

AVIS D'EFFICIENCE

# ONPATTRO (patisiran)

Amylose héréditaire à transthyrétine chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2

Laboratoire Alnylam pharmaceuticals

**Date de validation par la CEESP : 11 juin 2019**

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

# Sommaire

<b>1. Avis de la CEESP</b> .....	<b>5</b>
1.1 Sur le contexte.....	5
1.2 Sur l'analyse de l'efficience .....	5
1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique.....	5
1.2.2 En ce qui concerne l'efficience .....	6
1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire .....	6
1.4 Conclusion de la commission.....	6
1.5 Données complémentaires attendues.....	7
<b>2. Synthèse des réserves émises par la CEESP</b> .....	<b>8</b>
<b>3. Annexe 1 – Contexte de la demande</b> .....	<b>9</b>
3.1 Objet de la demande .....	9
3.2 Produit et indication concernés par la demande .....	9
3.2.1 Stratégie thérapeutique de l'hATTR .....	9
3.2.2 Place dans la stratégie thérapeutique .....	10
3.2.3 Population cible .....	10
3.2.4 Essais cliniques en cours .....	10
3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché .....	11
3.4 Historique du remboursement .....	11
3.5 Documents support de l'analyse critique .....	11
<b>4. Annexe 2 - Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'efficience</b> .....	<b>12</b>
<b>5. Annexe 3 - Présentation détaillée de la réserve majeure sur les données d'utilité</b> .....	<b>26</b>
<b>6. Annexe 4 – Echange technique</b> .....	<b>29</b>
Bibliographie .....	33

**Abréviations**

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
ADG	Année de vie gagnée
ADV	Année de vie
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AMO	Assurance maladie obligatoire
AR	Analyse de référence
ASA	Amélioration du service attendu
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ECG	Electrocardiogramme
ET	Echange technique
EI	Evénement indésirable
EIG	Evénement indésirable grave
EMA	European Medecine Agency
ENC	Études Nationales de Coûts
FDA	Food and Drug Administration
GHMs	Groupement Homogènes de Malades
HAS	Haute Autorité de santé
HR	Hazard Ratio
HTA	Evaluation des technologies de santé
IC	Intervalle de confiance
IEC	Inhibiteur de l'enzyme de conversion
IMC	Indice de Masse Corporelle
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
ISPOR	International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research
NA	Not applicable
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NYHA	New York Heart Association
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PP	Per Protocol
QALY	Quality Adjusted Life Year
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
TH	Transplantation hépatique
SMR	Service Médical Rendu

## Liste des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience .....	8
Tableau 2. Développement clinique de patisiran .....	10
Tableau 3. Sources pour l'estimation des données d'utilité .....	26
Tableau 4. Scores d'utilité issus d'APOLLO .....	27
Tableau 5. Bornes appliquées aux données d'utilité .....	27

## Liste des figures

Figure 1. Evolution des scores d'utilité moyens français (EQ-5D-5L) au cours du temps, par score PND et par bras.....	26
---	----

# 1. Avis de la CEESP

## 1.1 Sur le contexte

L'évaluation présentée par le laboratoire Alnylam pharmaceuticals s'inscrit dans le contexte d'une demande de première inscription d'ONPATTRO (patisiran) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. La demande de remboursement concerne l'indication dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

L'examen de l'évaluation médico-économique de patisiran s'inscrit dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012. Dans cette indication, l'industriel revendique un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II). Au prix revendiqué par l'industriel de ████████ € TTC par flacon de 10mg de patisiran (une injection IV de 300µg/kg toutes les 3 semaines), soit ████████ € TTC par patient par an, le chiffre d'affaires annuel prévisionnel est estimé à ████████ d'euros TTC en deuxième année de commercialisation. Le RDCR estimé par l'industriel - **invalidé par la CEESP** - au prix revendiqué et selon les hypothèses retenues dans l'analyse de référence après l'échange technique, s'élève à 436 405 euros/QALY (patisiran versus « meilleurs soins de support ») et à 836 166 euros/AVG sur 20 ans.

Dans le cadre de ce dossier, les contributions de l'association française contre l'Amylose portant sur l'évaluation de patisiran et inotersen dans le traitement de l'hATTR chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2 ont été transmises à la HAS. La synthèse de cette contribution est la suivante : *« Cette maladie est grave, invalidante, hétérogène, multi-systémique, mortelle sans traitement. Elle impacte tous les organes, tous les sens, et tous les aspects de la vie. Elle provoque des douleurs violentes et ne laisse aucun repos. Les patients ont en mémoire un ascendant décédé, ils assistent impuissants à leur propre dégradation en sachant ce qui les attend. Ils culpabilisent pour leurs descendants. Au fardeau de la maladie, s'ajoutent des difficultés de tous ordres : familiales, affectives, psychologiques, professionnelles, sociales, matérielles. Les impacts sur toute la famille et spécifiquement les aidants sont très importants. Le seul médicament actuel n'est prescrit qu'aux formes débutantes et n'offre qu'une perspective de ralentissement de l'évolution. Le médicament est attendu par les patients concernés avec un immense espoir. Il est une chance nouvelle dont ils demandent à disposer au plus vite. »*

## 1.2 Sur l'analyse de l'efficacité

L'évaluation déposée par l'industriel a pour objectif d'évaluer l'efficacité de patisiran dans le traitement de l'hATTR, chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2, pour soutenir la demande de primo-inscription de patisiran dans cette indication.

### 1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de patisiran dans la population de l'indication n'est pas acceptable et soulève deux réserves majeures portant sur :

- Le choix de modéliser, au sein d'un même état de santé, des utilités qui augmentent au cours du temps dans le groupe traité par patisiran et qui diminuent dans le groupe traité par « meilleurs soins de support ». Ce choix, insuffisamment justifié, est en faveur de patisiran et a un fort impact sur le RDCR. En effet, en supprimant l'évolution des utilités par état de santé, le RDCR augmente de 53 % (analyse menée par le SEESP) (réserve détaillée en annexe 3) ;
- Les modifications de l'analyse de référence demandées par le SEESP lors de l'échange technique ont été adressées par l'industriel sous forme d'analyses en scénario complémentaires testant les paramètres un à un, sans analyse de sensibilité, ce qui ne permet pas de retenir une analyse de référence qui soit valide.

Par ailleurs, la Commission d'évaluation économique et santé publique (CEESP) souligne que la méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat soulève également quatre réserves méthodologiques importantes qui sont détaillées dans le tableau de synthèse des réserves de la CEESP.

### 1.2.2 En ce qui concerne l'efficience

Compte tenu des deux réserves méthodologiques majeures qui invalident l'évaluation économique proposée par l'industriel, l'efficience de patisiran ne peut pas être démontrée.

Par ailleurs, au-delà des deux réserves majeures, la CEESP souhaite préciser que la portée des conclusions de l'évaluation proposée est limitée compte tenu de la non-conformité des analyses complémentaires réalisées pour comparer patisiran à inotersen et tafamidis. En effet, les comparaisons deux à deux, réalisées sans construction d'une frontière d'efficience incluant les meilleurs soins de support, ne sont pas interprétables. Dans ces conditions, l'évaluation proposée ne permet pas de documenter l'efficience de patisiran par rapport à l'ensemble des comparateurs pertinents, notamment inotersen, comparateur direct dans cette indication et dont l'arrivée sur le marché est concomitante.

## 1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

D'après l'accord cadre du 31 décembre 2015 conclu entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (LEEM), lorsque le chiffre d'affaires (CA) prévisionnel en deuxième année pleine de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire (AIB) est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

Le CA, toutes indications confondues, a été évalué par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC en deuxième année de commercialisation de patisiran, considérant une population traitée par patisiran de [REDACTED] patients. Compte tenu de l'incertitude sur l'effectif de la population qui sera effectivement traitée par patisiran, ce montant pourrait être plus élevé en vie réelle.

Une analyse d'impact budgétaire aurait été utile pour documenter l'impact financier attendu pour l'Assurance Maladie de l'introduction de patisiran sur le marché.

## 1.4 Conclusion de la commission

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

- L'évaluation médico-économique soumise par l'industriel ne permet pas de renseigner l'efficience de patisiran *versus* les meilleurs soins de support dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (amylose hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.
- L'analyse complémentaire soumise par l'industriel, à la demande de la HAS, n'est pas conforme et ne permet pas non plus de renseigner l'efficience de patisiran *versus* inotersen, comparateur direct dans cette indication et dont l'arrivée sur le marché est concomitante.
- Une analyse d'impact budgétaire aurait été utile, vu l'impact financier attendu au regard de :
  - l'incertitude sur l'effectif de la population qui sera effectivement traitée par patisiran ;
  - du prix élevé demandé par l'industriel, aboutissant à un coût annuel par patient de [REDACTED] € TTC.

## **1.5 Données complémentaires attendues**

Un recueil de données en vie réelle est attendu sur la tolérance, la qualité de vie et l'efficacité (sur les atteintes neuropathiques et sur l'atteinte cardiaque) à long terme de patisiran, notamment en termes d'évolution des patients selon les stades PND et la fonction cardiaque, permettant d'estimer les probabilités de transition du modèle médico-économique développé par l'industriel.

