



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

AVIS D'EFFICIENCE

Zynteglo™
Bluebird bio

Traitement de la β -thalassémie chez les patients dépendants des transfusions, âgés de 12 ans ou plus, qui n'ont pas de génotype β^0/β^0 , éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA.

Date de validation par la CEESP : 11 février 2020

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

Sommaire

1.	Avis de la CEESP	7
1.1	Sur le contexte	7
1.1.1	Indication	7
1.1.2	Revendications de l'industriel	7
1.1.3	Extension à venir	8
1.1.4	Contribution d'association de patients	8
1.2	Sur l'analyse de l'efficience	8
1.2.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique	8
1.2.2	En ce qui concerne l'efficience	9
1.3	Sur l'analyse d'impact budgétaire	9
1.3.1	En ce qui concerne la conformité méthodologique	10
1.3.2	En ce qui concerne l'impact budgétaire	10
1.4	Conclusion de la commission	10
1.5	Données complémentaires attendues	11
2.	Synthèse des réserves émises par la CEESP	12
3.	Annexe 1 – Contexte de la demande	14
4.	Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficience	16
5.	Annexe 3 – Synthèse des résultats et des principales sources d'incertitude	24
6.	Annexe 4 – Analyse critique détaillée de l'étude d'efficience	26
6.1	Objectif de l'étude d'efficience	26
6.2	Choix structurants	26
6.3	Modélisation	28
6.3.1	Population simulée	28
6.3.2	Structure du modèle	30
6.3.2	Estimation des taux de complications	38
6.3.3	Estimation de la survenue d'événements indésirables sous Zynteglo™	41
6.3.4	Estimation du taux de recours à la PMA en cas d'infertilité	41
6.4	Mesure et valorisation des états de santé	42
6.4.1	Sources de données	42
6.4.2	Paramètres retenus	44
6.5	Mesure et valorisation des coûts	45
6.5.1	Coûts pris en compte	45
6.5.2	Mesure, valorisation et calcul des coûts	46
6.6	Validation	56
6.7	Résultats et analyses de sensibilité	59
6.7.1	Résultats de l'étude d'efficience	59
6.7.2	Résultats de l'analyse de référence en années de vie et en QALY	59
6.7.3	Résultats de coûts de l'analyse de référence	60
6.7.4	Analyse de l'incertitude	60
6.1	Discussion et conclusion	67
6.1.1	Discussion par l'industriel des résultats	67
6.1.2	Analyse et conclusion de la HAS	67
7.	Annexe 5. Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire	70
8.	Annexe 6. Analyse critique détaillée du modèle d'impact budgétaire	73
8.1	Objectif de l'analyse proposée	73

8.2	Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire.....	73
8.3	Méthode et hypothèses	75
8.4	Mesure et valorisation des coûts.....	77
8.5	Résultats de l'analyse d'impact budgétaire.....	82
8.5.1	Analyse de référence.....	82
8.5.2	Analyses de sensibilité sur l'impact budgétaire	85
8.5.3	Discussion des résultats par l'industriel.....	89
9.	Annexe 7. Echange avec l'industriel	91
	Bibliographie	101
10.	Bibliographie.....	102

