (en particulier pour la SMA de type I). Le nombre de patients traités les années suivant l'initiation d'un traitement dépend donc de la prise en charge reçue et de la survie qui y est associée. Le nombre de patients effectivement traités cumulé par année est présenté dans le paragraphe « parts de marché et population rejointe ».

Analyse HAS

La population d'analyse de l'AIB correspond à l'intégralité des indications faisant l'objet d'une revendication de l'industriel au remboursement, soit les SMA de type I, II et III. Elle est donc plus large que la population concernée par l'analyse de l'efficacité (SMA de type I et II uniquement).

Les patients atteints de SMA de type IV sont éligibles à l'indication de l'AMM mais sont exclus de la revendication au remboursement et de l'AIB telles que présentées par l'industriel. Ce dernier précise que le rapport bénéfice/risque de nusinersen n'a pas été établi dans cette population. Il considère qu'au regard i) de la sévérité moindre de cette forme de la maladie, survenant à l'âge adulte, ii) du mode d'administration du nusinersen et iii) de la capacité d'accueil de centres hospitaliers, il n'est pas attendu que le nusinersen soit administré aux patients atteints de SMA de type IV. L'industriel évalue cette population à environ 5% des cas de SMA.

La méthode de prise en compte du pourcentage d'arthrodèse dans le calcul de la population cible n'est pas claire. Il semblerait que le pourcentage de patients arthrodésés ait directement été inclus dans le calcul des parts de marché et donc directement dans la population rejointe. Ces patients devraient être uniquement exclus de la population cible afin de conserver uniquement les patients éligibles au nusinersen. Ce point n'est pas suffisamment détaillé dans les informations transmises par l'industriel.

Par ailleurs, le rationnel de la prise en compte du pourcentage d'arthrodèse dans le calcul de la population cible du type I pose question : les patients sont très jeunes (survenue de la SMA avant l'âge de 6 mois), avec une espérance de vie inférieure à 2 ans, or l'arthrodèse est présentée comme intervenant aux alentours de 12 ans. Même en considérant l'impact du nusinersen sur la prolongation de la survie dans le type I jusqu'à 5 ans (horizon temporel de l'AIB), compte tenu de l'âge des patients atteints de SMA de type I, il n'est pas attendu qu'ils subissent une arthrodèse. Par ailleurs, ce pourcentage est calculé sur un faible nombre de patients (n=11) et son extrapolation à l'ensemble des patients en pratique courante demeure incertaine. L'ensemble de ces éléments conduit à une potentielle sous-estimation de la population cible du nusinersen dans la SMA de type I.

► Scénarios comparés

Le nusinersen est à ce jour le premier traitement étiologique indiqué dans le traitement de la SMA, il est comparé uniquement à la seule prise en charge courante des patients atteints de SMA.

Ainsi dans cette AIB deux scénarios sont comparés : l'un reposant sur la prise en charge courante seule (extrapolation de la situation actuelle) et l'autre où le nusinersen est disponible en plus de la prise en charge courante (modélisation de l'introduction du nusinersen).

La prise en charge courante d'un patient atteint de SMA est d'ordre symptomatique et nécessite une approche pluridisciplinaire aux niveaux neurologique, orthopédique, respiratoire, digestif, éducatif, psychologique et social.

Analyse HAS

Les scénarios sont clairement définis et le choix de la situation de référence est adapté.

8.3 Méthode et hypothèses**► Description générale**

La méthode de l'AIB consiste à appliquer aux deux cohortes incidentes, relatives aux scénarios comparés, chaque année entre 2017 et 2021, un coût moyen par patient selon le traitement reçu (en fonction des parts de marché des différentes options thérapeutiques considérées).

L'AIB proposée est fondée sur l'estimation des coûts du modèle médico-économique (pour lequel la perspective a été ajustée conformément à celle retenue dans l'AIB) et repose sur les hypothèses et les données d'entrée du modèle.

Analyse HAS

La modélisation des coûts de prise en charge repose sur les mêmes sources de données et les mêmes méthodes que celles utilisées dans l'analyse de l'efficacité présentée précédemment. Les réserves énoncées dans le cadre de l'analyse de l'efficacité, s'appliquent donc à l'analyse d'impact budgétaire et ne sont pas rappelées.

► Parts de marché et population rejointe**Scénario sans nusinersen disponible**

En l'absence de traitement étiologique disponible, tous les patients sont pris en charge en fonction des complications propres à chacun des types de SMA via la prise en charge courante.

Tableau 63 : parts de marché dans le scénario sans nusinersen disponible (quel que soit le type de SMA) – source : rapport technique de l'industriel.

Scénario SANS nusinersen	2017	2018	2019	2020	2021
Part de marché de nusinersen	0%	0%	0%	0%	0%
Prise en charge classique	100%	100%	100%	100%	100%
Total	100%	100%	100%	100%	100%

Appliquées à la population cible (Tableau 62), les parts de marché ainsi estimées, associées aux données de survie disponibles pour la prise en charge courante (Type I : bras prise en charge courante de l'essai ENDEAR, Type II : Zerres et al. 1997, Type III : mortalité de la population générale - INSEE), permettent d'estimer la population rejointe telle que présentée ci-dessous.

Tableau 64 : population rejointe dans le scénario sans nusinersen disponible – source : rapport technique de l'industriel.

	2017	2018	2019	2020	2021	Cumul à 5 ans
Type I	■	■	■	■	■	■
Type II	■	■	■	■	■	■
Type III	■	■	■	■	■	■
Total	■	■	■	■	■	■

Scénario avec nusinersen disponible

- Parts de marché :

SMA de type I

Au regard des résultats des essais ENDEAR et CHERISH, et face à l'absence de traitement étiologique comparateur, le laboratoire Biogen France SAS a estimé que, sur l'horizon temporel de 5 ans, ■ % des patients prévalents atteints de SMA de type I seraient traités par nusinersen dont ■ % dès la première année.

SMA de type II et III

Biogen France SAS a estimé que les parts de marché du nusinersen chez les patients de types II et III (patients prévalents) seraient de respectivement ■ % et ■ % la première année. Les années suivantes, le laboratoire a estimé que respectivement ■ % et ■ % des nouveaux patients (incidents) atteints de SMA de types II et III seront traités par nusinersen. Ainsi à 5 ans, les parts de marché des patients atteints de SMA Types II et III seraient respectivement de ■ % et ■ %.

- Survie :

SMA de type I

Dans la SMA de type I, nusinersen ayant un impact sur l'espérance de vie des patients, les données de survie issues de l'essai ENDEAR ont permis d'estimer la taille de la population traitée pour les années suivant l'initiation du traitement : le taux de survie a été ajusté par le rapport de hasards (HR=0,37) comparativement à la survie observée sous prise en charge courante.

SMA de type II et III

Dans la SMA de type II et III, en l'absence d'amélioration de la survie démontrée dans les essais CHERISH et CS2/CS12, la mortalité des patients ayant initiés un traitement est issue des données publiées. Elle est de 35 pour 1 000 (3,5%) dans le type II (Zerres et al. 1997, distinction de la mortalité par bras de traitement) et de 0,3 pour 1 000 (0,03%) dans le type III (population générale – INSEE, pas de distinction par bras de traitement).

- Calcul :

Les parts de marché s'appliquent à la population cible susceptible d'initier un traitement par nusinersen (Tableau 62) soit la population prévalente en 2017 et à la population incidente les années suivantes (Tableau 65 – cases oranges).

La survie considérée pour chaque type de SMA s'applique aux patients initiant un traitement et suivis les années ultérieures. Cela permet de calculer la proportion de patients traitée par nusinersen chaque année (Tableau 65, parts de marché des patients prévalents les années 2018 à 2021 – cases blanches).

Pour les patients atteints d'une SMA de type II et III, l'industriel indique qu'une partie des patients prévalents non traités par nusinersen l'année précédente a la possibilité de recevoir le traitement les années ultérieures :

- SMA de type II : ■

- SMA de type III : ■

Ceci explique ■ des patients prévalents observée dans le type II à partir de 2020.

Tableau 65 : parts de marché dans le scénario avec nusinersen disponible – source : à partir du rapport technique de l'industriel.

Scénario avec nusinersen		2017	2018	2019	2020	2021
Type I	Prévalence					
	Incidence					
Type II	Prévalence					
	Incidence					
Type III	Prévalence					
	Incidence					

Les patients non traités par nusinersen sont considérés comme recevant la prise en charge courante seule.

Tableau 66 : population rejointe dans le scénario avec nusinersen disponible – source : à partir du rapport technique de l'industriel.

	2017	2018	2019	2020	2021	Total à 5 ans
Population non traitée par nusinersen						
Population traitée par nusinersen						
Total						

Les tableaux ci-dessous détaillent la population rejointe selon le scénario considéré.

Tableau 67 : Population rejointe – SMA type I disponible – source : à partir du rapport technique de l'industriel.

	Scénario sans nusinersen disponible					Scénario avec nusinersen disponible				
	Patients traités par la prise en charge courante					Patients traités par la prise en charge courante				
	2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021
SMA Type I										
Total - scénario sans nusinersen disponible					Total - scénario avec nusinersen disponible					
2017	2018	2019	2020	2021	2017	2018	2019	2020	2021	

Analyse HAS

► De façon générale, la méthode de calcul de la population rejointe pour nusinersen n'est pas détaillée et les estimations de l'industriel n'ont pas pu être recalculées à partir des éléments présentés. Le manque de transparence et de reproductibilité de la méthode génère une incertitude non quantifiable.

Plus particulièrement, les hypothèses de possibilité de traitements ultérieur par nusinersen des patients prévalents précédemment non traités (SMA de type II et III) ne sont pas explicitées par l'industriel.