## 2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
<b>Modélisation</b>			
Estimation des probabilités de transition : manque de données observées dans l'essai APOLLO pour estimer l'ensemble des probabilités de transition de la matrice de Markov et absence de validation clinique des probabilités obtenues à partir de corrections et hypothèses		+	
Surestimation de la probabilité de transition de la fonction cardiaque pour le bras BSC au-delà de 18 mois (extrapolation)		+	
Analyses complémentaires : méthode de comparaisons indirectes menées deux à deux sans construction de frontière d'efficience incluant les meilleurs soins de support (patisiran <i>versus</i> inotersen et patisiran <i>versus</i> tafamidis)		+	
<b>Identification, mesure et valorisation des résultats de santé</b>			
Modélisation d'utilités qui augmentent au cours du temps dans le groupe traité par patisiran et qui diminuent dans le groupe traité par « meilleurs soins de support » au sein d'un même état de santé, et ce sur 15 ans. Ce choix, insuffisamment justifié, est en faveur de patisiran et a un fort impact sur le RDCR (+ 53 % en supprimant l'évolution des utilités par état de santé).			++
<b>Identification, mesure et valorisation des coûts</b>			
Les choix de l'industriel ne sont pas justifiés :		+	
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Appliquer un coût de prise en charge de la pathologie par état de santé dépendant de la stratégie de prise en charge des patients (patisiran / BSC) en supposant une réduction de 43 % des coûts liés à la polyneuropathie et de 33 % des coûts liés à la cardiomyopathie (sur avis d'experts) pour patisiran par rapport au BSC n'est pas recevable ;</li> <li>- La valorisation des coûts n'est pas clairement expliquée par l'industriel, et des incohérences existent.</li> </ul>			
<b>Résultats et analyses de sensibilité</b>			
Les scénarios complémentaires individuels proposés par l'industriel, qui ne sont par ailleurs accompagnés d'aucune analyse de sensibilité, ne permettent pas de retenir une analyse de référence valide.			++



## 3. Annexe 1 – Contexte de la demande

### 3.1 Objet de la demande

L'évaluation présentée par le laboratoire Alnylam pharmaceuticals s'inscrit dans le contexte d'une demande de première inscription de patisiran sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande entre dans le cadre du décret n°2012-116 du 2 octobre 2012 :

- l'industriel revendique un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) ;
- l'industriel revendique un RDCR - **invalidé par la CEESP** - de 436 405 euros/QALY (patisiran *versus* les meilleurs soins de support) et de 836 166 euros/AVG sur un horizon temporel de 20 ans ;
- le chiffre d'affaire annuel a été estimé par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC en deuxième année pleine de commercialisation.

### 3.2 Produit et indication concernés par la demande

Patisiran est un petit ARN interférent (pARNi) double brin, encapsulé dans des nanoparticules lipidiques. Le patisiran cible spécifiquement l'ARNm de la protéine responsable de la maladie (transthyréine [TTR] mutée ou non).

Chez les patients atteints d'hATTR, la TTR forme des dépôts dans les tissus qui sont à l'origine de neuropathies axonales et d'atteintes cardio-myopathiques.

Patisiran est distribué majoritairement au niveau des hépatocytes, principal lieu de production de la protéine TTR.

#### Posologie

La posologie recommandée de patisiran est de 300 microgrammes par kg de poids corporel, administrés par perfusion intraveineuse (IV) une fois toutes les 3 semaines.

La posologie est calculée d'après le poids corporel actuel du patient. Pour les patients de poids  $\geq 100$  kg, la posologie maximale recommandée est de 30 mg.

#### Indication

L'indication pour laquelle le remboursement est demandé correspond à l'indication de l'AMM : patisiran est indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréine (hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

#### 3.2.1 Stratégie thérapeutique de l'hATTR

La prise en charge des patients atteints d'hATTR est pluridisciplinaire. L'objectif est de réduire la progression de la maladie et de contrôler les symptômes, tels que les douleurs neurogènes, les troubles urinaires, les troubles digestifs, l'impuissance, ou l'hypotension orthostatique.

Le tafamidis (stabilisateur du tétramère de la transthyréine) est le seul médicament visant la cause de la maladie disponible en France. Il est indiqué dans la polyneuropathie de stade I chez les patients ayant une amylose à transthyréine héréditaire, pour retarder le déficit neurologique périphérique. Son efficacité a cependant été démontrée uniquement chez des patients au stade précoce présentant la mutation V30M.

La transplantation hépatique est recommandée pour les formes à début précoce de la maladie (<50 ans) pour les patients présentant la mutation V30M. La transplantation hépatique est le seul traitement efficace pour stabiliser la neuropathie en supprimant la principale source de TTR mutée.

En cas d'insuffisance rénale ou cardiaque sévère, pour les patients les plus sévèrement atteints, une double greffe rein-foie ou cœur-foie peut être envisagée.

### 3.2.2 Place dans la stratégie thérapeutique

L'industriel revendique que patisiran soit le traitement médicamenteux de référence pour le traitement de première intention des adultes atteints d'amylose héréditaire à transthyrétine atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

### 3.2.3 Population cible

La population cible de patisiran correspond à l'ensemble des adultes atteints d'amylose hATTR avec polyneuropathie stade 1 et stade 2.

L'amylose liée à une mutation des gènes de la protéine transthyrétine (amylose TTR) est la plus fréquente des amyloses héréditaires. La prévalence moyenne mondiale de l'amylose à TTR est estimée à 1/1 000 000 dans la population générale, et peu de données épidémiologiques fiables sur la prévalence en France sont disponibles. Selon une publication du réseau européen AT-TReuNET, en 2014, le nombre de patients atteints d'amylose à transthyrétine héréditaire et symptomatiques était estimé à 500 en France.

La population cible de patisiran est estimée à 500 patients maximum<sup>1</sup>.

### 3.2.4 Essais cliniques en cours

Sur le site [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov)<sup>2</sup>, dix essais cliniques sont enregistrés, dont trois en phase de recrutement et cinq terminés. Les essais de phase 2, de phase 3, phase d'extension et les études observationnelles sont présentées dans le Tableau 2.

**Tableau 2. Développement clinique de patisiran**

NCT N°	Title	Status, study results	Interventions	Sponsor/Collaborators	Phases, study type
NCT03862807	Patisiran in Patients With Hereditary Transthyretin-mediated Amyloidosis (hATTR Amyloidosis) Disease Progression Post-Liver Transplant,	Recruiting, No Results Available,	Drug: Patisiran,	Alnylam Pharmaceuticals,	Phase 3, Interventional,
NCT01617967	Safety and Tolerability of Patisiran (ALN-TTR02) in Transthyretin (TTR) Amyloidosis,	Completed, Has Results,	Drug: Patisiran,	Alnylam Pharmaceuticals,	Phase 2, Interventional,
NCT02510261	The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis in Patients Who Have Already Been Treated With ALN-TTR02 (Patisiran),	Enrolling by invitation, No Results Available,	Drug: Patisiran (ALN-TTR02),	Alnylam Pharmaceuticals,	Phase 3, Interventional,
NCT02939820	Expanded Access Protocol of Patisiran for Patients With Hereditary ATTR Amyloidosis (hATTR),	Approved for marketing, No Results Available,	Drug: patisiran (ALN-TTR02),	Alnylam Pharmaceuticals,	Expanded Access,
NCT01960348	<b>APOLLO</b> : The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis,	Completed, Has Results,	Drug: patisiran (ALN-TTR02) Drug: Sterile Normal Saline (0.9% NaCl),	Alnylam Pharmaceuticals,	Phase 3, Interventional,
NCT01961921	The Study of ALN-TTR02 (Patisiran) for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis	Completed, Has Results,	Drug: ALN-TTR02	Alnylam Pharmaceuticals,	Phase 2, Interventional,

<sup>1</sup> Estimation selon l'industriel à la date de dépôt initial

<sup>2</sup> Recherche menée le 06/06/2019

	in Patients Who Have Already Been Treated With ALN-TTR02 (Patisiran),		(patisiran),		
NCT03759379,	HELIOS-A: A Study of Vutrisiran (ALN-TTRSC02) in Patients With Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR Amyloidosis),	Recruiting, No Results Available,	Drug: Patisiran Drug: Vutrisiran (ALN-TTRSC02),	Anylam Pharmaceuticals,	Phase 3, Interventional,
NCT03431896,	Monitoring of Early Disease Progression in Hereditary Transthyretin Amyloidosis,	Recruiting, No Results Available,	NA	The Cleveland Clinic,	Observational,

### 3.3 Historique d'autorisation de mise sur le marché

Une ATU de cohorte a été octroyée par l'ANSM le 21 juillet 2018.

L'AMM européenne centralisée a été obtenue le 27 août 2018 dans l'indication « traitement de l'amylose héréditaire à transthyréine (hATTR) chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2 ».

### 3.4 Historique du remboursement

Il s'agit de la première demande d'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités pour l'indication concernée par l'évaluation.

Conditionnements unitaires de 1 flacon de 5ml de solution à diluer dans un flacon en verre de type I, scellé par un bouchon en chlorobutyle et une capsule en aluminium à soulever. Chaque flacon contient 10mg de patisiran. La posologie de l'AMM est une dose de 0,3mg/kg toutes les 3 semaines.

Le prix revendiqué par l'industriel est de [REDACTED] euros TTC par flacon de 10mg de patisiran.