Table des illustrations

Tableau 1. Choix structurants tels que présentés par l'auteur	26
Tableau 2. Présentation des caractéristiques des patients dans le pool d'essais cliniques et en France	28
Tableau 3. Répartition par âge pool des essais vs étude SNDS	28
Tableau 4. Distribution des niveaux de surcharge en fer par type pour les patients dépendants des transfusions (source : pool d'essais cliniques HGB-204 et HGB-205 vs registre français)	29
Tableau 5. Résultats d'efficacité du pool d'étude 204/205	36
Tableau 6. Distribution des niveaux de fer selon le type de surcharge pour les patients transfusions-réduit dans les études HGB-204 et HGB-205	37
Tableau 7. Odds ratios et probabilité de développer une complication endocrinienne	38
Tableau 8. Taux de complications intégrés dans le modèle en fonction du niveau de surcharge en fer	39
Tableau 9. Score d'utilité et de désutilités appliqués	44
Tableau 10. Volumes consommés et coûts unitaires	46
Tableau 11. Coûts associés au traitement par Zynteglo™	52
Tableau 12. Coûts associés à la préparation à un traitement par Zynteglo™ (hors coûts de transport)	52
Tableau 13. Coût de la PMA	53
Tableau 14 . Répartition par type de chélateur et par type d'administration (2016)	54
Tableau 15. Coût de suivi appliqué aux patients	55
Tableau 16. Valorisation de la prise en charge des complications en ville	55
Tableau 17. Valorisation de la prise en charge des complications à l'hôpital	55
Tableau 18. Validation interne des taux de complications	57
Tableau 19. Résultats en analyse de référence	59
Tableau 20. Résultats de santé de l'analyse de référence	59
Tableau 21. Résultats par poste de coûts de l'analyse de référence	60
Tableau 22. Tableau des résultats des analyses en scénario	61
Tableau 23. Paramètres des analyses de sensibilité déterministes	63
Tableau 24. RDCR de Zynteglo™ en fonction du prix	66
Tableau 25. Estimation de la population cible	74
Tableau 26. Population cible sur 5 ans	74
Tableau 27. Répartition des chélateurs du fer en 2016	75
Tableau 28. Parts de marchés dans le scénario avec Zynteglo™	76
Tableau 29. Evolution de la population cible et de la population rejointe dans le scénario avec Zynteglo™	77
Tableau 30. Tarifs des consultations	78
Tableau 31. Valorisation de la prise en charge des complications à l'hôpital	79
Tableau 32. Coût des complications par an et par patient	80
Tableau 33. Coûts par patient par composante de coûts par année	80
Tableau 34. Populations rejointes	82
Tableau 35. Coûts par scénario et par poste de coûts	82
Tableau 36. Impacts budgétaires annuels et cumulé	84
Tableau 37. Liste des paramètres testés en analyse de sensibilité déterministe	85
Tableau 38. Liste des paramètres testés en analyse de scénarios	87
Tableau 39. Résultats	89
Tableau 40. Résultats	89
Tableau 41. Résumé des demandes de modifications de l'AR	91

Figure 1. Représentation du modèle	33
Figure 2. Evolution de la survie sans thalassémie après une allogreffe (Galambun C 2013)	34
Figure 3. Plan coût-efficacité	62
Figure 4. Courbe d'acceptabilité	63
Figure 5. Diagramme de Tornado	65
Figure 6. Graphique représentant le lien entre le prix revendiqué de Zynteglo™ et le RDCR	66
Figure 7. Représentation graphique du modèle d'impact budgétaire	76
Figure 8. Parcours de soins des patients pris en charge par Zynteglo™	77
Figure 9. Parcours de soins des patients pris en charge par BSC.....	78
Figure 10. Répartition des coûts.....	81
Figure 11. Coût total par scénario et par année	84
Figure 12. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe (analyse de référence)	86

1. Avis de la CEESP

1.1 Sur le contexte

1.1.1 Indication

L'évaluation, présentée par le laboratoire Bluebird bio, soutient une demande de primo-inscription de Zynteglo™ (*Cellules CD34+ autologues encodant le gène β A-T87Q-globine*) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

La demande de remboursement concerne le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions, âgés de 12 ans ou plus, qui n'ont pas de génotype β 0/ β 0, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.

L'industriel estime la population cible à 141 patients à 5 ans.

1.1.2 Revendications de l'industriel

Pour cette primo-inscription, l'industriel revendique une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II), un RDCR de 151 003€/QALY *versus* les meilleurs soins de support (transfusions + chélateurs du fer) et un impact budgétaire de [REDACTED] d'euros cumulés sur 5 ans pour prendre en charge [REDACTED] patients pour un prix moyen du Zynteglo™ de [REDACTED] €.

Au prix revendiqué, les prévisions de ventes de Zynteglo™ sont estimées par l'industriel à [REDACTED] d'euros TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine suivant l'introduction de cette indication¹.