Comme précédemment évoqué dans le calcul de la population cible, la prise en compte du pourcentage de patients arthrodésés n'est pas claire. Cette inéligibilité au traitement par nusinersen semble avoir été prise en compte dans le calcul des parts de marché (qui n'est pas détaillé) plutôt que dans la définition de la taille de la population cible comme cela était attendu.

► En plus du manque de clarté sur la méthode de calcul des parts de marché et de la population rejointe, les chiffres présentés et résultant de ces calculs interrogent :

1. [REDACTED] traités par nusinersen n'est pas discutée.
2. [REDACTED] traités par nusinersen [REDACTED] contraste avec la part de patients incidents traités ([REDACTED] %, soit la plus forte part de marché considérée parmi les trois types de SMA alors qu'il s'agit des cas les moins sévères).

En l'absence d'alternative au nusinersen, la taille des populations rejointes [REDACTED], ce qui pourrait laisser présager une sous-estimation de l'impact budgétaire.

8.4 Mesure et valorisation des coûts

Méthode

Les ressources consommées et les coûts unitaires permettant de les valoriser correspondent à ceux estimés dans le cadre de l'analyse d'efficience.

Pour rappel, les coûts intégrés dans l'AIB correspondent :

- Aux coûts d'acquisition du nusinersen, à son coût d'administration et des transports associés. Ces coûts s'appliquent uniquement aux patients recevant du nusinersen.
- Aux coûts de suivi, ambulatoires et hospitaliers, constituant la prise en charge courante et comprenant : les coûts de consultations, des soins auxiliaires, des actes, de la biologie, des dispositifs médicaux, des forfaits respiratoires et de fin de vie (uniquement pour le type I). Ces coûts s'appliquent à tous les patients, qu'ils reçoivent du nusinersen ou non.

En l'absence de données spécifiques aux patients atteints de SMA de type III, les coûts par patient utilisés ont été considérés comme équivalents à ceux des patients atteints de SMA de type II.

Coûts

Tableau 70 : Coût annuel par patient de la prise en charge courante de la maladie – source : rapport technique de l'industriel.

	Type I	Type II et III
Prise en charge courante		
Consultations	252,10 €	44,12 €
Hospitalisations	13 612,77 €	8 686,75 €
Actes NABM	1,34 €	5,02 €
Actes CCAM	229,67 €	192,56 €
Dispositifs médicaux	203,51 €	2 373,28 €
Forfaits	460,90 €	355,68 €
Soins auxiliaires	4 080,92 €	3 808,99 €
Soins de fin de vie	761,15 €	- €
Total prise en charge courante	19 602,37 €	15 466,40 €

Tableau 71 : Coût annuel par patient du traitement par nusinersen (quel que soit le type de SMA) – source : rapport technique de l'industriel.

	Année 1	Année 2 à 5
Nombre de doses par année	6	3
Coûts d'acquisition du traitement par année	■	■
Coûts d'administration par année	2 180 €	1 090 €
Coûts transport	167 €	83 €
Coût par patient par année	■	■

Analyse HAS

La méthode de calcul du nombre de doses de nusinersen consommées n'est pas présentée. Or le nombre de doses de nusinersen par patient introduit dans l'AIB ne semble pas correspondre à la posologie du produit (cf

Tableau 72 ci-dessous). La forte différence observée pour l'année 2017 pourrait s'expliquer par la prise en compte des doses administrées en ATU mais l'industriel ne présente pas ces éléments ni le calcul effectué.

En appliquant la posologie (4 doses de charges à l'initiation du traitement sont nécessaires (à j0, j14, j28 et j63 suivi d'1 dose d'entretien tous les 4 mois soit 6 doses en année 1 et 3 les suivantes) et en supposant que tous les patients initient leur traitement au 1^{er} janvier, l'estimation montre un delta de coût d'acquisition, d'administration et de transports liés au nusinersen qui serait **supérieur de [REDACTED] €** (tous types de SMA confondus) aux chiffres présentés par l'industriel (soit un montant total des coûts liés au nusinersen de [REDACTED] milliards d'euros¹ vs [REDACTED] milliards d'euros estimés par l'industriel).

¹ Ces coûts sont calculés à partir du nombre de patients estimés être traités annuellement par nusinersen (population rejointe - Tableau 67 ; Tableau 68 ; Tableau 69) et le coût annuel par patient du traitement par nusinersen, tel qu'estimé par l'industriel, sans introduction de l'algorithme de calcul du nombre de dose (Tableau 71).

Tableau 72 : Estimations du nombre de doses de nusinersen administrée – source : à partir du rapport technique et du modèle d'impact budgétaire de l'industriel.

		2017	2018	2019	2020	2021	Total
Type I	Nombre de patients supposés traités par nusinersen	■	■	■	■	■	■
	<i>Nombre de dose moyen par patient</i>	■	■	■	■	■	■
	Nombre de doses (industriel)	■	■	■	■	■	■
	Nombre de dose (posologie)	■	■	■	■	■	■
Type II	Nombre de patients supposés traités par nusinersen	■	■	■	■	■	■
	<i>Nombre de dose moyen par patient</i>	■	■	■	■	■	■
	Nombre de doses (industriel)	■	■	■	■	■	■
	Nombre de dose (posologie)	■	■	■	■	■	■
Type III	Nombre de patients supposés traités par nusinersen	■	■	■	■	■	■
	<i>Nombre de dose moyen par patient</i>	■	■	■	■	■	■
	Nombre de doses (industriel)	■	■	■	■	■	■
	Nombre de dose (posologie)	■	■	■	■	■	■
Total	Nombre de patients supposés traités par nusinersen	■	■	■	■	■	■
	Nombre de doses (industriel)	■	■	■	■	■	■
	Nombre de dose (posologie)	■	■	■	■	■	■

8.5 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

- Résultats tous types de SMA confondus (I, II et III)

Tableau 73 : Coûts du scénario sans nusinersen disponible – SMA type I, II et III – source : rapport technique de l'industriel.

	2017	2018	2019	2020	2021
Scénario SANS nusinersen					
Coût d'acquisition du traitement	- €	- €	- €	- €	- €
Coût d'administration du traitement	- €	- €	- €	- €	- €
Coûts respiratoire	2 607 026	2 744 831	2 895 880	3 025 584	3 148 857
Coûts gastro intestinal et nutritionnel	947 232	988 994	1 033 551	1 072 907	1 110 525
Coûts neurologique et autres coûts	4 796 963	5 015 210	5 249 255	5 454 884	5 651 224
Coûts orthopédique	6 943 117	7 223 978	7 519 203	7 784 067	8 038 012
Coûts de soins de fin de vie	86 771	98 950	113 411	124 829	135 485
Coûts de transport	- €	- €	- €	- €	- €
Coût total de la prise en charge de la maladie	15 381 109	16 071 962	16 811 301	17 462 271	18 084 103
Coût total	15 381 109	16 071 962	16 811 301	17 462 271	18 084 103

Tableau 74 : Coûts du scénario sans nusinersen disponible – SMA type I, II et III – source : rapport technique de l'industriel.

	2017	2018	2019	2020	2021
Scénario AVEC nusinersen					
Coût d'acquisition du traitement					
Coût d'administration du traitement					
Coûts respiratoire					
Coûts gastro intestinal et nutritionnel					
Coûts neurologique et autres coûts					
Coûts orthopédique					
Coûts de soins de fin de vie					
Coûts de transport					
Coût total de la prise en charge de la maladie					
Coût total					

Figure 10 : répartition des coûts avec nusinersen disponible – SMA type I, II et III– source : rapport technique de l'industriel.

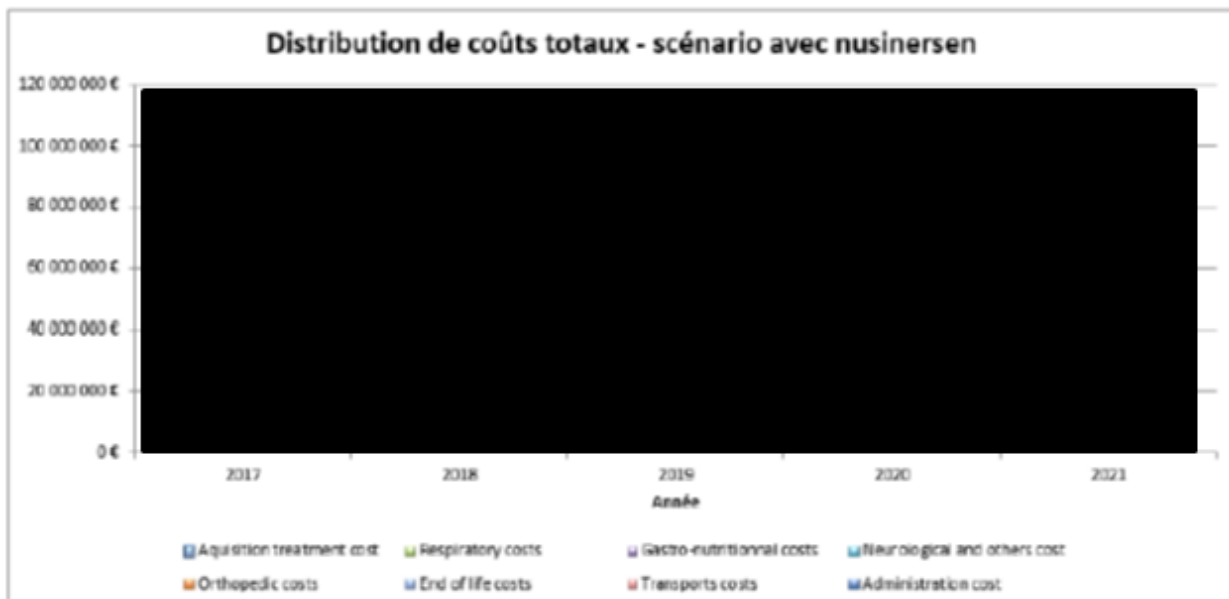


Tableau 75 : Impact budgétaire du nusinersen – SMA type I, II et III – source : rapport technique de l'industriel.