### 3.5 Documents support de l'analyse critique

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

- Un rapport de présentation ;
- Un rapport technique de l'étude d'efficacité ;
- Une version électronique du modèle économique au format Excel ;
- Une bibliographie de l'étude d'efficacité ;
- Une liste de questions techniques (cf. Annexe 4) a été adressée à l'industriel. Une réponse écrite a été fournie, et un échange technique entre la HAS et l'industriel a eu lieu. L'analyse critique tient compte de ces réponses.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011).

Par ailleurs, la contribution de l'Association française contre l'amylose, portant sur l'évaluation d'inotersen dans le traitement des polyneuropathies de stade 1 ou de stade 2 chez les patients atteints d'amylose à transthyréine héréditaire, a été transmise à la HAS.

## 4. Annexe 2 - Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'efficience

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<b>Objectif</b>		
L'évaluation économique a pour objectif d'évaluer l'efficience de patisiran pour le traitement de l'amylose héréditaire à transthyrétine (hATTR), en considérant toutes les options thérapeutiques cliniquement pertinentes chez ces patients avant l'arrivée de patisiran.	L'objectif de l'évaluation économique a été précisé par le SEESP pour être cohérent avec l'indication d'AMM et la demande de remboursement : pour le traitement de l'hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2	Pas de réserve
<b>Choix structurants</b>		
<b>Type d'analyse</b> : ACU et ACE	Conforme	Pas de réserve
<b>Perspective</b> : Collective	Acceptable	Pas de réserve
<b>Horizon temporel</b> : Vie entière (durée maximale de simulation fixée à 40 ans)  Des HT à 10 ans, 20 ans et 30 ans ont été testés en scénario.	Tel que mentionné dans le RT soumis par l'industriel, à terme, le pronostic vital du patient est engagé avec un délai médian de survie après le diagnostic de 4,7 ans (voir 3,4 ans chez les patients présentant une cardiomyopathie). La survie moyenne après le début des symptômes, en l'absence de traitement est de 7 à 12 ans.  Compte tenu de l'évolution naturelle de la maladie et des données de survie disponibles dans l'étude pivot APOLLO (suivi médian de 18,6 mois au <i>cut-off</i> du 17 août 2017), un horizon temporel à 20 ans est retenu en analyse de référence.	Pas de réserve
<b>Actualisation</b> : taux annuel de 4 % appliqué aux coûts et aux résultats jusqu'à 30 ans puis un taux de 2% au-delà de 30 ans	Conforme	Pas de réserve
<b>Population d'analyse</b> : La population d'analyse est constituée des adultes (≥ 18 ans) atteints d'hATTR.	Dans la description de la population d'analyse, le stade de l'atteinte de polyneuropathie n'est pas mentionné, pourtant l'AMM de patisiran et sa demande de remboursement précise le stade 1 ou le stade 2.  Reformulation de la population d'analyse par le SEESP : patients adultes atteints d' hATTR avec polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.	Pas de réserve

**Evaluation déposée par l'industriel**

**Analyse critique SEESP**

**Réserves  
CEESP**

**Intervention évaluée :** patisiran (ONPATTRO)

**Comparateur :** *Best supportive care* (BSC) : soins de support optimaux divers (antibiotiques, antidouleurs, vitamines, etc...)

Le comparateur retenu en analyse de référence est acceptable.

Pas de réserve

**Comparateurs évalués en analyses complémentaires :**

- Inotersen (TEGSEDI) : AMM dans la même indication  
⇒ Evalué en analyse en scénario post échange technique
- Tafamidis (VYNDAQUEL) : indiqué dans le traitement de l'hATTR chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique. Efficacité non établie chez les patients présentant une neuropathie plus sévère (stade >1) et chez les patients ne présentant pas la mutation V30M.  
⇒ Evalué en analyse en scénario car tafamidis semble être utilisé hors indication chez tous les patients quel que soit leur stade en pratique (données IMS et Plante-Bordeneuve et al. 2017)

L'intégration d'inotersen et tafamidis dans des analyses en scénario est acceptable car :

- Inotersen présente un calendrier d'instruction concomitant au patisiran et donc son prix n'est pas publié au moment de la soumission du présent dossier ;
- Tafamidis est indiqué dans une sous-population de patisiran.

**Comparateurs non retenus :**

- Transplantation hépatique : recommandée chez les patients présentant une forme débutante V30M (stade précoce PND 1) et avec une atteinte cardiaque modeste (NT-proBNP < 3000), après échec de tafamidis. Non retenu comme comparateur mais intégré dans la structure du modèle.

Le choix de ne pas retenir la TH est acceptable.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<b>Modélisation</b>		
<p><b>Population simulée</b></p> <p><b>Source</b> : population mITT (identique à la population ITT) de 225 patients randomisés et traités par au moins une dose de produit de l'étude APOLLO sachant que tous les patients randomisés ont reçu une dose.</p> <p><b>Caractéristiques</b> de la population simulée prises en compte dans le modèle : l'âge initial (60,5 ans), le poids moyen (67,4kg), la proportion d'hommes (74,2%), la répartition par stade PND à l'inclusion (PND 0 : 0% ; PND I : 24,9% ; PND II : 29,3% ; PND IIIA : 28,0% ; PND IIIB : 17,3% ; PND IV : 0,4%), le score NT-proBNP initial (XXXXX pg/ml) et la % de patients &gt;3000 pg/ml (12,3XXXXX%)</p> <p><b>Transposabilité</b> des données de l'essai APOLLO évaluée en comparant les caractéristiques des patients de l'essai à celles des 135 patients français de l'étude Adams. L'âge, la proportion d'hommes et la répartition par stade PND sont jugés raisonnablement similaires par l'industriel.</p> <p>De plus, sur les 225 patients inclus, 35 patients (15,6%) de l'essai APOLLO étaient français, dont 23 des 148 patients (15,6%) du bras patisiran (deuxième pays d'inclusion).</p>	<p>Concernant l'âge, la proportion d'hommes et la répartition par stade PND, la transposabilité de la population simulée est acceptable.</p> <p>Dans l'étude Adams, il n'y a pas d'information sur l'atteinte cardiaque des patients (niveau de NT-proBNP en pg/ml et % de patients &gt;3000pg/ml), limitant la comparaison de la population simulée dans le modèle à la population française. D'autant plus que le modèle repose en partie sur l'atteinte cardiaque des patients.</p> <p>La différence entre la population de l'essai APOLLO et l'étude Adams n'a pas été discuté sur la mutation V30M :</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- % V30M : 42,70% dans APOLLO vs 57,80% dans Adams</li> <li>- Early onset V30M : 10,20% dans APOLLO vs 24,40% dans Adams</li> </ul>	<p>Pas de réserve</p>

**Evaluation déposée par l'industriel**

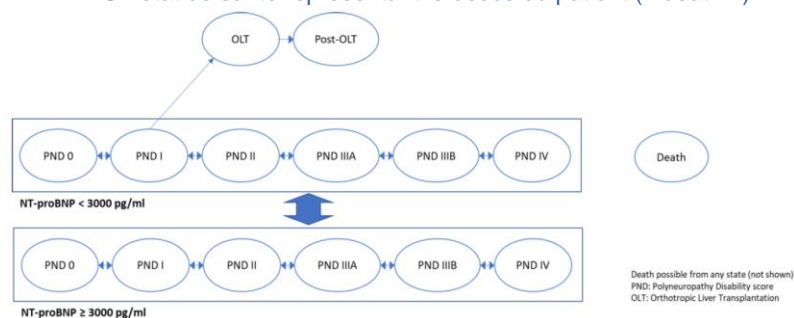
**Analyse critique SEESP**

**Réserves  
CEESP**

**Modèle : Modèle de Markov**

**Etats du modèle : 15 états de santé :**

- 12 états de santé, combinant le score PND du patient (6 modalités : « PND 0 », « PND I », « PND II », « PND IIIA », « PND IIIB » ou « PND IV ») et son niveau de NT-proBNP (« high NT-proBNP » ou « low NT-proBNP », avec un seuil de 3 000 pg/ml) ;
- 2 états de santé, pour les patients concernés par une greffe hépatique : greffe (« OLT »), suivi post-greffe (« post-OLT ») ;
- Un état de santé représentant le décès du patient (« death »).



**Répartition des patients dans les états du modèle :**

- A l'initiation, les patients sont répartis dans les 12 premiers états de santé sur la base des caractéristiques des patients observées à l'inclusion dans l'essai clinique APOLLO, et ce, de manière équivalente pour l'ensemble des bras de comparaison considéré dans le modèle.
- Les probabilités de transition entre les 12 états de santé possibles tiennent compte du score PND et du niveau de NT-proBNP
- Les patients dans l'état PND 0 sont considérés asymptomatiques. La répartition initiale des patients ne prend pas en compte l'état PND 0 car patisiran n'est pas indiqué pour les patients asymptomatiques. Les patients peuvent cependant entrer dans le modèle dans l'état PND I et voir leur état s'améliorer pour passer dans l'état PND 0 au cours du temps. L'absence de symptômes dans l'état PND 0 est jugé temporaire et c'est pourquoi les patients n'arrêtent pas leur traitement dans cet état.