L'industriel revendique une incidence de son produit sur :

- Les pratiques professionnelles pour les [REDACTED] centres en cours de qualification pour la prise en charge par Zynteglo™ qui vont devoir acquérir une expertise de thérapie génique qui nécessite surtout le développement de nouvelles techniques (aphérèse de cellules de patients β -thalassémiques, traçabilité et envoi des CSH au centre de production), la mise en place de nouvelles organisations ou procédures internes (par ex. pour la planification des étapes de traitement, de la réception du médicament par la pharmacie du centre hospitalier et par le laboratoire de thérapie cellulaire) ou l'instauration de nouvelles collaborations inter-centres (notamment, pour la saisie des données post traitement entre le centre de traitement et le centre qui aura référé le malade);
- L'organisation des soins avec un "transfert" de patients pris en charge en HDJ pour des séances de transfusions sanguines régulières (environ une fois/mois) jusqu'à la fin de leur vie vers un centre qualifié, expert en greffe de moelle osseuse, pour un traitement en une fois.
- Les conditions de prise en charge des malades avec un changement radical de parcours de soins (d'une prise en charge symptomatique et chronique à un traitement en une seule administration et à visée curative).

¹ HAS décision du collège du 11 septembre 2019 « Après délibération, le collège de la Haute autorité de santé, en sa séance du 11 septembre 2019 a constaté l'impact significatif du produit ZYNTEGLO sur les dépenses de l'assurance maladie. En conséquence, la Commission d'évaluation économique et santé publique procédera à l'évaluation médico-économique de ce produit indiqué dans le traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype β 0/ β 0, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.» https://www.has-sante.fr/jcms/p_3106421/fr/decision-n-2019-0193/dc/seesp-du-11-septembre-2019-du-college-de-la-haute-autorite-de-sante-constatant-l-impact-significatif-du-produit-zynteglo-sur-les-depenses-de-l-assurance-maladie.

1.1.3 Extension à venir

L'industriel mentionne que plusieurs études sont en cours et sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication pour les patients β -thalassémiques Dépendants des Transfusions (TDT) non porteurs du génotype $\beta 0/\beta 0$ de plus de 2 ans (population pédiatrique) et les patients TDT porteurs du génotype $\beta 0/\beta 0$, quel que soit leur âge.

1.1.4 Contribution d'association de patients

Une contribution de la Fédération nationale des associations de malades drépanocytaires et thalassémiques SOS GLOBI a été transmise dans le cadre de ce dossier. La fédération indique que cette contribution se fonde sur les résultats d'une étude *Parcours de vie avec une β -thalassémie transfusion dépendante-recueil qualitatif auprès de patients et de professionnels de santé. 2018-2019* (financée par la société de biotechnologie Bluebird bio et réalisée de manière indépendante par le cabinet ARGO Santé avec la collaboration des professionnels de la santé). Cette étude analyse le témoignage de 16 personnes (parents, patients, partenaires) ; l'atelier rencontre et échanges entre patients - Journée Mondiale de la Thalassémie 2019 (incluant 40 participants : patients, parents, conjoints, enfants, membres de la fratrie) et la consultation de 5 patients/parents d'enfants touchés par une β -thalassémie transfusion dépendante.

Le questionnaire a été complété avec la participation de 2 patients et 1 parent d'enfant puis relu par 1 autre patient et 1 autre parent. L'ensemble des participants a validé le questionnaire finalisé.