Impact budgétaire de nusinersen (€)	2017	2018	2019	2020	2021	Total sur 5 ans
Delta de coût d'acquisition du traitement						
Delta de coût d'administration du traitement	216 438 €	397 980 €	474 959 €	478 866 €	481 394 €	2 049 637 €
Delta de coûts respiratoires	- €	75 483 €	109 480 €	108 831 €	98 317 €	392 111 €
Delta de coûts gastro intestinal et nutritionnel	- €	17 472 €	25 341 €	25 190 €	22 757 €	90 759 €
Delta de coûts neurologique et autres coûts	- €	96 578 €	140 075 €	139 245 €	125 795 €	501 691 €
Delta de coûts orthopédique	- €	97 816 €	141 870 €	141 029 €	127 404 €	508 120 €
Delta de coûts de soins de fin de vie	- €	11 608 €	16 837 €	16 737 €	15 120 €	60 301 €
Delta de coûts de transport	16 559 €	30 449 €	36 338 €	36 637 €	36 831 €	156 814 €
Impact budgétaire total de l'introduction de nusinersen						

Selon les estimations de parts de marché de l'industriel, pour ■■■ patients atteints de SMA de type I, II ou III initiant un traitement par nusinersen sur 5 ans, au prix revendiqué, l'impact budgétaire par rapport à la prise en charge courante serait de ■■■■ €, dont 99 % de coûts du nusinersen. Cela représenterait une augmentation des dépenses allouées à la pathologie (SMA de type I, II et III) par un facteur ■ en 2021 par rapport à la prise en charge courante. Le surcout moyen par patient est estimé à environ ■■■■ €.

- **SMA de type I**

Tableau 76 : Coûts du scénario sans nusinersen disponible – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.

	2017	2018	2019	2020	2021
Scénario SANS nusinersen					
Coût d'acquisition du traitement	- €	- €	- €	- €	- €
Coût d'administration du traitement	- €	- €	- €	- €	- €
Coûts respiratoire	564 231 €	643 421 €	737 459 €	811 700 €	880 991 €
Coûts gastro intestinal et nutritionnel	130 599 €	148 928 €	170 695 €	187 879 €	203 917 €
Coûts neurologique et autres coûts	721 908 €	823 228 €	943 546 €	1 038 534 €	1 127 189 €
Coûts orthopédique	731 162 €	833 781 €	955 641 €	1 051 847 €	1 141 639 €
Coûts de soins de fin de vie	86 771 €	98 950 €	113 411 €	124 829 €	135 485 €
Coûts de transport	- €	- €	- €	- €	- €
Coût total de la prise en charge de la maladie	2 234 670 €	2 548 308 €	2 920 753 €	3 214 789 €	3 489 222 €
Coût total	2 234 670 €	2 548 308 €	2 920 753 €	3 214 789 €	3 489 222 €

Tableau 77 : Coûts du scénario avec nusinersen disponible – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.

	2017	2018	2019	2020	2021
Scénario AVEC nusinersen					
Coût d'acquisition du traitement	[REDACTED]				
Coût d'administration du traitement	97 595 €	131 173 €	158 796 €	168 199 €	179 765 €
Coûts respiratoire	564 231 €	718 904 €	846 939 €	920 531 €	979 308 €
Coûts gastro intestinal et nutritionnel	130 599 €	166 400 €	196 035 €	213 069 €	226 674 €
Coûts neurologique et autres coûts	721 908 €	919 806 €	1 083 621 €	1 177 779 €	1 252 981 €
Coûts orthopédique	731 162 €	931 597 €	1 097 512 €	1 192 876 €	1 269 043 €
Coûts de soins de fin de vie	86 771 €	110 558 €	130 248 €	141 565 €	150 604 €
Coûts de transport	7 467 €	10 036 €	12 149 €	12 869 €	13 753 €
Coût total de la prise en charge de la maladie	2 339 732 €	2 988 473 €	3 525 300 €	3 826 888 €	4 072 129 €
Coût total	[REDACTED]				

Figure 11 : répartition des coûts avec nusinersen disponible – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.

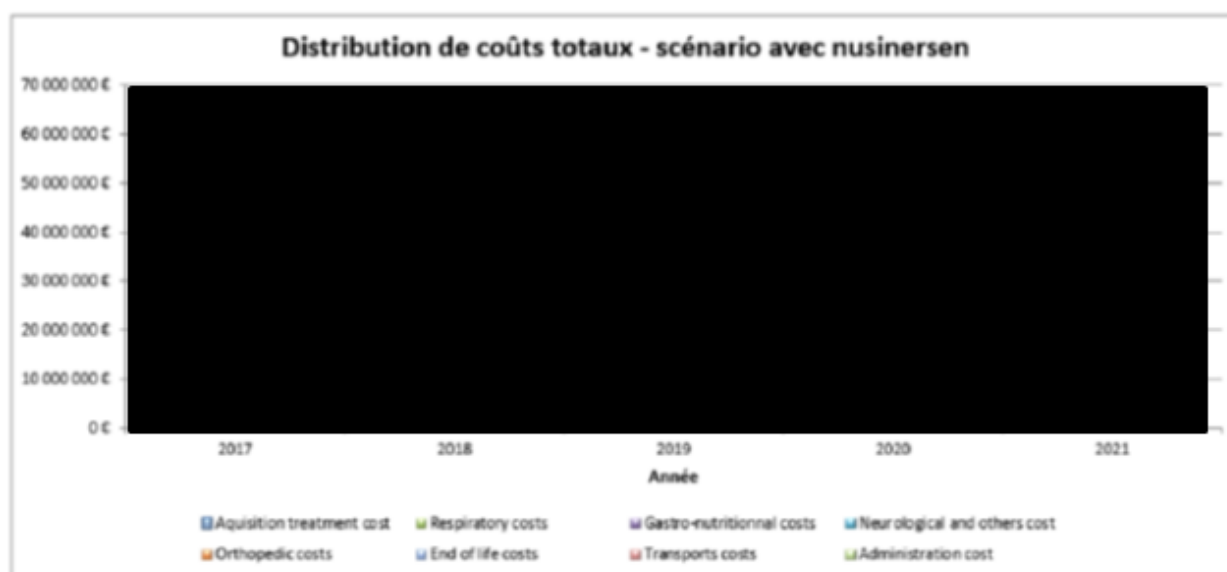


Tableau 78 : Impact budgétaire du nusinersen – SMA de type I – source : rapport technique de l'industriel.

Impact budgétaire de nusinersen (€)	2017	2018	2019	2020	2021	Total 5 ans
Delta de coût d'acquisition du traitement						
Delta de coût d'administration du traitement	97 595 €	131 173 €	158 796 €	168 199 €	179 765 €	735 528 €
Delta de coûts respiratoire	- €	75 483 €	109 480 €	108 831 €	98 317 €	392 111 €
Delta de coûts gastro intestinal et nutritionnel	- €	17 472 €	25 341 €	25 190 €	22 757 €	90 759 €
Delta de coûts neurologique et autres coûts	- €	96 578 €	140 075 €	139 245 €	125 792 €	501 688 €
Delta de coûts orthopédique	- €	97 816 €	141 870 €	141 029 €	127 404 €	508 120 €
Delta de coûts de soins de fin de vie	- €	11 608 €	16 837 €	16 737 €	15 120 €	60 301 €
Delta de coûts de transport	7 467 €	10 036 €	12 149 €	12 869 €	13 753 €	56 274 €
Impact budgétaire total de l'introduction de nusinersen						

Selon les estimations de parts de marché de l'industriel, pour [] patients atteints de SMA de type I initiant un traitement par nusinersen sur 5 ans, au prix revendiqué, l'impact budgétaire par rapport à la prise en charge courante serait de [] €, dont [] % de coûts du nusinersen. Cela représenterait une augmentation des dépenses allouées à la pathologie (SMA de type I) par un facteur [] en 2021 par rapport à la prise en charge courante. Le surcout moyen par patient est estimé à environ [] €.

- **SMA de type II**

Tableau 79 : Coûts du scénario sans nusinersen disponible – SMA type II– source : rapport technique de l'industriel.

	2017	2018	2019	2020	2021
Scénario SANS nusinersen					
Coût d'acquisition du traitement	- €	- €	- €	- €	- €
Coût d'administration du traitement	- €	- €	- €	- €	- €
Coûts respiratoire	946 896 €	986 284 €	1 024 068 €	1 060 305 €	1 095 061 €
Coûts gastro intestinal et nutritionnel	378 534 €	394 280 €	409 384 €	423 871 €	437 764 €
Coûts neurologique et autres coûts	1 888 908 €	1 967 481 €	2 042 855 €	2 115 142 €	2 184 474 €
Coûts orthopédique	2 879 424 €	2 999 200 €	3 114 099 €	3 224 293 €	3 329 980 €
Coûts de transport	- €	- €	- €	- €	- €
Coût total de la prise en charge de la maladie	6 093 761 €	6 347 245 €	6 590 407 €	6 823 611 €	7 047 279 €
Coût total	6 093 761 €	6 347 245 €	6 590 407 €	6 823 611 €	7 047 279 €

Tableau 80 : Coûts du scénario avec nusinersen disponible – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.