L'industriel a développé un modèle *de novo*, limitant la possibilité de le comparer aux modèles existants dans la même aire thérapeutique, il était donc attendu une validation d'autant plus approfondie de ce modèle.

Le modèle reflète la progression de la maladie en termes d'atteinte neuropathologique et cardiaque.

Au même titre que le système FAP, le système de scoring PND est communément utilisé pour refléter la progression de la maladie. Il existe un mapping permettant de recouper ces deux scoring.

La structure du modèle proposée conduit à 144 transitions possibles basées sur le stade de sévérité de la maladie selon la classification PND et l'atteinte cardiaque évaluée par le marqueur de suivi NT-proBNP qui sont des critères exploratoires de l'essai APOLLO.

Pas de réserve

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p><b>Hypothèses</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Les durées de traitement pour patisiran prennent en compte les arrêts de traitement de l'essai APOLLO ;</li> <li>- Les patients dans le groupe PND IV sont ou continuent d'être traités par patisiran ;</li> <li>- Les évènements indésirables sont considérés comme des évènements intercurrents ;</li> <li>- Les doses de traitements reçus pour patisiran et son comparateur sont celles administrées dans l'essai APOLLO ;</li> <li>- Le gaspillage du produit est pris en compte en analyse de référence ;</li> <li>- Aucune durée maximale de traitement n'est appliquée avec patisiran.</li> </ul>	<p>Acceptable</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Evénements intercurrents</b></p> <p><b>Arrêts de traitement pour patisiran</b> : étude APOLLO KM issue de l'essai clinique APOLLO, extrapolée par la loi Lognormal. Le choix du modèle paramétrique le plus adapté s'est appuyé sur les critères statistiques, AIC et BIC.</p> <p><b>Evénements indésirables</b> : étude APOLLO</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sélection des EI graves survenant avec une fréquence <math>\geq 2\%</math> dans au moins un des deux bras de traitement de l'étude APOLLO ;</li> <li>- Probabilité d'avoir un EI prise en compte à chaque cycle : les fréquences des EIG mesurées sur la durée de l'essai ont été ramenées à des fréquences par cycle applicable dans le modèle.</li> </ul>	<p>Acceptable</p> <p>Arrêt de traitement : le choix de la fonction paramétrique est correctement justifié et testé en AS.</p>	<p>Pas de réserve</p>
<p><b>Gestion de la dimension temporelle :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Durée de simulation</u> : 40 ans</li> <li>- <u>Cycles</u> : tous les 6 mois, basé sur la pratique clinique avec correction de demi-cycle</li> </ul>	<p>Un HT de 20 ans est retenu par le SEESP en analyse de référence.</p> <p>La durée des cycles est acceptable.</p>	<p>Pas de réserve</p>



## Evaluation déposée par l'industriel

## Analyse critique SEESP

Réserves  
CEESP

## Méthode d'estimation des probabilités de transition entre les états du modèle

## Source des données pour patisiran et BSC : étude pivot APOLLO

Etude de phase III, randomisée 2 :1 (N=225 patients) multicentrique, internationale, contrôlée versus placebo en double aveugle. Le suivi médian de 18,6 mois au cut-off du 17 août 2017 a montré, en faveur du bras patisiran :

- [critère de jugement principal] : une différence de variation du score mNIS+7 entre les deux groupes statistiquement significative de -34 points (IC95% [-39,9 ; -28,1] ; p=9,26.10-24) ;
- [critère de jugement exploratoire] : à 18 mois, un bénéfice clinique selon le stade PND de sévérité de la maladie. La proportion de patients stables (pas de changement de l'état PND) était de 64,9% vs 29,9% ;
- [critère de jugement exploratoire] : à l'inclusion la concentration moyenne de NT-proBNP était similaire entre les groupes patisiran et placebo (726,92 ng/L et 711,10 ng/L), à 18 mois, la concentration en NT-proBNP avait diminué dans le groupe patisiran (atteignant 544,09 ng/L) et avait augmenté dans le groupe placebo (1116,75 ng/L).

## Matrice de transition patisiran et BSC pour les trois premiers cycles = 18 mois (= durée de suivi de l'étude APOLLO)

- Les matrices de transition : construites à partir des probabilités de transition observées dans l'essai APOLLO. Les matrices de transition décrivent l'évolution du score PND en fonction du niveau de NT-proBNP (haut ou bas). Comme le nombre de patients inclus dans APOLLO ne permet pas de renseigner l'ensemble des transitions possibles dans le tableau de contingence (144 cellules), une correction bayésienne a été ajoutée (recommandations Briggs et al.) en utilisant une distribution de Dirichlet comme a priori non informatif (i.e. une probabilité de XXXX était distribuée à chaque transition possible).
- Transplantation hépatique : dès le premier cycle, une proportion de patients présentant un score PNDI et sans atteinte cardiaque est supposé bénéficier d'une greffe. Ces patients sont par la suite restreints aux états de santé « OLT » et « post-OLT ».

La structure de modèle *de novo* proposée par l'industriel permet d'utiliser directement les données de l'essai APOLLO.

Les données disponibles dans l'essai APOLLO ne permettent pas d'estimer l'ensemble des probabilités de la matrice de transition lié aux choix de la structure du modèle.

1/ Compte tenu du niveau de détails de la matrice de transition (144 transitions possibles) par rapport à l'effectif de patients inclus dans l'essai clinique APOLLO (n=148 patients pour les bras patisiran dont 11 données manquantes, et n=77 patients pour le bras BSC dont 25 données manquantes), la majorité des probabilités de transition sont estimées sur la transition observée d'un ou deux patients.

2/ Les corrections et hypothèses proposées pour estimer les probabilités non observées dans l'essai APOLLO, notamment en utilisant la distribution de Dirichlet, conduisent à des probabilités qui ne sont pas plausibles cliniquement (probabilité identique de passer du score PND IV au score PND 0, I, II ou III). Le scénario extrême testé par l'industriel qui consiste à appliquer une probabilité = 0 pour les transitions non observées dans l'essai APOLLO ne permet pas de valider la structure proposée.

Il était attendu que les probabilités de transitions non observées dans l'essai APOLLO soient validées à partir de données de la littérature sur l'histoire naturelle de la maladie et d'avis d'experts.

La transplantation hépatique n'aurait pas dû être retenue dans l'analyse de référence.

Réserve  
importante

**Evaluation déposée par l'industriel**

**Analyse critique SEESP**

**Réserves CEESP**

**Extrapolation des données cliniques au-delà de 18 mois**

**Patisiran : même matrice que pour les 18 premiers mois (étude APOLLO)**

L'étude OLE (étude d'extension monobras en ouvert de APOLLO, ref. ALN-TTR02-003), présentant des données à 24 mois pour patisiran, a montré des évolutions de long terme de score PND positives, stables ou négatives et des changements de niveau de NT-proBNP similaires à ceux enregistrés dans l'étude APOLLO.

**Comparateur BSC**

L'effet du bras placebo sur l'évolution du score PND et sur le niveau de NT-proBNP est extrapolé par deux fonctions statistiques de manière indépendante :

- **Evolution du score PND** : la matrice de transition liée au score PND est estimée à partir des taux de progression / aggravation des scores PND de l'étude APOLLO
- L'étude Adams et al. a montré que le score PND était significativement corrélé au score NIS → exploitation de l'évolution moyenne du score NIS, issue de l'essai APOLLO, pour valider indirectement la proportion de patients qui ont un score PND qui s'améliore, reste stable ou se dégrade par cycle.
- **Evolution moyenne du niveau de NT-proBNP** : la publication Ruberg *et al.* présente des données décrivant l'évolution du NT-proBNP chez des patients atteints d'amylose systémique sénile ou d'ATTR héréditaire avec une augmentation de NT-proBNP de 1816 pg/ml tous les 6 mois => application de la fonction Gamma.

**Analyses complémentaires :**

**1/ Inotersen :**

- Comparaison indirecte à partir des essais APOLLO (patisiran) et NEURO-TTR (inotersen)
- Comparaison deux à deux patisiran *versus* inotersen
- Estimation des probabilités de transition « worse/ no change/ improve » des états PND sur 18 mois

18 mois	Onpattro	Tegsedi
PND Improved	8,7%	3,8 %
PND No Change	69,6%	30,2 %
PND Worsened	21,7%	66,0 %

Si des données à 24 mois ne peuvent pas être considérées comme des données à long terme pour justifier l'utilisation de données à 18 mois, le choix d'appliquer la même matrice que pour les 18 premiers mois au-delà de 18 mois est acceptable.

Pas de réserve

La validation de l'évolution des scores PND par rapport au score NIS selon l'étude Adams *et al.* est acceptable.

La publication de Ruberg *et al.* 2012 présente une étude longitudinale conduite chez 29 patients atteints d'amylose TTR avec manifestation cardiaque (n=18 patients de type sauvage et n=11 patients mutés V1221), avec un suivi médian de 15,5 mois chez une population plus âgée que dans APOLLO. Les arguments avancés par l'industriel pour justifier le recours à la publication de Ruberg *et al.* plutôt que d'extrapoler les données de l'essai APOLLO ne sont pas recevables.

Réserve importante sur la fonction cardiaque

De plus, dans la publication de Ruberg *et al.* il est rapporté une augmentation de NT-proBNP de 1816pg/ml tous les 6 mois alors que dans l'essai APOLLO le NT-proBNP n'augmente en moyenne au bout de 18 mois que de +406pg/ml. Ce choix entraîne une surestimation du RDCR (testé par le SEESP). Ce paramètre n'a pas été testé en AS.