La synthèse de cette contribution relate que « vivre avec une β -thalassémie transfusion dépendante représente un ensemble de défis quotidiens qui tiennent à la fois des symptômes inhérents à la maladie [...] mais également des traitements eux-mêmes (la place importante de l'organisation des soins, des séjours hospitaliers et des examens médicaux dans la vie quotidienne, les complications et effets secondaires entraînés par l'ensemble des traitements pourtant vitaux). Malgré une prise en charge experte de la maladie et une augmentation de l'espérance de vie, la vie des patients atteints de β -thalassémie transfusion dépendante et de leur famille demeure extrêmement contrainte avec une qualité de vie impactée et le décrochage est souvent fréquent face à la lourdeur de cette prise en charge. Avec l'augmentation de l'espérance de vie et l'allongement en conséquence de la durée de ces traitements, les patients adultes touchés par une β -thalassémie transfusion dépendante peuvent faire face à l'impasse thérapeutique (allo immunisation, hémochromatose ...). ». La Fédération souligne que « Zynteglo™ »répond aux attentes des patients et de leurs familles car il constitue une alternative majeure à la prise en charge actuelle en apportant un espoir de guérison et donc la perspective de mener une vie normale ».

1.2 Sur l'analyse de l'efficience

L'objectif de cette analyse est d'évaluer l'efficience de Zynteglo™ dans l'indication sur laquelle porte la demande de remboursement : traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendants des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.

1.2.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-utilité du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 4 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur :

- La durée de simulation trop longue ;
- La prise en compte du taux d'infertilité liée à la maladie dans le seul bras soins de support ;
- L'estimation des taux de complications ;
- L'application d'une désutilité correspondant aux patients greffés de longue date dès l'obtention de l'indépendance transfusionnelle.

1.2.2 En ce qui concerne l'efficacité

Au prix revendiqué, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel en analyse de référence avec un taux d'actualisation à 4% jusqu'à 30 ans, puis 2%, Zynteglo™ *versus* meilleurs soins de support (transfusions + chélateurs du fer) est associé à un RDCR de 151 003€/QALY. Une réduction du prix de Zynteglo™ se traduit par une diminution près de deux fois plus importante du RDCR et ce de façon linéaire (un prix de -15% se traduit par un RDCR de 106 175€/QALY, soit -29,7%).

Considérant les données disponibles, Zynteglo™ maximise le bénéfice net monétaire dans 80% des cas pour une disposition à payer de 220 000 €/QALY.

Sous les mêmes hypothèses mais avec un taux d'actualisation à 2,5% jusqu'à 30 ans puis 1,5%, le RDCR de Zynteglo™ *versus* meilleurs soins de support est de 73 103€/QALY. Dans cette analyse, Zynteglo™ maximise le bénéfice net monétaire dans 80% des cas pour une disposition à payer d'environ 125 000€/QALY.

Un horizon temporel vie entière est justifié par l'étalement des bénéfices attendus dans le temps. Néanmoins, la durée de simulation pour documenter un horizon temporel vie entière est trop longue compte tenu des données disponibles pour conforter les projections à long terme. Les données disponibles ne permettent pas de valider l'espérance de vie modélisée que ce soit, indépendamment, pour les soins de supports et pour Zynteglo™ ou pour le différentiel obtenu à plus de 30 ans entre ces deux stratégies comparées.

Le choix de l'horizon temporel a un impact majeur sur le RDCR. Sur un horizon temporel de 30 ans, toutes choses égales par ailleurs, le RDCR de Zynteglo™ *versus* les soins de support est estimé à 351 511€/QALY. Avec un taux d'actualisation à 2,5%, le RDCR de Zynteglo™ *versus* soins de support à 30 ans est de 241 090€/QALY.

D'autres hypothèses génèrent de l'incertitude, en particulier, l'estimation des taux de complications, paramètre clé du modèle, est fragile. Cela génère une incertitude non quantifiable et non suffisamment prise en compte dans les analyses de sensibilité déterministes.

Certains choix ne sont pas conservateurs :

- La prise en compte de l'infertilité liée à la maladie dans le seul bras soins de support sans lien avec le risque de complications d'hypogonadisme modélisé et avec un risque de sous-estimation dans le bras Zynteglo™ non discuté. Sur un horizon temporel de 30 ans, la non prise en compte de l'infertilité liée à la maladie dans le bras soins de support augmente le RDCR de 27%.
- L'application d'une désutilité correspondant à l'obtention d'une indépendance transfusionnelle à distance de la greffe pendant la phase de normalisation.