	2017	2018	2019	2020	2021
Scénario AVEC nusinersen					
Coût d'acquisition du traitement					
Coût d'administration du traitement	113 082 €	232 158 €	249 856 €	225 965 €	226 443 €
Coûts respiratoire	946 896 €	986 284 €	1 024 068 €	1 060 305 €	1 095 061 €
Coûts gastro intestinal et nutritionnel	378 534 €	394 280 €	409 384 €	423 871 €	437 764 €
Coûts neurologique et autres coûts	1 888 908 €	1 967 481 €	2 042 855 €	2 115 142 €	2 184 474 €
Coûts orthopédique	2 879 424 €	2 999 200 €	3 114 099 €	3 224 293 €	3 329 980 €
Coûts de transport	8 652 €	17 762 €	19 116 €	17 288 €	17 325 €
Coût total de la prise en charge de la maladie	6 215 494 €	6 597 165 €	6 859 379 €	7 066 865 €	7 291 047 €
Coût total					

Figure 12 : répartition des coûts avec nusinersen disponible – SMA type II– source : rapport technique de l'industriel.

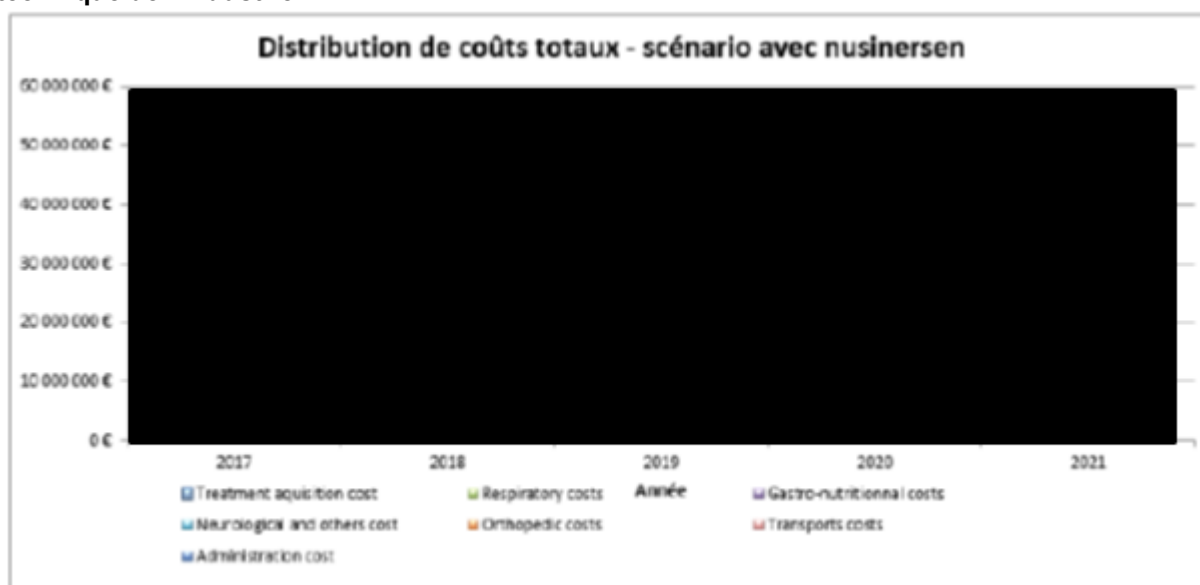


Tableau 81 : Impact budgétaire du nusinersen – SMA de type II– source : rapport technique de l'industriel.

Impact budgétaire de nusinersen (€)	2017	2018	2019	2020	2021	Total 5 ans
Delta de coût d'acquisition du traitement						
Delta de coût d'administration du traitement	113 082 €	232 158 €	249 856 €	225 965 €	226 443 €	1 047 504 €
Delta de coûts respiratoire	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Delta de coûts gastro intestinal et nutritionnel	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Delta de coûts neurologique et autres coûts	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Delta de coûts orthopédique	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Delta de coûts de transport	8 652 €	17 762 €	19 116 €	17 288 €	17 325 €	80 143 €
Impact budgétaire total de l'introduction de nusinersen						

Selon les estimations de parts de marché de l'industriel, pour [REDACTED] patients atteints de SMA de type I initiant un traitement par nusinersen sur 5 ans, au prix revendu, l'impact budgétaire par rapport à la prise en charge courante serait de [REDACTED] €, dont [REDACTED] % de coûts du nusinersen. Cela représenterait une augmentation des dépenses allouées à la pathologie (SMA de type II) par un facteur [REDACTED] en 2021 par rapport à la prise en charge courante. Le surcoût moyen par patient est estimé à environ [REDACTED] €.

- SMA de type III

Tableau 82 : Coûts du scénario sans nusinersen disponible – SMA type III– source : rapport technique de l'industriel.

	2017	2018	2019	2020	2021
Scénario SANS nusinersen					
Coût d'acquisition du traitement	- €	- €	- €	- €	- €
Coût d'administration du traitement	- €	- €	- €	- €	- €
Coûts respiratoire	1 095 900 €	1 115 126 €	1 134 352 €	1 153 579 €	1 172 805 €
Coûts gastro intestinal et nutritionnel	438 100 €	445 786 €	453 472 €	461 158 €	468 844 €
Coûts neurologique et autres coûts	2 186 147 €	2 224 501 €	2 262 854 €	2 301 208 €	2 339 561 €
Coûts orthopédique	3 332 531 €	3 390 997 €	3 449 462 €	3 507 928 €	3 566 393 €
Coûts de transport	- €	- €	- €	- €	- €
Coût total de la prise en charge de la maladie	7 052 678 €	7 176 409 €	7 300 140 €	7 423 872 €	7 547 603 €
Coût total	7 052 678 €	7 176 409 €	7 300 140 €	7 423 872 €	7 547 603 €

Tableau 83 : Coûts du scénario avec nusinersen disponible – SMA type III – source : rapport technique de l'industriel.

	2017	2018	2019	2020	2021
Scénario AVEC nusinersen					
Coût d'acquisition du traitement	[REDACTED]				
Coût d'administration du traitement	5 761 €	34 648 €	66 307 €	84 702 €	75 186 €
Coûts respiratoire	1 095 900 €	1 115 126 €	1 134 352 €	1 153 579 €	1 172 805 €
Coûts gastro intestinal et nutritionnel	438 100 €	445 786 €	453 472 €	461 158 €	468 844 €
Coûts neurologique et autres coûts	2 186 147 €	2 224 501 €	2 262 854 €	2 301 208 €	2 339 564 €
Coûts orthopédique	3 332 531 €	3 390 997 €	3 449 462 €	3 507 928 €	3 566 393 €
Coûts de transport	441 €	2 651 €	5 073 €	6 480 €	5 752 €
Coût total de la prise en charge de la maladie	7 058 880 €	7 213 708 €	7 371 520 €	7 515 054 €	7 628 544 €
Coût total	[REDACTED]				

Figure 13 : répartition des coûts avec nusinersen disponible – SMA type III – source : rapport technique de l'industriel.



Tableau 84 : Impact budgétaire du nusinersen – SMA de type III – source : rapport technique de l'industriel.

Impact budgétaire de nusinersen (€)	2017	2018	2019	2020	2021	Total 5 ans
Delta de coût d'acquisition du traitement	[REDACTED]					
Delta de coût d'administration du traitement	5 761 €	34 648 €	66 307 €	84 702 €	75 186 €	266 604 €
Delta de coûts respiratoire	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Delta de coûts gastro intestinal et nutritionnel	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Delta de coûts neurologique et autres coûts	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Delta de coûts orthopédique	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Delta de coûts de transport	441 €	2 651 €	5 073 €	6 480 €	5 752 €	20 397 €
Impact budgétaire total de l'introduction de nusinersen	[REDACTED]					

Selon les estimations de parts de marché de l'industriel, pour [REDACTED] patients atteints de SMA de type III initiant un traitement par nusinersen sur 5 ans, au prix revendiqué, l'impact budgétaire par rapport à la prise en charge courante serait de [REDACTED] €, dont 99 % de coûts du nusinersen. Cela représenterait une augmentation des dépenses allouées à la pathologie (SMA de type III) par un facteur [REDACTED] en 2021 par rapport à la prise en charge courante. Le surcout moyen par patient est estimé à environ [REDACTED] €.

Analyse HAS

Les résultats sont correctement présentés.

En raison des critiques précédemment énoncées, portant en particulier sur l'estimation de la population rejointe et du calcul du nombre de doses administrées, il est attendu que l'impact budgétaire de l'introduction du nusinersen soit supérieur aux estimations de l'industriel (+ [REDACTED] millions d'euros soit + [REDACTED] % pour la seule prise en compte des doses conformément à la posologie).

[REDACTED]

8.6 Analyses de sensibilité du modèle d'impact budgétaire

Les analyses de sensibilité réalisées dans l'AIB sont des analyses déterministes, prenant en considération les paramètres présentés dans les tableaux Tableau 85, Tableau 86 Tableau 87.

Pour tous les paramètres, des variations arbitraires de + /-20% ont été appliquées, à l'exception :

- pour le modèle dans la SMA de type I :

- des ratios de mise sous ventilation, d'hospitalisation et de taux de survie. Pour ces trois paramètres, les bornes de l'intervalle de confiance issues de l'étude ENDEAR ont été testées.
- de l'incidence. Pour ce paramètre, les bornes présentées dans la Note d'Intérêt Thérapeutique (NIT) ont été testées.
- de la population cible. Afin de tenir compte de la prise en charge des patients de type indéterminé, une augmentation de 5% de la taille de population a été réalisée en analyse de sensibilité.

- pour le modèle dans la SMA de type II et III :

- de la part de marché. Une variation haute de +10% a été appliquée.
- de l'incidence. Pour ce paramètre, les bornes présentées dans la Note d'Intérêt Thérapeutique (NIT) ont été testées.
- de la population cible. Afin de tenir compte de la prise en charge des patients de type indéterminé, une augmentation de 5% de la taille de population a été réalisée en analyse de sensibilité.