**1/ Inotersen**

L'ITC (indirect treatment comparison) patisiran vs inotersen soumise par l'industriel est peu détaillée et présente les limites suivantes :

- les résultats pour inotersen ont été extrapolés sur la base du modèle de patisiran (fondé sur les scores PND) ;
- hypothèse non documentée et non conservatrice d'une efficacité cardiaque d'inotersen identique à celle du bras « meilleurs soins de support » ;
- seule l'analyse qui prend en compte une mortalité liée au score PND est acceptable, celle liée au niveau de NT pro BNP n'est pas retenue.

La comparaison deux à deux sans construction d'une

Réserve importante sur les comparaisons menées 2 à 2, excluant les BSC

**Evaluation déposée par l'industriel**

**Analyse critique SEESP**

**Réserves  
CEESP**

frontière d'efficience incluant patisiran, inotersen et les meilleurs soins de support n'est pas conforme.

**2/ Tafamidis :**

- La méthode de Bucher a été retenue pour effectuer une comparaison indirecte, pour deux raisons principales : 1/ les deux essais (APOLLO et Fx-005) utilisaient le même comparateur clinique (placebo), et 2/ aucune étude n'a permis de mettre en exergue l'impact de caractéristiques à l'inclusion sur les effets traitement.
- Comparaison deux à deux patisiran *versus* tafamidis.

Une analyse multi-option intégrant patisiran, tafamidis et BSC était attendue. La comparaison deux à deux sans construction d'une frontière d'efficience incluant patisiran, tafamidis et les meilleurs soins de support n'est pas conforme.

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
<p><b>Probabilité de décès</b> Indépendante des traitements et dépendante des stades PND et NT-proBNP.</p> <p><b>1- Survie des patients recevant une greffe hépatique : survie post-transplantation</b> Etude Ericzon et al., analyse rétrospective d'un registre international (Familial Amyloidosis Polyneuropathy World Transplant Registry) avec un recul de 20 ans pour près de 2 000 patients transplantés : d'avril 1990 à décembre 2010, les données sur 1940 patients ont été recueillies dans 77 centres spécialisés dans la TH.</p> <p><b>2- Survie des patients ne recevant pas de greffe hépatique</b> Le modèle repose sur l'exploitation couplée de : 1/ la mortalité des patients en population générale, 2/ l'espérance de vie actuelle des patients présentant une ATTR héréditaire avec polyneuropathie, 3/ données de mortalité (selon le score PND et selon le niveau de NT-proBNP).</p>	<p>La transplantation hépatique n'aurait pas dû être retenue en analyse de référence.</p> <p>Acceptable</p>	<p>Pas de réserve</p>

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
-------------------------------------	------------------------	----------------

**Validation du modèle**

Acceptable

Pas de réserve

Validité interne

- vérifications des formules et de l'enchaînement des macros et fonctions pour certaines analyses (analyses déterministes et probabilistes).
- experts cliniciens (Pr. David Adams et Violaine Planté), ont été sollicités, au cours du processus de développement, pour valider les choix structurants effectués pour la modélisation

Validation externe

- Peu de données de long terme existent dans cette maladie rare.
- Le modèle a été calibré afin d'obtenir la survie dans le bras BSC coïncidant avec l'espérance de vie observée en pratique réelle. La survie globale a été estimée à 8,25 ans en France, comme la moyenne pondérée des espérances de vie de 12 ans et 7 ans observées dans Centre de Référence des Neuropathies Amyloïdes Familiales et Autres Neuropathies Périphériques Rares (NNERf) - Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neuropathie amyloïde familiale pour les patients avec forme précoce V30M « early onset » (environ 25% des patients en France) et forme tardive V30M « late onset » (environ 75% des patients en France) respectivement.

**Identification, mesure et valorisation des résultats de santé**

**Sources données : essai clinique APOLLO, questionnaire EQ-5D-5L**

- mapping des données EQ-5D-5L en EQ-5D-3L (Van Hout et al. 2012)
- algorithme français de dérivation de l'utilité (Chevalier et al. 2013)

Réserve majeure

**Méthode d'estimation des utilités**

**1/ liées aux états de santé :**

- La qualité de vie liée à la santé est considérée comme dépendante du statut clinique du patient, stratifiés par catégories PND et NT-proBNP et une analyse de régression a été développée pour identifier la relation entre la QVLS et les paramètres définissant les états de santé du modèle.
- Evolution des utilités au sein d'un même état PND :
  - ⇒ Au cours des 15 premières années simulées dans le modèle (observé dans essai APOLLO et étude OLE) : dans le bras patisiran, une augmentation de [XXXXXXXX] de la QVLS au sein même d'un score PND ; à l'inverse dans le bras BSC, diminution de [XXXXXXXX] de la QVLS au cours du temps au sein

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat de patisiran dans la population de l'indication n'est pas acceptable et soulève une réserve majeure portant sur le choix de modéliser des utilités qui augmentent au cours du temps dans le groupe traité par patisiran et qui diminuent dans le groupe traité par « meilleurs soins de support ».

Cette réserve est détaillée en Annexe 3.

Ce choix, en faveur de patisiran, est insuffisamment justifié au regard des données de l'essai APOLLO sur 18 mois, ni au-delà de cette période d'observation et a un impact majeur sur le RDCR (+ 53 % d'augmentation en supprimant l'évolution des utilités par état de santé ; analyse réalisée par

**Evaluation déposée par l'industriel**

**Analyse critique SEESP**

**Réserves  
CEESP**

- ⇒ d'un même score PND. Estimations issues d'un modèle de régression.
- ⇒ Au-delà de 15 ans : maintien des scores (source : Coehlo et al. 2017).
- ⇒ Utilités bornées par l'utilité de la population générale au même âge
- Greffe hépatique : Une étude menée par Ratcliffe et al. a estimé l'utilité à trois mois après une greffe du foie à 0,67, à 6 mois après à 0,71 et à 12 mois après à 0,77 ; cette utilité a même été maintenue jusqu'à 24 mois. Aucune désutilité pour greffe de foie n'était rapportée au-delà de six mois
- En fonction du niveau de NT-proBNP : un score de désutilité de 0,0635 lorsque le niveau de NT-proBNP est supérieur à 3000 pg/ml (source : Sullivan et al. 2006)
- Impact sur les aidants testé en scénario : un score de désutilité de 0,01 associé à l'impact sur les aidants pour tous les patients ayant un score PND IV (source : évaluation Tafamidis NICE)

**2/ Désutilités liées aux événements indésirables**

L'impact des évènements indésirables n'a été pris en compte à travers une désutilité. L'impact potentiel des EIG liés au traitement est déjà pris en compte implicitement par les différentes mesures d'utilités par bras de traitement.

**3/ Analyses complémentaires**

- **Utilités associées à tafamidis**

En l'absence d'informations spécifiques, les utilités du bras BSC de l'essai APOLLO sont appliquées à tafamidis dans les scénarios 6a et 6b.

- **Utilités associées à inotersen**

En l'absence de données d'utilités publiées pour inotersen, les mêmes utilités ont été utilisées que celles de patisiran, réduites de [XXXXXX] points, sur la base de la différence de Norfolk observée dans l'ITC.

le SEESP).

A la suite de l'ET, l'industriel a réalisé des analyses complémentaires en modifiant le plateau des valeurs d'incrément et de décrétement d'utilité de 15 ans à 10 ans et à 7 ans. Ces analyses complémentaires, appliquant des nouveaux plateaux arbitraires, ne permettent pas de répondre à la problématique d'évolution des utilités par état de santé en fonction du traitement reçu.

Il aurait été acceptable d'utiliser en AR un modèle sans incrément ou décrétement d'utilité associé au traitement (patisiran ou BSC) et en AS des scénarios avec les scénarios proposés par l'industriel, avec plusieurs plateaux, par ex à 15 ans, 10 ans, 7ans. Cela n'a pas été proposé par l'industriel.

La transplantation hépatique n'aurait pas dû être retenue en analyse de référence.

Un scénario appliquant à tafamidis les utilités estimées dans le dossier soumis au NICE a été proposé (mais sans analyse de sensibilité).

**Identification, mesure et valorisation des coûts**

Pour renseigner les coûts associés aux états de santé, l'industriel a eu recours à un Panel Delphi composé de 3 experts français. Les experts ont renseigné plus d'une centaine de postes de coût pour décrire la prise en charge de l'ATTRh.