Enfin, l'évaluation de l'efficacité est soumise à une incertitude inhérente aux données disponibles portant sur un très faible effectif et avec un recul limité au moment de l'évaluation : le délai de normalisation, la tolérance à long terme, le maintien de l'indépendance ou la réduction transfusionnelle et ses conséquences sur la survenue de complications ou sur la mortalité ne sont pas connus.

Concernant la transposabilité des résultats, la population à traiter est attendue plus âgée que celles des essais. Il n'est pas garanti que les résultats soient identiques dans une population plus âgée. Par ailleurs, d'autres éléments pourraient avoir un impact sur les résultats et n'ont pas été discutés, par exemple, la possibilité d'un retraitement par Zynteglo™ ou la place éventuelle de Zynteglo™ par rapport à l'allogreffe (même si l'indication actuelle porte uniquement sur les patients n'ayant pas de donneur identifié). En outre, en vie réelle, l'introduction de ce traitement pourrait avoir des implications, non prises en compte dans le cadre de cette évaluation, en termes organisationnels.

1.3 Sur l'analyse d'impact budgétaire

L'objectif de l'analyse est d'évaluer l'impact budgétaire et d'estimer les conséquences financières associées à l'arrivée de Zynteglo™ dans le traitement de la β -thalassémie dépendante des

transfusions, chez les patients âgés de 12 ans ou plus, qui n'ont pas un génotype β 0/ β 0 et éligibles à la greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques, mais n'ayant pas de donneur familial HLA génotypiquement identique.

1.3.1 En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'évaluation de l'impact budgétaire de Zynteglo™ est acceptable, bien qu'elle soulève 1 réserve importante portant sur la prise en compte du taux d'infertilité associée à la maladie dans le seul bras soins de support.

1.3.2 En ce qui concerne l'impact budgétaire

L'introduction du Zynteglo™ dans le panier de soins, au prix de ████████ €, multiplie par 4 le coût total annuel de prise en charge de la population cible pour l'assurance maladie. Le coût total annuel moyen de prise en charge d'une population de ██████ patients sur 5 ans passe de ████████ d'euros à ████████ d'euros.

L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans est estimé à ████████ € pour la prise en charge de ██████ patients (correspondant à l'estimation de la population prévalente). Cet impact traduit le passage d'un traitement symptomatique à un traitement attendu curatif mais dont les effets sur la normalisation du fer sont modélisés à 4 ans.

La prise en compte de l'infertilité en lien avec la maladie seulement pour les soins de support pourrait sous-estimer l'impact budgétaire.

Il est noté qu'à 5 ans l'ensemble de la population prévalente est supposée prise en charge par Zynteglo™ sous réserve de la capacité d'organiser les centres experts dans le cadre des contraintes budgétaires actuelles.

Par ailleurs, compte tenu de la sensibilité du montant de l'impact budgétaire à la taille de la population, cet impact pourrait être sous-estimé si, en vie réelle, le Zynteglo™ était préféré à une greffe allogénique ou proposé en cas d'échec de greffe ou pour un retraitement (même si l'indication actuelle porte uniquement sur les patients n'ayant pas de donneur identifié).

1.4 Conclusion de la commission

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

- Une durée de simulation de 30 ans est à retenir compte tenu des incertitudes pour évaluer l'efficience de Zynteglo™ sur un horizon temporel vie entière (58 ans en moyenne).
- A 30 ans, le RDCR de Zynteglo™ versus soins de support est estimé à 351 511€/QALY avec un taux d'actualisation à 4% et à 241 090€/QALY avec un taux d'actualisation à 2,5%.
- Cette estimation reste soumise à une forte incertitude compte tenu de certains choix favorables à Zynteglo™, de la fragilité de l'estimation des taux de complications et, plus généralement, des données disponibles au moment de l'évaluation.
- Le prix du Zynteglo™ est le 1^{er} facteur de l'impact budgétaire, estimé à ████████ d'euros sur les 5 premières années cumulées pour prendre en charge ██████ patients.