Concernant les coûts de transport, il a été considéré que les parents ou aidants pouvaient conduire les patients à l'hôpital pour les administrations de nusinersen, par leur propre moyen. Ainsi, en borne basse, aucun transport n'est utilisé.

Plusieurs analyses de sensibilité déterministes ont été testées sur le coût d'acquisition de nusinersen, la première faisant varier de -25 % à +20 % et la deuxième de -50 % à +10 % par rapport au prix sollicité par l'industriel.

Tableau 85 : Paramètres testés en analyses de sensibilité - SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.

Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse	Valeur haute	Résultat valeur basse	Résultat valeur haute
Taux de prévalence SMA	0,00017%	0,00014%	0,00020%	██████████	██████████ €
Taux d'incidence SMA	0,0076%	0,00611%	0,00917%	██████████	██████████ €
Prix de nusinersen (€) (-25% / +20%)	██				
Prix de nusinersen (€) (-50% / +10%)	██				
Coût de Transport	27,8	0	33,36	██████████	██████████ €
Ratio de mise sous ventilation (Nusinersen vs RWC)	1	0,322	1,368	██████████	██████████
Ratio hospitalisation (Nusinersen vs RWC)	1	0,548	1,051	██████████	██████████
Incidence (NIT)	60	46	75	██████████	██████████
Survie (HR - IC)	0,37	0,1787	0,7745	██████████ €	██████████
Consultations		-20%	+20%	██████████ €	██████████
Actes NABM		-20%	+20%	██████████ €	██████████ €
Actes CCAM		-20%	+20%	██████████ €	██████████ €
Dispositifs médicaux		-20%	+20%	██████████ €	██████████ €
Forfaits		-20%	+20%	██████████ €	██████████
Soins auxiliaires		-20%	+20%	██████████ €	██████████ €
Population cible		-	+5%	██████████ €	██████████ €

Figure 14 : Diagramme de Tornado – SMA type I – source : rapport technique de l'industriel.



Tableau 86 : Paramètres testés en analyses de sensibilité - SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.

Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse	Valeur haute	Résultat valeur basse	Résultat valeur haute
Taux de prévalence SMA	0,000588%	0,000471%	0,000706%		
Taux d'incidence SMA	0,0038%	0,003057%	0,004586%		
Prix de nusinersen (€) (-25% / +20%)					
Prix de nusinersen (€) (-50% / +10%)					
Coût de Transport	27,80 €	0	33,36 €		
Incidence (NIT)	30	23	38		
Part de marché du produit nusinersen - Incidence	0,8	-	88%		
Consultations		-20%	+20%		
Actes NABM		-20%	+20%		
Actes CCAM		-20%	+20%		
Dispositifs médicaux		-20%	+20%		
Forfaits		-20%	+20%		
Soins auxiliaires		-20%	+20%		
Population cible			+5%		

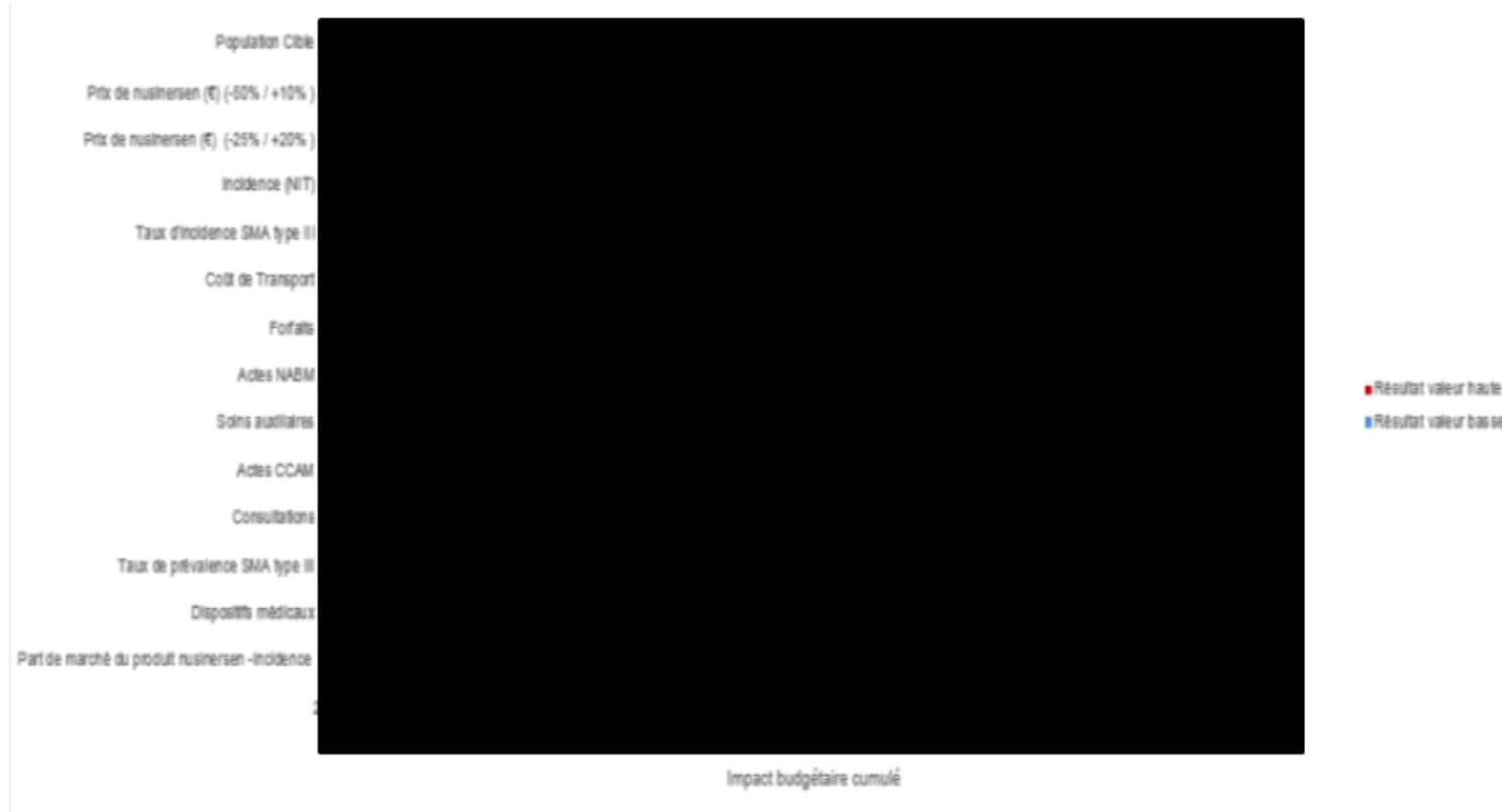
Figure 15 : Diagramme de Tornado – SMA type II – source : rapport technique de l'industriel.



Tableau 87 : Paramètres testés en analyses de sensibilité - SMA type III – source : rapport technique de l'industriel.

Paramètre	Valeur de référence	Valeur basse	Valeur haute	Résultat valeur basse	Résultat valeur haute
Taux de prévalence SMA type III	0,0007%	0,00054%	0,00082%		
Taux d'incidence SMA type III	0,0010%	0,00082%	0,00122%		
Prix de nusinersen (€) (-25% / +20%)					
Prix de nusinersen (€) (-50% / +10%)					
Coût de Transport	27,80 €	22 €	33 €		
Incidence (NIT)	8	6	10		
Part de marché du produit nusinersen - Incidence	0,9	-	99%		
Consultations	-	-20%	+20%		
Actes NABM	-	-20%	+20%		
Actes CCAM	-	-20%	+20%		
Dispositifs médicaux	-	-20%	+20%		
Forfaits	-	-20%	+20%		
Soins auxiliaires	-	-20%	+20%		
Population Cible	-		+5%		

Figure 16 : Diagramme de Tornado – SMA type III – source : rapport technique de l'industriel.



Analyse HAS

Les paramètres testés générant le plus d'incertitude sur l'impact budgétaire du nusinersen sont :

- le prix revendiqué. Pour une variation de -50% de la revendication de prix, l'impact budgétaire diminue d'autant ;
- la survie liée au nusinersen (SMA de type I) ;
- l'incidence et la taille de la population cible.

Les parts de marché prévisionnelles du nusinersen sont insuffisamment testées en analyse de sensibilité alors qu'elles semblent faibles au regard de l'absence d'alternative thérapeutique disponible.

9. Annexe 7 – Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 16 octobre 2017.

Questions concernant l'analyse coût-résultat

Analyse de référence

Les demandes de modification de l'analyse de référence sont résumées dans le tableau ci-dessous, la prise en compte des modifications étant à adapter en fonction des réponses apportées aux questions.

AR actuelle	Analyse de référence recommandée	Question
Modèle I et II : Extrapolation de l'effet traitement au-delà des essais	Maintien d'efficacité sans amélioration	14) b
	ou Autre méthode de calcul des probabilités de transition moins favorable	14) c
Modèle I : Estimation des probabilités de transition au-delà des essais via l'échelle CHOP INTEND	HINE	0
Modèle I : Epuisement de la cohorte à 46 ans	Ajustement à l'histoire naturelle de la maladie	24)
Application d'un ratio de coûts entre la SMA de type II et la SMA de type III à partir de la publication de Klug	Approche conservatrice : application des coûts du type II pour le type III (a minima en analyse de sensibilité)	33)33)

Horizon temporel

- 1) Considérant les informations présentées sur la SMA de type I, des éléments complémentaires permettant d'apprécier la survie attendue des patients français avec et sans traitement sont attendus. Considérant, les éléments présentés, une durée de simulation plus courte est également attendue en analyse de scénario.