Réserve importante

Le choix de l'industriel de proposer un coût par état dépendant de la stratégie de prise en charge des patients

Poste	Source	Valeur (par cycle)
<b>Pendant la période sans transplantation hépatique</b>		
Coût d'acquisition des médicaments	-Patisiran : prix PPTTC revendiqué -Comparateurs : Assurance maladie	-Patisiran : [XXXXXXXXXX]€

Evaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
		-BSC : 0€	(patisiran / BSC) en supposant une réduction de 43 % des coûts liés à la polyneuropathie et de 33 % des coûts liés à la cardiomyopathie (sur avis d'experts) pour patisiran par rapport au BSC n'est pas recevable.
Coût d'administration	<p><u>HDJ :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- GHM «28Z17Z Chimiothérapie pour affection non tumorale, en séances»</li> <li>- Coût issu de l'Echelle nationale des coûts (ENCC, ATIH) 2015</li> </ul> <p><u>Transports :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bases médico-administratives DAMIR 2015 et EGB 2013</li> </ul>	<p>Patisiran : 4721,81€</p> <p>BSC : 0€</p> <p>Patisiran : 205,15€</p> <p>BSC : 0€</p>	<p>Suite à l'ET et à la demande du SEESP, l'application d'un coût unique par état de santé a été proposée dans un scénario uniquement sans analyse de sensibilité.</p> <p>La valorisation des coûts n'est pas clairement expliquée par l'industriel, et des incohérences existent (par exemple le nombre d'heures de home service pour un cycle pour le stade PND IV). Les calculs sont intégrés dans le modèle mais aucun n'est détaillé dans le rapport technique. Une comparaison des postes de coûts identifiés par les experts en utilisant les données du PNDS permettrait de valider les choix retenus.</p>
Coût de la prise en charge des EI	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Prise en charge : Valorisation : PMSI / ENCC</li> <li>-Transports (pour les EI nécessitant une hospitalisation)</li> </ul>	<p>(Incluant les transports)</p> <p>Patisiran : 234 €</p> <p>BSC : 504 €</p>	
Soins de support	<p><u>Consultations :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EGB 2013 (incluant les dépassements éventuels)</li> <li>- Coût de transports pour les consultations à l'hôpital</li> </ul> <p><u>Dispositifs médicaux</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Base des coûts LPP (AMELI)</li> <li>- Sites de vente spécialisés pour les produits/aménagements non remboursés</li> </ul> <p><u>Co-médications :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Base des médicaments et informations Tarifaires (Assurance Maladie),</li> <li>- Tarif infirmier (AMELI)</li> </ul> <p><u>Soins hospitaliers</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Classification commune des actes médicaux (CCAM), NABM, ENCC 2015</li> </ul>	<p><u>Patisiran et BSC :</u></p> <p><u>Pour la polyneuropathie :</u></p> <p>PND 0 : XXXX €</p> <p>PND I : XXXXXX €</p> <p>PND II : XXXXXX €</p> <p>PND IIIA : XXXXXX € €</p> <p>PND IIIB : XXXXXX € €</p> <p>PND IV : XXXXXX € €</p> <p><u>Pour la cardiomyopathie :</u></p> <p>NT-proBNP&lt;3000 pg/ml : 4 XXXXX € €</p> <p>NT-proBNP≥3000 pg/ml : XXXXX € €</p>	

Evaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserves CEESP
Coûts de fin de vie	<u>Hospitalisation</u> - GHM 23Z02Z « Soins Palliatifs, avec ou sans acte » - Coût issu de l'Echelle nationale des coûts (ENCC, ATIH) 2015	(Coût unique)  8045 €	
Pendant la période avec transplantation hépatique			
Coûts de la prise en charge des transplantations hépatiques	Littérature et analyses PMSI (ENCC 2015)	Coût unique : Transplantation hépatique : 76 846 € Coût additionnel après progression du score PND : 35 863 € Par cycle : Coût de la greffe dans la 1ère année : 42 082 € Coût de la greffe après la 1ère année : 4 816 €	

### Analyse de l'incertitude

#### Analyses de sensibilité déterministes :

- les paramètres liés à l'efficacité de patisiran et du BSC après 18 mois ;
- les paramètres liés à la mortalité spécifique ;
- les valeurs des scores d'utilité utilisées dans les deux bras de l'analyse ;
- l'évolution des scores d'utilité dans le temps ;
- les différents coûts relatifs aux traitements ou suivi (administration, transport, soins de support, EI)

L'industriel a réalisé des analyses en scénario complémentaires en faisant varier les paramètres un à un et sans aucune analyse de sensibilité, ne permettant pas de retenir une analyse de référence valide.

Réserve majeure

#### Analyses de sensibilité probabilistes : 1 000 itérations

- caractéristiques de la population : âge, poids, % d'hommes
- Répartition des patients à l'inclusion : PNDI, PNDII, PNDIIIA, PNDIIIB, PNDIV
- NT-proBNP : taux initial, % de patients >3000
- Risque de décès
- Evolution de la pathologie : delta NT-proBNP pour la période d'extrapolation
- Transplantation hépatique : %TH, temps d'attente, SG post-TH, % progression PND post-TH, temps médian pour progression PND
- Qualité de vie : 1/ par score PND : paramètre de régression pour tous les scores, temps de traitement sous patisiran et BSC, utilité maximum sous patisiran, utilité



**Evaluation déposée par l'industriel**

**Analyse critique SEESP**

**Réserves  
CEESP**

minimum sous BSC ; 2/ post-TH ; 3/ autres paramètres : désutilité associée aux aidants et à l'atteinte cardiaque

- % EI sous patisiran et BSC
- Temps sous traitement
- Coûts

Analyses en scénarios :

- HT 10, 20 et 30 ans
  - Taux d'actualisation 0%, 2,5% et 6%
  - Gestion des données manquantes : scenario 1a : correction « conservatrice », 1b : correction « optimiste »
-

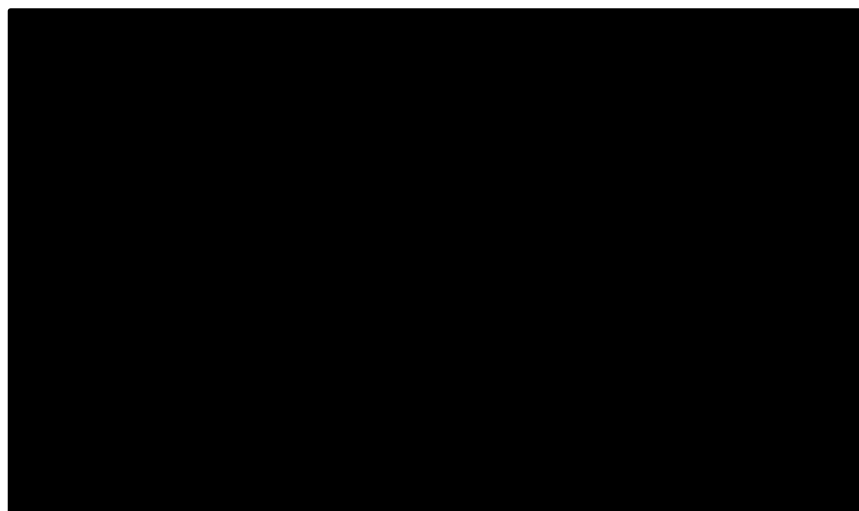
## 5. Annexe 3 - Présentation détaillée de la réserve majeure sur les données d'utilité

Les données d'utilité ont été estimées à partir de l'essai pivot APOLLO (cf. Tableau 3).

**Tableau 3. Sources pour l'estimation des données d'utilité**

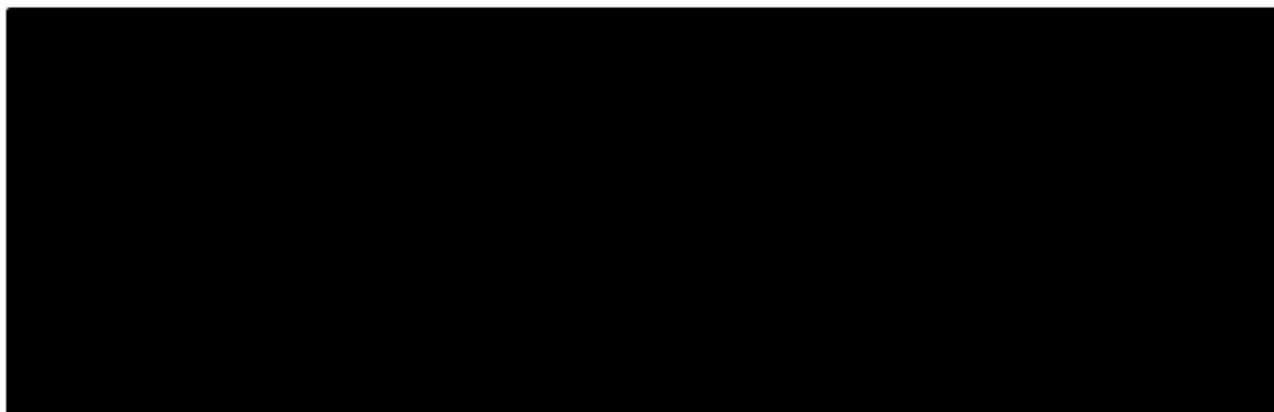
Source	Nature
Essai clinique : APOLLO	Etude de phase III, randomisée 2 :1 (N=225 patients) multicentrique, internationale, contrôlée versus placebo en double aveugle. La qualité de vie évaluée par le questionnaire EQ-5D-5L était un critère de jugement exploratoire.
Chevalier J et al. 2013	Algorithme français de dérivation de l'utilité
Van Hout et al. 2012	Fonction de mapping pour passer de données EQ-5D-5L à EQ-5D-3L

Le questionnaire EQ-5D était soumis aux patients à l'inclusion (n=76/77 pour patisiran et n=148/148 pour BSC), à 9 mois et à 18 mois (n=55/77 pour patisiran et n=138/148 pour BSC).