Au vu de ces éléments, la CEESP souligne qu'être sur la frontière d'efficience ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR.

Même pour un nombre réduit de patients, il est important que le prix accordé à ce médicament tienne compte d'un principe d'équité générale dans la fixation des prix de l'ensemble des médicaments. L'impact budgétaire de ████████ d'euros est la conséquence d'un faible effectif de patients traités. Il est en quasi-totalité imputable à Zynteglo™ dont le niveau du prix moyen demandé par Bluebird bio, de ████████ euros par patient, est exceptionnellement élevé.

1.5 Données complémentaires attendues

Des données sont attendues pour corroborer :

- Le délai de normalisation du taux de fer,
- Le maintien de l'indépendance ou de la réduction de la dépendance transfusionnelle à plus long terme ;
- Les désutilités associées à la phase de traitement et pendant la phase de normalisation en particulier.

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. Synthèse des réserves analyse de l'efficience

Libellé de la réserve	-	+	++
Modélisation			
Durée de simulation trop longue au regard de l'incertitude générée par l'extrapolation et par les hypothèses concernant les coefficients de surmortalité (avec une durée de simulation vie entière, l'espérance de vie paraît trop importante par rapport aux données disponibles en vie réelle).		+	
Hypothèse concernant l'évolution des taux de surcharges en fer : stable dans le bras soins de support sur tout l'horizon temporel (attendu conservateur) et diminution estimée via la réduction du taux de transfusions dans le bras Zynteglo™ (potentiellement favorable au produit).	-		
Prise en compte d'un taux d'infertilité associée aux complications endocriniennes, en lien avec la maladie dans le seul bras soins de support, non justifiée.		+	
Durée nécessaire pour atteindre la normalisation de fer fondée sur des données portant sur la greffe allogénique ne nécessitant pas d'hyper transfusion en amont, hypothèse générant une incertitude potentiellement favorable au produit évalué.	-		
Estimation des taux de complications, paramètre clé du modèle, fragile : <ul style="list-style-type: none"> - Fondée sur une seule source par type de complications dont l'objectif 1^{er} n'est pas de déterminer le taux de complications par niveau de fer et sur des populations potentiellement différentes de celle analysée. - Non validée par des données de vie réelle. 		+	
Estimation du taux de recours à une PMA en cas d'infertilité fondée sur une hypothèse arbitraire de similitude entre les choix de vie après un cancer et ceux des personnes ayant une β -thalassémie.	-		
Estimation du taux d'infertilité post-Zynteglo™ reposant sur une étude étrangère sans discussion permettant d'assurer la transposabilité de ces résultats.	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Application d'une désutilité obtenue à partir de données portant sur des patients greffés à distance de la greffe dès l'obtention de l'indépendance transfusionnelle alors que les patients ne sont pas normalisés .		+	
Exploration de l'incertitude			
Absence de certaines analyses de sensibilité (taux de prise de greffe inférieur à 100%, non prise en compte de l'infertilité dans le bras BSC, hypothèses extrêmes sur les paramètres d'utilité incertains, taux de complications, et autres hypothèses arbitraires etc.)	-		

Tableau. Synthèse des réserves analyse de l'impact budgétaire

Libellé de la réserve	-	+	++
Prise en compte d'un taux d'infertilité associée aux complications endocriniennes, en lien avec la maladie dans le seul bras soins de support, non justifiée.		+	
Estimation du taux de recours à une PMA en cas d'infertilité fondée sur une hypothèse arbitraire de similitude entre les choix de vie des femmes ayant eu un cancer et ceux des personnes avec ayant une β -thalassémie.	-		
Estimation du taux d'infertilité post-Zynteglo™ reposant sur une étude étrangère sans discussion permettant d'assurer la transposabilité de ces résultats.	-		
Présentation des résultats des estimations de coûts insuffisamment détaillées pour permettre de distinguer les coûts associés à un traitement par Zynteglo™ aboutissant à l'indépendance transfusionnelle ou à une réduction des besoins en transfusions.	-		