*Explication : La description de la pathologie indique **une survie inférieure à 2 ans en l'absence de ventilation assistée, pratique non recommandée en France. Pouvez-vous préciser quel type de ventilation n'est pas recommandé en France et de quelle façon cela affecte la survie ? Les données individuelles de l'essai montrent-elles par exemple une surmortalité chez les patients français ? Il est attendu une discussion sur la transposabilité des résultats des essais à la pratique courante en France.***

- 2) **Pourquoi considérez-vous les études de Zerres et al. (1995) et (1997) comme les plus représentatives de la population française parmi l'ensemble des études présentées ?** Des précisions sur l'objectif, la méthode et les résultats de ces études sont attendus, **en précisant notamment si des courbes Kaplan Meier sont bien disponibles.**
- 3) Concernant l'étude SHINE, pouvez-vous préciser si des éléments quantitatifs sont disponibles et quel est le pourcentage de la cohorte décédé à la date de la dernière analyse ?

Population simulée

- 4) Afin de discuter la représentativité de la population simulée (études ENDEAR et CHERISH) à la population d'analyse (population de patients français), pouvez-vous préciser s'il existe des données de registre français ? Pouvez-vous détailler comment les avis d'expert ont permis de conforter la représentativité des patients des essais par rapport à la population de patients français ?
- 5) Pouvez-vous expliciter le critère de sélection de l'étude ENDEAR « 2 copies du gène SMN2 » en précisant ce que cela implique éventuellement sur la définition de la population cible ou sur l'impact attendu du traitement ?

Comparateurs

- 6) Dans la description de la prise en charge courante, il est fait référence au salbutamol pouvant être prescrit dans le cadre d'une ATU nominative en France. Pourriez-vous préciser l'indication de ce médicament et quelles sont les données disponibles sur ce traitement à ce jour ? Est-ce qu'il est attendu devenir une alternative au nusinersen dans les prochaines années ?
- 7) De façon générale, avez-vous connaissance de l'arrivée future d'autres concurrents potentiels dans les années à venir ? Des précisions sont attendues sur la disponibilité des données relatives à ces traitements ainsi qu'une discussion sur la possibilité de les inclure comme comparateurs dans les analyses présentées.

Explication : page 33 du rapport technique (SMA de type I), plusieurs traitements en cours d'étude sont mentionnés. Il est attendu d'avantage de précision sur ces traitements.

Modélisation :

- 8) Pouvez-vous expliciter davantage quelles sont les transitions possibles entre états de santé et adapter les schémas aux explications fournies ?**

*Explication : De façon générale, la description des liens entre les états de santé manque de clarté. (type I fig. 12 p. 56 type II, fig. 9 p. 53). La présence des doubles flèches rend peu compréhensible les transitions possibles et la distinction entre les 10 états mutuellement exclusifs de la modélisation. Une présentation plus détaillée des graphiques **et adaptés aux éléments présentés dans le rapport est attendue** (si besoin en distinguant les schémas selon qu'il s'agisse du bras nusinersen ou du bras comparateur).*

- 9) Dans les deux modèles, pouvez-vous justifier que des patients perdent en autonomie dans les sous-états correspondants au reclassement dans un autre type de SMA sans aller directement dans l'état « perte de capacité » ? Une correction est attendue soit dans les probabilités de transition soit dans la présentation du modèle et dans la présentation de l'état « perte de capacité ».**

Explication : Selon la description du modèle, il n'est pas possible de régresser dans l'état associé à une moindre capacité motrice pour les patients reclassés en SMA de type II ou IIIA, une régression devrait conduire à transiter vers l'état « perte de capacité ».

- 10) Pouvez-vous expliciter la façon dont les résultats des essais vous ont permis d'estimer les probabilités de transition dans les différents états de santé associés d'une part à la réponse au traitement et d'autre part à l'amélioration des fonctions motrices ? Des précisions sur la mise en correspondance des résultats des échelles au passage à une probabilité de transition sont attendues.**

- 11) Pouvez-vous discuter de la cohérence du score HFMSE (modèle de type II) ?**

Explication : Page 35 du rapport technique sur la SMA de type II vous écrivez : « Néanmoins, par rapport au groupe nusinersen, un pourcentage plus important de patients ayant réussi à tenir debout seul (29% versus. 13%) et à marcher avec assistance (33% versus. 24%) a été observé dans le groupe contrôle. De plus, la proportion de patients utilisant un fauteuil roulant était plus importante dans le groupe nusinersen que dans le groupe contrôle (76% versus. 69%). Les scores HFMSE à l'inclusion étaient légèrement supérieurs dans

le groupe nusinersen avec une médiane à 20,5 (min-max : 10-43) par rapport au groupe contrôle 18,0 (min-max : 10-35). » Au regard de ces éléments, la capacité du score HFMSE à traduire l'amélioration de l'état de santé des patients sous nusinersen pose question. Des éléments d'explicitation et de justification sont attendus.

- 12) Pouvez-vous discuter la matrice de transition à 394 jours (type I) ?
- 13) SMA type II : Pouvez-vous expliquer qu'à 456 jours, des patients dans l'état « perte de capacité motrice » transitent vers « Tient debout/marche avec assistance » (50%) ?
- 14) Il est attendu une discussion du choix retenu pour l'application des probabilités de transition à long terme :**
- a. Au regard des données disponibles dans les essais de phase II, en précisant notamment ce qui est entendu par le maintien de l'amélioration pour décrire les résultats des études de phase I/II (maintien dans l'état de santé ou acquisition de nouvelles capacités motrices) ?**
 - b. Sauf justification, une hypothèse plus conservatrice est attendue en analyse de référence. A minima, la conduite d'analyses en scénario testant des hypothèses moins favorables au nusinersen doivent être proposées. Par exemple :**
 - i) la possibilité de régression pour une partie des patients sous nusinersen ;**
 - ii) le maintien des capacités acquises grâce au nusinersen sans possibilité de progression (si pas en analyse de référence);**
 - iii) la combinaison de ces hypothèses après sur des périodes données : maintien sans progression jusqu'à 3 ans puis possibilité de régression ensuite.**

Explication : Au-delà de la durée des essais), les patients peuvent uniquement :

- *progresser ou rester dans leur état de santé pour le bras nusinersen,*
- *régresser ou rester dans leur état de santé pour le bras comparateur.*

Cette hypothèse semble très favorable au produit. Comment justifiez-vous que les probabilités de perte de fonction motrice soient nulles sous nusinersen dans les 2 modèles, que des patients stables depuis un an commencent à voir leur état s'améliorer ? S'il est recevable de poser l'hypothèse que les patients peuvent continuer à progresser sous traitement, en l'état des données disponibles, il est discutable de considérer que l'effet du traitement puisse être maintenu voir amélioré après la durée de l'essai (aucune régression, majorité de patients progressant, etc.). Une discussion sur la pertinence de ces hypothèses est attendue au regard du mécanisme d'action du nusinersen, de même que concernant l'existence d'un effet plateau.

- c. Dans tous les cas, si l'hypothèse de poursuite d'amélioration était maintenue, son application telle que proposée pour estimer les probabilités de transition à long terme devrait être plus conservatrice.**

Explication : L'application à long terme, tous les 4 mois, de probabilités calculées à court terme est critiquable. Il est attendu un ajustement des probabilités de transition à long terme, ainsi qu'une justification (en lien avec la question précédente) sur la manifestation à long terme de l'effet traitement. La plausibilité d'une amélioration de l'état de santé à long terme alors qu'elle n'a pas eu lieu à court terme doit être discutée (à partir des dernières données des essais on observe plutôt un maintien des patients dans leur état de santé mais pas de nouvelles transitions vers des états avec acquisition de nouvelles capacités motrices).

- 15) **Pour la SMA de type I, quelle que soit la méthode d'extrapolation retenue, il est attendu après 12 mois que les probabilités de transitions soient issues de la même échelle qu'avant 12 mois (HINE). Un changement d'échelle doit être dûment justifié et son impact testé en analyse de sensibilité.**
- 16) Pouvez-vous expliquer pourquoi, à long terme, dans le modèle SMA de type II, il n'y a pas de possibilité de rester dans les états « s'assoier sans aide » pour le bras nusinersen, et « tenir avec assistance » pour le bras comparateur ?
- 17) Sauf erreur de notre part, les probabilités de transition présentées page 130 (SMA type I) pour nusinersen, après la durée des essais, pour l'état « stabilisation » ne correspondent pas à celles introduites dans le modèle Excel. Pouvez-vous clarifier et/ou corriger ce point ?
- 18) **Pour les deux modèles, l'estimation de la probabilité de transition par cycle vers l'état « décès » et la façon dont elle a été appliquée dans les modèles, notamment au-delà de la durée des essais, devrait être détaillée. Des données permettant de savoir à différents moments du temps quel est le pourcentage de patients décédés dans les deux modèles sont attendues.**
- 19) SMA de type I :
- De 0 à 12 mois :
- Pourquoi ne pas avoir pris les courbes de Kaplan-Meier directement de 0 à 12 mois ? Cette option devrait être testée en analyse de sensibilité.
 - Pouvez-vous expliquer pourquoi avoir retenu une fonction paramétrique de type Gompertz plutôt que Weibull au regard des critères BIC et AIC ? A minima, cette fonction doit être testée en analyse de scénario.
 - Une analyse de sensibilité prenant la mise sous ventilation permanente comme critère de survie est attendu pour discuter l'impact de l'absence de mise sous ventilation permanente en France.
- Après 12 mois :
- Pouvez-vous tester le fait d'avoir eu recours à des données de la littérature pour extrapoler la survie en proposant une méthode d'extrapolation des données de l'essai ENDEAR pour le modèle de SMA type I ?
 - Pouvez-vous expliquer pourquoi avoir retenu une fonction paramétrique de type Gamma généralisée plutôt que Weibull 3 nœuds ou 2 nœuds au regard des critères BIC et AIC pour ajuster les données de Zerres et al. 1995 ? A minima, ces fonctions doivent être testées en analyse de scénario.