**Figure 1. Evolution des scores d'utilité moyens français (EQ-5D-5L) au cours du temps, par score PND et par bras**

L'industriel a développé une analyse de régression pour identifier la relation entre la qualité de vie et les paramètres définissant les états de santé du modèle. Les résultats de la régression sont présentés dans le

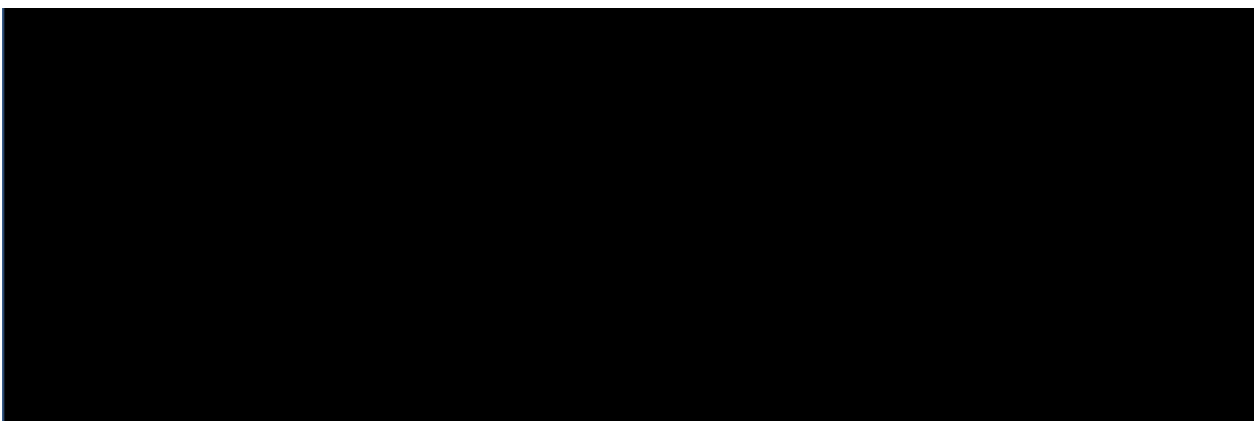
**Tableau 4. Scores d'utilité issus d'APOLLO**

Le modèle intègre, dans le bras patisiran, une augmentation du score d'utilité à chaque cycle, au sein d'un même état de santé PND (XXXXXXXX), et justifie cette approche sur les données observées pendant les 18 mois de l'essai APOLLO (cf. Figure 1). À l'inverse, la modélisation suppose que la qualité de vie des patients du bras BSC diminue avec le temps, en appliquant un décrétement d'utilité à chaque cycle au sein d'un même état de santé PND (XXXXXXXX). Cette amélioration et cette détérioration sont appliquées sur les 15 premières années de l'horizon temporel, au-delà de 15 ans, les scores d'utilité atteints sont maintenus.

L'industriel justifie cette approche sur les points suivants :

- L'évolution des scores d'utilité par score PND au cours du temps dans l'essai APOLLO (cf. Figure 1) : l'industriel soutient que l'analyse des questionnaires EQ-5D-5L tend à montrer une amélioration de la qualité de vie dans le bras patisiran au cours du temps, versus une dégradation pour le bras placebo, quel que soit le score PND du patient hormis au 9<sup>ème</sup> mois pour le score PND IIIB ;
- Les conclusions des études OLE de patisiran (AANEM Poster Global OLE 12 month data) : dans l'étude OLE (Open Label Extension) est observée une maintenance des effets allant bien au-delà des 18 mois, sur les paramètres d'efficacité (cf. données OLE) ;
- la publication de Coelho et al. 2017, dans laquelle le score de Norfolk augmente (ce qui signifie une plus mauvaise qualité de vie) pendant près de 15 ans, après quoi il se stabilise.

Les évolutions dans le temps des utilités au sein des états PND sont bornées pour éviter que les utilités n'atteignent un niveau trop élevé, elles ne peuvent pas dépasser l'utilité de la population générale française au même âge (cf. Tableau 5).

**Tableau 5. Bornes appliquées aux données d'utilité**

### Analyse critique de la HAS

L'estimation des données d'utilité par état de santé PND à partir de questionnaires EQ-5D-5L collectés dans l'essai pivot APOLLO, la fonction de mapping de Van Hout *et al.* et l'application de l'algorithme de Chevalier *et al.* sont acceptables.

L'hypothèse selon laquelle la qualité de vie augmente au cours du temps au sein d'un même état de santé PND pour le bras patisiran (c-à-d. un même score PND) et diminue pour le bras BSC n'est pas justifiée et en faveur de patisiran. En effet, les arguments avancés par l'industriel ne sont pas recevables :

- les données de qualité de vie issues de l'essai APOLLO montrent une tendance, mais qui n'est pas confirmée par le score PND IIIB à 9 mois et cela n'est pas pris en compte dans le modèle ;
- l'étude d'extension OLE conclut uniquement sur des données d'efficacité (mNIS+7) et de tolérance, elle ne permet donc pas de conclure sur une amélioration de la qualité de vie pour le bras patisiran et une dégradation pour le bras BSC ;
- la publication de Coelho *et al.* 2017<sup>3</sup> : si l'instrument Norfolk QoL-DN permet de capturer la qualité de vie des patients, l'étude ne permet pas de soutenir l'hypothèse d'évolution des données d'utilité pour un même stade FAP sur 15 ans. L'étude évaluait notamment la relation entre la durée de début des symptômes et le score Norfolk QoL-DN (Figure 4-C dans la publication).

De plus, la nécessité de recourir à des bornes pour éviter que les utilités atteignent un niveau trop élevé pour le bras patisiran et trop bas pour le bras BSC illustre les difficultés d'estimation associées à cette approche. Par ailleurs, les bornes choisies et non justifiées par l'industriel ne semblent pas plausibles au regard de l'évolution clinique de la pathologie : par ex. dans le bras patisiran un score d'utilité de 1 (équivalent à la parfaite santé) pour le score PND II correspondant à un patient atteint d'hATTR et présentant des difficultés à la marche sans aide ; dans le bras BSC, des scores d'utilité négatifs dès le stade PND I.

Tel que demandé lors de l'échange technique, il était attendu en analyse de référence une approche plus réaliste et conservatrice. L'industriel a réalisé deux scénarios, modifiant le seuil de 15 ans en 10 ans (+10,5 %) et en 7 ans (+3,1 %) ne permettant pas de répondre à la problématique de l'évolution des utilités au cours du temps dans un même état de santé et en fonction du traitement reçu.

Le SEESP a réalisé une analyse en supprimant l'hypothèse d'évolution de la qualité de vie au cours du temps au sein d'un même état de santé et en fonction du traitement reçu (patisiran ou BSC). Selon cette analyse, le RDCR augmente de 53 %.

Compte tenu de ces éléments, la modélisation de la qualité de vie telle que proposée par l'industriel n'est pas acceptable et soulève une réserve majeure.

<sup>3</sup> Etude observationnelle transversale monocentrique réalisée au Portugal entre 2008-2009 sur 66 patients hATTR mutés V30M dont l'objectif était d'évaluer la relation entre les stades FAP avec les aspects cliniques de la maladie évalués par le score NIS-LL et le score Norfolk QoL-DN.

## 6. Annexe 4 – Echange technique

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

A la suite du projet d'avis validé le 14 mai 2019, l'industriel a souhaité présenter ses commentaires lors d'une audition qui a eu lieu le 12 juin 2019.

### ÉCHANGE TECHNIQUE

#### Evaluation médico-économique du patisiran dans le traitement de l'amylose à transthyrétine héréditaire (hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou 2

##### PARTIE I

1. **La structure du modèle proposé conduit à 144 transitions possibles. Les données disponibles dans l'essai APOLLO ne permettent pas d'estimer l'ensemble des probabilités de la matrice de transition. Les corrections et hypothèses proposées, notamment en utilisant la distribution de Dirichlet, conduisent des probabilités de transition qui ne semblent pas cliniquement plausibles. En l'état, le modèle proposé n'est pas acceptable.**

*Explication : pour un patient avec un niveau NT-proBNP < 3 000 pg/ml, probabilités de transition identiques (██████) de passer du score PND IV au score PND 0, I, II ou IIIA/B [cf tableau 79 page 23 du rapport technique].*

Deux options :

- **Option 1** – conserver la structure actuelle à condition de pouvoir :
    - Justifier cliniquement toutes les probabilités de transition non observées dans l'essai APOLLO et estimées dans la matrice de transition du modèle (littérature sur l'histoire naturelle de la maladie et validation par avis d'experts) ;
    - Valider la structure du modèle par rapport aux modèles existants dans la pathologie (cf. question 10).
  - **Option 2** – modifier la structure du modèle et proposer une structure fondée sur les stades FAP (familial amyloid polyneuropathies), plus communément utilisé pour cette pathologie.
2. **Le choix de modéliser, sur tout l'horizon temporel, une utilité qui augmente au cours du temps dans le groupe traité par patisiran et qui diminue dans le groupe traité par « BSC » ne semble pas valide et en faveur de patisiran. Il est attendu en analyse de référence une approche plus réaliste et conservatrice.**

*Explication : la nécessité de recourir à des bornes pour éviter que les utilités atteignent un niveau trop élevé ou trop bas illustrent les difficultés d'estimation associées à cette approche.*

**Si une nouvelle analyse médico-économique tenant compte de ces éléments peut être proposée auprès de la CEESP, la liste des questions faisant l'objet de la Partie II devra également être prise en considération. Dans ce cas seulement, l'envoi d'une version du rapport technique et du modèle Excel mis à jour est indispensable.**

**Dans le cas contraire, il est inutile de répondre aux questions de la Partie II.**

## PARTIE II

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées, l'ensemble des analyses de sensibilité mises à jour doit être fourni. Les rapports techniques mis à jour suite à l'échange technique doivent être fournis, en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que les modèles Excel associés.