Evénements intercurrents

- 20) Pouvez-vous préciser si les arrêts de traitement interviennent systématiquement ou non en cas de détérioration par rapport à l'état initial et après un reclassement dans un autre type de SMA dans les deux modèles présentés ?
- 21) Pouvez-vous confirmer que les personnes sorties des essais sont bien considérées comme non répondants dans le modèle ?
- 22) Concernant le modèle pour le type I, pouvez-vous discuter de la cohérence entre l'hypothèse de la survenue d'une arthrodeuse chez les patients atteints d'une SMA de type I retenue dans le modèle et celle retenue pour l'estimation de la population cible (0% vs 40%) ?
- 23) Pouvez-vous confirmer que les complications modélisées (orthopédiques, respiratoires, gastro-nutritionnelles et neurologiques) sont seulement prises en compte dans les modèles afin d'intégrer les coûts qu'elles génèrent, lesquels sont considérés comme identiques dans les deux bras (nu-

sinersen et comparateur) ? Si ce n'est pas le cas, il est attendu que soit détaillée la façon dont les événements ont été intégrés dans les modèles.

Validation :

24) Pouvez-vous discuter et justifier l'écart observé entre les données de Zerres et al. 1995 et les prédictions du modèle ? Un épuisement de la cohorte à 46 ans ne semble pas cohérent avec la pathologie dans le modèle de type I. Il est attendu que soit revue la calibration du modèle en l'absence d'éléments permettant de justifier ces résultats.

25) Afin de valider le modèle de type II, pouvez-vous discuter de la cohérence entre la durée de simulation nécessaire à l'épuisement de la cohorte et les données disponibles ainsi que confirmer l'absence de différence en termes d'années de vie gagnées entre les bras comparés comme attendu d'après les hypothèses et les connaissances actuelles ?

Utilités (SMA de type II) :

26) Pouvez-vous discuter de l'impact du mode d'administration de nusinersen sur la qualité de vie en tenant compte également des effets secondaires associés à la ponction lombaire (fréquence issue des observations de l'essai CHERISH non négligeable)?

27) Pouvez-vous discuter de la pertinence des scores d'utilité appliqués dans le modèle ?

Explication : Les valeurs des scores d'utilité de certains états de santé posent question : le score d'utilité plus important dans l'état de santé « stabilisation » par rapport à l'état de santé « amélioration », de même que le score d'utilité plus important dans l'état de santé « tiens/marche avec aide » par rapport à l'état de santé « tiens sans aide » alors que ce dernier est censé représenter une amélioration de l'état de santé du patient. Enfin, la valeur d'utilité associée à l'état de santé « perte d'une capacité motrice » est plus élevée que pour les états présentant des améliorations faibles ou modérées.

28) Pouvez-vous discuter des niveaux d'utilité calculés pour les patients au regard de leur état de santé, comparativement au niveau d'utilité de la population générale française ?

29) Concernant le type I, pourriez-vous discuter de façon qualitative les éléments associés à l'impact de la maladie sur la qualité de vie des nourrissons et de leur famille, notamment en discutant l'impact de l'introduction de nusinersen ?

Explication : Vous mentionnez les résultats de l'étude de Klug et al. pour discuter de l'impact de la SMA sur la qualité de vie des familles. Néanmoins, les résultats présentés en annexe portent seulement sur le coût de prise en charge de la maladie pour les familles.

Coûts :

30) Pouvez-vous discuter de la pertinence de la pondération public/privé au regard de la pratique attendue pour l'administration de ce traitement ?

Explication : La plupart des centres de références mentionnés sont des établissements publics. Une administration dans des établissements privés est-elle attendue en pratique ?

31) Concernant les coûts de transport :

- a. Pouvez-vous préciser la source ayant permis d'estimer la répartition taxi/VSL ?
- b. Pouvez-vous justifier que le coût estimé pour un trajet simple s'applique à un aller-retour (tel que modélisé) et non à un aller uniquement ? Sauf erreur de notre part, il est attendu que le coût estimé pour un trajet simple s'applique à un aller simple et soit par conséquent doublé pour estimer le coût d'un aller-retour.
- c. Pouvez-vous, en l'absence de justification, appliquer des coûts de transports pour les soins de suivis nécessitant des déplacements : consultations, examens, actes médicaux, etc.

32) Avez-vous supprimé des postes de coûts car ils se sont révélés être inférieurs à 1€ (vous mentionnez ce cas de figure dans le rapport technique) ?

33) Pouvez-vous fournir des éléments permettant de justifier l'application du ratio issu de l'étude de Klug et al. aux données de coûts françaises (par ex. à partir des réponses des experts français) ? Sans justification, il est attendu que ce ratio ne soit pas appliqué en analyse de référence afin d'être le plus conservateur possible. A minima, une analyse de scénario, testant l'impact de ce choix est attendue.

Explication : L'application d'un ratio de coûts entre le type II et le type III n'est pas suffisamment justifié par rapport aux données françaises :

- Pas de justification fondée sur une diminution de la fréquence des soins ;
- Estimation des coûts hospitaliers intégrant les types II et III.

34) Pour l'estimation du forfait respiratoire, pouvez-vous détailler la façon dont les moyennes pondérées entre plusieurs forfaits ont été faites ?

35) Pouvez-vous détailler le calcul de la prise en charge ambulatoire dans l'estimation des coûts de fin de vie ?

Analyses de sensibilité :

36) Pouvez-vous préciser en quoi consiste le scénario avec maintien d'un effet traitement étant donné que le traitement est arrêté seulement en cas de détérioration de l'état de santé ?

37) Pouvez-vous présenter la méthode appliquée pour les analyses de sensibilité probabilistes et proposer un tableau permettant d'explicitier ce qui a été testé (paramètres testés, bornes de variation, distributions retenue ...) ?

38) Il est attendu que les analyses de sensibilité déterministes et probabilistes explorent l'incertitude sur la quantité d'effet entre nusinersen et la prise en charge courante en tenant compte de l'incertitude observée dans les essais en introduisant les intervalles de confiance sur les courbes de Kaplan-Meier.

39) Les demandes d'analyses de sensibilité supplémentaires sont reportées dans le tableau ci-dessous (à adapter selon les modifications proposées en analyses de référence). Lorsque ces analyses se réfèrent à une question précédemment posée, le numéro de la question est reporté dans la colonne de droite.

Analyses souhaitées par rapport à la nouvelle analyse de référence demandée	Questions correspondantes
Modèle I : HT inférieur à 5 ans	1)
Hypothèse sur l'effet du traitement (ex. pour le modèle 2 maintien des capacités mais pas d'amélioration après 3 ans ; perte d'efficacité de 50 % à 5 ans modèle 2 ; pour le modèle type 1 : maintien sans amélioration après 2 ans.)	14) b
Modèle de type I : utilisation des données des essais de 0 à 12 mois sans ajustement	19) a
Modèle de type I : fonction paramétrique weibull de 0 à 12 mois	19) b
Modèle de type I : critère de survie mise sous ventilation ou décès pris comme proxy de la survie pour estimer le HR décès	19) c
Modèle de type I : méthode d'extrapolation des données de survie de l'essai EN-DEAR	19) d
Modèle de type I : fonction paramétrique weibull 2 kn et weibull 3 kn après 12 mois	19) e
Modèle de type II : fonction paramétrique la plus pertinente après celle retenue en analyse de référence.	
Estimation des probabilités de transition à partir de l'échelle CHOP-INTED, l'échelle mixte et avec extrapolation des probabilités issues de l'échelle de HINE au-delà de 12 mois (si non retenue en analyse de référence et en explicitant les	

hypothèses retenues).	
Pour tester l'impact du ratio appliqué au coût d'une SMA de type IIIa, un scénario sans ajustement.	33)

Questions concernant l'analyse d'impact budgétaire

Une mise à jour de l'analyse d'impact budgétaire est attendue en cohérence avec les modifications proposées dans l'analyse de l'efficacité en précisant quelles modifications ont eu un impact sur l'AIB (par exemple, estimations de la survie des patients pour le type I, estimation des coûts de transports, mesure des consommations de soins pour le type III).

Population cible

- 1) Pouvez-vous estimer la population cible de l'indication d'AMM : « traitement de l'amyotrophie spinale 5q » ? Cette population inclue-t-elle en sus uniquement la population de patients adultes présentant une SMA de type IV, ou y a-t-il d'autres formes de SMA qui s'y ajoutent ?
- 2) **Pour information, pouvez-vous indiquer quelle est la population prévalente et incidente atteinte d'une SMA de type IV ? Ces patients sont-ils susceptibles de recevoir du nusinersen ?**
- 3) **Pouvez-vous expliquer la part importante de la population considérée comme présentant une SMA de type « indéterminé » (cf figure 2 page 18) et pourquoi ces patients ne sont pas attendus être éligible à un traitement par nusinersen ?**
- 4) Comment est intégré le diagnostic de la SMA dans le calcul de la population cible et l'analyse d'impact budgétaire (AIB) ? Est-il attendu une augmentation du nombre de patients diagnostiqués suite à l'introduction de nusinersen ?
- 5) **Comment est pris en compte le pourcentage de patients bénéficiant d'arthrodèse dans le calcul de la population cible ?**
- 6) **Pouvez-vous expliquer le fait que 40% des patients de type I soit considérés comme ayant subi une arthrodèse et sont donc non éligibles au nusinersen ?**

Explication : L'arthrodèse est présentée comme une intervention réalisée vers l'âge de 12 ans. Or, il est précisé que les patients de type I n'atteignent généralement pas l'âge des 2 ans.

- 7) Il est fait référence à des possibilités pour envisager d'autres mode d'injection pour les patients ayant subi une arthrodèse, pouvez-vous préciser ou en est l'état des connaissances à ce sujet ?

Scénarios comparés

- 8) **Pouvez-vous justifier les faibles parts de marché estimées pour nusinersen en l'absence de traitement curatif disponible ?** En particulier, la décroissance des parts de marché présentées pour les patients prévalents SMA de type II mériterait d'être explicitée.
- 9) **Sauf justification, pouvez-vous envisager d'intégrer dans l'AIB une possibilité d'accès au traitement par nusinersen des patients non traités les années précédentes ?**

Explication : Dans l'analyse proposée, il n'y a pas de possibilité de rattrapage du traitement par nusinersen des patients non traités l'année précédente (par exemple, les patients incidents d'une année n sont soit traités par nusinersen soit non traités (ils reçoivent la prise en charge symptomatique classique) et ne pourront plus accéder au traitement par nusinersen les années suivantes). En l'absence d'alternative disponible et compte tenu de la forte prévalence des SMA de type II et III, l'impossibilité de rattrapage du traitement par nusinersen réduit fortement la population rejointe et pose question quant à ce qui pourra être attendu en

pratique (accès au traitement pour la majorité des patients). Ce choix semble minimiser l'impact budgétaire estimé.

10) Pouvez-vous préciser, comment interviennent dans le calcul de la population traitée :

- a. La capacité des centres médicaux à prendre en charge les patients atteints de SMA.
- b. Le nombre de patients déjà traités sous ATU.

Ces paramètres doivent être explicités, leur utilisation justifiée et à minima testés en analyse de sensibilité.

- 11) Pouvez-vous discuter la différence des coûts d'administration de l'AIB avec ceux estimés dans l'analyse de l'efficacité ?
- 12) Comment expliquez-vous les différences de valorisation pour les forfaits respiratoires (tableau 24 p. 32 AIB et tableau 38 p. 74 analyse de l'efficacité SMA type II) ?
- 13) Concernant les coûts de fin de vie, la différence de valorisation avec l'analyse de l'efficacité n'est pas explicitée ?

Analyses de sensibilité

14) Des analyses de sensibilité supplémentaires sont attendues :

- a. des scénarios avec les bornes haute et basse de l'estimation de l'incidence (80 ; 130),
- b. des scénarios sur la répartition des parts de marché (augmentation conséquente pour type II et III notamment),
- c. des variations plus conséquentes de la population cible (par exemple testant la prise en charge des types indéterminés, des pourcentages d'arthrodèses),
- d. des variations des coûts de suivi estimés via avis d'experts (par exemple par type de postes : consultations, actes, examens...),
- e. des valeurs alternatives de survie (à minima les intervalles de confiance des HR pour le type I, la survie ou mise sous ventilation permanente pour le type I...).

Présentation des résultats

- 15) L'impact budgétaire est présenté comme étant négatif (tableaux 54 p53, 76 p68, 90 p80 et 98 p88). Etant donné qu'il ne s'agit pas d'économies mais de surcoûts, pouvez-vous corriger ce point ?
- 16) Pouvez-vous présenter le nombre de patients initiant un traitement par nusinersen pour chaque type de SMA (exemple : 225 sur 5 ans pour le type I selon le modèle actuel) ?

Bibliographie

- AMELI. Ameli – Orthèses des membres inférieurs. [En ligne] 2017. http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/1.l.orthese_de_membre_inferieur.pdf
- AMELI. Base de données LPP'AM. [En ligne] 12 AVRIL 2017. <https://www.ameli.fr/lassurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/liste-des-produits-etprestations-lpp.php>.
- Barnérias et al. Amyotrophie spinale type I : enquête multicentrique des pratiques de soins et d'accompagnement palliatif sur deux période successives de 10 ans. 2014 Arch Pediatr, pp. 21(4):347-54.
- Biogen France SAS CONFIDENTIEL Première Inscription, SPINRAZA® 12 mg Août 2017 203/205
- BIOLAM. Ameli. [En ligne] 2015. <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/actes-de-biologie-medicale/biolam-2013-2015.php>
- Bladen. Mapping the differences in care for 5,000 spinal muscular atrophy patients, a survey of 24 national registries in North America, Australasia and Europe ; J Neurol., 2014, Vol. 261:152-63.
- D'Amico. 2011, Spinal muscular atrophy. Orphanet Journal of Rare Dis, p. 6:71.
- DAMIR, Open. Assurance Maladie. Assurance Maladie. Open DAMIR. [En ligne] 2014. <http://www.data.gouv.fr/fr/datasets/open-damir-base-complete-sur-les-depenses-dassurance-maladie-inter-regimes/>
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- HAS. Choix méthodologiques pour l'analyse de l'impact budgétaire à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2016 : HAS. Disponible sur https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/guide_methodologique__choix_methodologiques_pour_lanalyse_de_limpact_budgetaire_a_la_has_.pdf
- CCAM. CCAM. Actes . [En ligne] 2017. <http://www.ameli.fr/accueil-de-la-ccam/trouverun-acte/par-mot-cle.php>.
- CCAM. ameli. CCAM_V46.50. [En ligne] 2017. https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CCAM_V46.50.pdf.
- Code de la sécurité. [En ligne] 2001. <http://socialsante.gouv.fr/fichiers/bo/2001/01-30/a0301955.htm>.
- Cuisset et Estournet. ; Recommandations for the diagnosis and management of typical childhood spinal muscular atrophy. 2012, Rev Neurol (Paris), pp. 168(12):902-9.
- Finkel. Observational study of spinal muscular atrophy type I and implications for clinical trials. Neurology, 2014, Vol. 7 83(9):810-7.
- Gregoretti. Survival of patients with spinal muscular atrophy type I. e1509-14, Pediatrics, 2013 , Vol. 131(5).
- Guyot. Extrapolation of survival curves from cancer trials using external information. Med Decis Making, 2016, Vol. 29:37(4):353-66.
- HAS. Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS. Saint-Denis la Plaine 2011: HAS. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf
- IGAS, Evaluation de la gestion du risque maladie. IGAS, Evaluation de la gestion du risque maladie, Tome 2 (2013-163R). [En ligne] 2014. http://www.igas.gouv.fr/IMG/pdf/2013-163R_Tome_2_Fiches_programme.pdf.
- INSEE Rhones-Alpes. Population Rhones- Alpes 2013. [En ligne] 2017. <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2386426?sommaire=2543455&q=population+rhone+alpes+ET+2013>.
- INSEE. Bilan démographique 2016. [En ligne] <https://www.insee.fr/fr/statistiques/2554860>.

- INSEE. Indice d'actualisation. Ensemble des ménages en France. [En ligne] 2017.
<http://www.bdm.insee.fr/bdm2/affichageSeries?idbank=001763105&codeGroupe=1753>.
- IRDES. La distance d'accès aux soins en France métropolitaine au 1er janvier 2007 [En ligne] 2007. IRDES. La distance d'accès aux soins en France métropolitaine au 1er janvier 2007. Disponible à <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2011/rap1838.pdf>.
- Khan KA. Mapping EQ-5D utility scores from the PedsQL Generic Core Scales., *Pharmacoeconomics*, 2014 Vol. 32:693-706.
- Klug. Disease burden of spinal muscular atrophy in Germany ; *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2016, Vol. 11:58.
- Legifrance. [En ligne] 2017. <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decision/2017/2/21/AFSU1708224S/jo>.
- LPP. Ameli. Liste des produits et prestations. [En ligne] 2017.
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/tips/index.php?p_site=AMELI.
- LPPR. Codage Ameli. LPPR. [En ligne] 2017. http://www.ameli.fr/professionnels-desante/directeurs-d-etablissements-de-sante/codage/liste-des-produits-et-prestations-lpp/listedes-produits-et-prestations-lpp/consultation-et-telechargement-de-la-lpp_rhone.php.
- Maladie, Assurance. [En ligne] 1985. http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC043.pdf.
- NABM. Acte biologie. Assurance Maladie. [En ligne]
http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC043.pdf.
- NGAP. NOMENCLATURE GENERALE DES ACTES PROFESSIONNELS (NGAP) RESTANT EN VIGUEUR DEPUIS LA DECISION UNCAM DU. [En ligne] 11 MARS 2005.
http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/NGAP.pdf.
- NOMENCLATURE GENERALE DES ACTES PROFESSIONNELS (NGAP) RESTANT EN VIGUEUR DEPUIS LA DECISION UNCAM DU 11 MARS 2005. [En ligne] 2017.
http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/NGAP.pdf.
- Ogino. New insights on the evolution of the SMN1 and SMN2 region: simulation and meta-analysis for allele and haplotype frequency calculations. 2004, *Eur J Hum Genet*, pp. 12 (12):1015-23. Barnérias et al. Amyotrophie spinale type I : enquête multicentrique des pratiques de soins et d'accompagnement palliatif sur deux périodes successives de 10 ans. 2014 *Arch Pediatr*, pp. 21(4):347-54.
- Oskoui. The changing natural history of spinal muscular atrophy type 1. *Neurology*, 2007 , Vol. 13;69(20):1931-6.
- Rudnik-Schöneborn. The predictive value of achieved motor milestones assessed in 441 patients with infantile spinal muscular atrophy types II et III. 2001;45(3):174-81, s.l. : *Eur Neuro*, 2001, Vol. 2001;45(3):174-81.
- TNB. Assurance Maladie. Table Nationale de codage de biologie. [En ligne] 2017.
http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/nabm/index.php?p_site=.
- Zerres. Genetic basis of adultonset spinal muscular atrophy. 1995, *Lancet*, p. 346(8983):1162.
- Zerres. A collaborative study on the natural history of childhood and juvenile onset proximal spinal muscular atrophy (type II and III SMA) : 569 patients. 1997, *J. Neurol. Sci.*, pp. 146(1): 67-72.

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr

N° ISBN : 978-2-11-152318-0