**De façon générale, le recours à des avis d'expert doit préciser :**

- **L'identité des experts sollicités ;**
- **Les données documentées ;**
- **Les critères de sélection des experts ;**
- **Le nombre d'experts sollicités et nombre d'experts ayant répondu ;**
- **La déclaration de liens d'intérêts potentiels ;**
- **La méthode de recueil de leur avis ;**
- **Les questions posées et réponses apportées.**

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
<b>PARTIE I</b>		
Structure du modèle : fondée sur les scores PND	En fonction de la réponse à la partie I	Q1
Utilités : évolution au cours du temps en fonction du traitement	En fonction de la réponse à la partie I	Q2
<b>PARTIE II</b>		
Horizon temporel : vie entière	20 ans	Q3
Population simulée : mITT d'APOLLO	ITT APOLLO	Q9
Structure du modèle : intègre la transplantation hépatique	Ne pas intégrer la transplantation hépatique	Q11
Extrapolation NT-proBNP groupe « BSC » : Ruberg et al.	Approche conservatrice entre Ruberg et APOLLO	Q15
Utilités : impact des aidants intégrés	Ne pas intégrer les aidants	Q20
Coûts : réduction des coûts de soins de support par état de santé pour le groupe patisiran	Ne pas appliquer de réduction des coûts de soins de support pour patisiran	Q21
Coûts : coefficient dose-intensité relative appliqué au patisiran	Ne pas intégrer le coefficient	Q23
Coûts de transport : remboursement appliqué à 24 % des patients	Remboursement pour 100 % des patients	Q24

### Choix structurants

#### Horizon temporel

3. Au regard des données épidémiologiques disponibles, il est attendu un horizon temporel de 20 ans en analyse de référence.

#### Population d'analyse

4. Sauf justification contraire, il est attendu que la population d'analyse soit cohérente avec la population de l'indication d'AMM et de demande de remboursement, soit les adultes atteints d'amylose hATTR, de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

### Comparateurs

5. **Pouvez-vous décrire les traitements prescrits dans le bras placebo de l'essai clinique APOLLO, correspondant au comparateur « soins de supports optimaux » (« best supportive care », BSC) dans le modèle et les comparer à la pratique française ?**
6. Des données descriptives des traitements utilisés dans la pratique française pour traiter la population cible du patisiran sont attendues pour justifier le choix des comparateurs retenus dans le modèle.

7. La justification sur le libellé de l'AMM pour exclure inotersen n'est pas recevable. Considérant que les indications sont les mêmes pour patisiran et inotersen, et les données de l'essai clinique NEURO-TTR étant publiées, il est attendu un scénario intégrant inotersen dans les comparateurs du modèle sur la base d'une comparaison indirecte, sauf justification contraire.

## Modélisation

### Population simulée

8. Pouvez expliquer pourquoi 30 % des patients sélectionnés dans l'essai APOLLO n'ont finalement pas été randomisés et traités (population mITT) ?  
*Explication : sur les 323 patients sélectionnés pour participer à l'étude (pop. ITT), 225 patients ont été randomisés et traités (pop. mITT).*
9. **Il est attendu que les caractéristiques de la population ITT et non mITT soient prises en compte dans la population simulée, sauf justification contraire. Un scénario simulant la population mITT pourra être proposée en scénario.**

### Modèle

10. **L'ICER a publié en août 2018 un rapport évaluant patisiran dans la même indication en faisant des choix de modélisation différents. Il est attendu une analyse comparant les deux analyses économiques en termes de choix structurants, modélisation, données d'utilité et résultats. Il est également attendu que les différences observées soient explorées et expliquées le cas échéant.**
11. **Il est attendu que l'analyse de référence ne retienne pas les deux états associés à la transplantation hépatique. Une analyse intégrant ces deux états peut être proposée en scénario.**

### Hypothèses

12. Il est attendu que l'hypothèse d'arrêt de traitement par patisiran des patients dans le groupe PND IV soit testée en analyse en scénario.

### Méthode d'estimation des probabilités de transition

13. **Pouvez-vous détailler la méthode de calcul des probabilités pour la matrice de transition jusqu'à 18 mois et sur la période d'extrapolation.**
14. Choix de la fonction statistique pour modéliser le score NT-proBNP :
- Pourquoi ne pas avoir utilisé les données observées dans APOLLO jusqu'à 18 mois avant d'ajuster avec une fonction statistique pour l'extrapolation sur l'horizon temporel ?
  - Pouvez-vous justifier le choix de la fonction gamma versus log-normale (justification graphique et statistique) ?
15. Extrapolation du niveau de NT-proBNP pour le groupe « BSC » :
- Pouvez-vous décrire la publication de Ruberg et al. utilisée comme source pour l'extrapolation de l'évolution des niveaux de NT-proBNP (présenter la population d'analyse et discuter la transposabilité à la population d'indication, le suivi médian etc.) ?
  - Comme cela a été fait pour le groupe patisiran, pouvez-vous tester un scénario qui utilise l'évolution des niveaux de NT-proBNP observée dans APOLLO pour la période d'extrapolation du groupe « BSC » ? Il est attendu que l'approche la plus conservatrice soit retenue en analyse de référence.
16. Arrêts de traitement : une analyse testant la fonction log-logistique pour ajuster la courbe TTD de patisiran est attendue en scénario (deuxième fonction ajustant le mieux les données selon les critères AIC/BIC).
17. Estimation de la surmortalité liée aux scores PND :
- Pouvez-vous décrire la publication de Suhr et al. 1994 utilisée et discuter de sa validité pour estimer les HR associés aux groupes B et C (tableau 30 page 84 du rapport technique) ?
  - Pouvez-vous tester une autre source de donnée en scénario. Une revue de la littérature permettant d'identifier d'autres sources de données plus récentes est attendue.
  - Pourquoi ne pas avoir estimé et appliqué un sur-risque de mortalité spécifique par stade par rapport à la mortalité de la population générale par âge et sexe ?

### Données d'utilités

18. Pouvez-vous détailler le recueil des données QoL *via* le questionnaire EQ-5D-5L collectées dans l'essai APOLLO (effectif de patients à chaque évaluation du questionnaire, fréquence d'évaluation, etc.).
19. Pouvez-vous tester une autre source de donnée d'utilités pour les deux groupes en scénario. Une revue de la littérature permettant d'identifier d'autres sources de données est attendue.
20. L'impact sur les aidants peut être proposé en analyse de sensibilité mais ne doit pas être retenu en analyse de référence.

### Données de coûts

21. **Il est attendu que soit retenu en analyse de référence un coût unique par état de santé, indépendamment du traitement reçu. Si justifié, la réduction de coûts de ■ % liés à la polyneuropathie et de ■ % liés à la cardiomyopathie pour patisiran par rapport au « BSC » peut être proposée en analyse de sensibilité.**
22. Pouvez-vous décrire précisément la méthodologie du panel Delphi (cf. recommandation générale le recueil d'avis d'experts en introduction page 2) ?  
→ *Explication : les consommations de ressources reposent uniquement sur les données obtenues dans le panel Delphi et ces données ont un impact important sur les résultats du modèle.*
23. Il est attendu que le coefficient dose-intensité relative appliqué au patisiran soit supprimé de l'analyse de référence. L'utilisation de ce coefficient peut faire l'objet d'une analyse de sensibilité.
24. Il est attendu que le coût des transports, estimé à 96,94 €, soit appliqué à 100 % des patients. Si justifié, le taux de 24 % de patients bénéficiant d'un remboursement de leur trajet pour une chimiothérapie peut être utilisé en analyse de sensibilité.

### Analyse complémentaire versus tafamidis

25. **Pouvez-vous documenter l'utilisation de tafamidis en pratique courante dans la population éligible à patisiran (% de patients traités hors AMM) ?**
26. **Pouvez-vous discuter la validité de la comparaison indirecte pour comparer patisiran au tafamidis compte tenu des essais retenus (schéma d'étude, profil des patients, critères de jugement, suivi etc.) ?**
27. Il est attendu que les données d'utilité estimées dans le dossier soumis au NICE soient appliquées au groupe tafamidis.

### Remarque concernant l'analyse d'impact budgétaire

L'estimation de la population cible en 2ème année de commercialisation (■ patients) et du CA correspondant (■ TCC) semble représenter la borne basse de l'estimation, très proche du seuil de 50M€. Par conséquent, une analyse d'impact budgétaire aurait été utile pour documenter l'impact financier pour l'Assurance Maladie attendu du fait de l'introduction de ce produit sur le marché.



## Bibliographie

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](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-11/guide_methodo_vf.pdf) la commission de transparence de Victoza®. 2015.

~





HAS

Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur  
[www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)