3. Annexe 1 – Contexte de la demande

3.1 Contexte administratif

Objet	Description (source industrielle)
Traitement	Zynteglo™
Laboratoire	Bluebird bio
Domaine thérapeutique	β -Thalassémie, hémoglobinopathies génétiquement acquises chroniques
Motif de l’examen	1 ^{re} inscription
Listes concernées	Liste des médicaments agréés à l’usage des collectivités et divers services publics.
AMM	29/05/2019 traitement des patients atteints de β -thalassémie dépendants des transfusions (TDT), âgés de 12 ans et plus, qui n’ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n’ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.
Indication revendiquée au remboursement	Identique AMM
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	II
Statut particulier	Médicament orphelin
Prix revendiqué	██ ██
Estimations populations et montants concernés (industriel)	<ul style="list-style-type: none"> - Population cible : entre 111 et 121 patients - Population rejointe cumulée sur 5 ans : ██████ patients - Montant remboursable cumulé sur 5 ans : ██████████ € TTC sur 5 ans - CA annuel en 2^e année de commercialisation pleine : ██████████ €.
Historique du remboursement	Sans objet

ASMR : amélioration du service médical rendu ; CA : chiffre d’affaire ; HT : hors taxe ; TTC : toutes taxes comprises. SMR : service médical rendu.

3.2 Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d’action du produit évalué	Zynteglo™ est une thérapie génique ayant pour objectif de cibler directement la cause génétique de la β -Thalassémie.
Produit	<p>Zynteglo™ est un traitement de médecine personnalisée administré par greffe autologue chez le patient.</p> <p>Zynteglo™ est constitué de cellules souches hématopoïétiques (CSH) CD34+ autologues (prélevées par aphaérèse) qui sont modifiées ex-vivo par l’addition d’un gène codant pour une chaîne de β-globine fonctionnelle dont l’expression conduit à la production d’HbA^{T87Q} ayant une activité et une cinétique comparable à l’HbA normale.</p> <p>Le vecteur lentiviral permet l’insertion dans le génome des CSH d’une séquence</p>

	<p>génétique capable de produire de l'hémoglobine (Hb) adulte fonctionnelle (HbAT87Q). Ce vecteur est produit de novo à partir de 4 plasmides. Il s'agit d'une version modifiée, inactive, dérivée de la structure du VIH. Ce vecteur a la capacité de pouvoir transporter de longs gènes et de pouvoir pénétrer dans les CSH. Les parties les plus importantes de ce vecteur sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - le gène humain modifié de la β-globine permettant la synthèse de la βA-T87Q-globine, - une région de contrôle du locus de la β-globine qui régule l'activité de transcription du gène de la βA-T87Q-globine, - les gènes nécessaires à l'activité d'intégration dans le génome de la cellule cible et de transcriptase inverse. <p>La procédure thérapeutique se fait en une seule séquence de traitement dont les étapes principales sont la mobilisation cellulaire et l'aphérèse, la transduction, le conditionnement myéloablatif et l'administration.</p> <p>L'autogreffe permet l'établissement d'une population médullaire de cellules souches indifférenciées, porteuse du gène thérapeutique fonctionnel intégré dans leur génome. Ces cellules souches indifférenciées ont à la fois la capacité de s'auto-renouveler à long terme et de se différencier (elles sont capables de se diviser et de produire à la fois d'autres cellules souches indifférenciées et des progénitrices des cellules sanguines différenciées). Dans le cas de Zynteglo™, les cellules souches porteuses du gène de la βA-T87Q-globine peuvent servir de réservoir pour la production à vie d'érythrocytes capables d'exprimer durablement ce gène.</p>
Pathologie concernée	<p>La β-Thalassémie est une maladie génétique de transmission autosomique récessive due à un défaut de synthèse de la protéine β-globine responsable d'une forte diminution de la production d'Hb fonctionnelle et d'expression clinique précoce.</p> <p>Pour les patients qui n'ont pas de donneur HLA géno-identique apparenté (75% d'après les lois de la génétique), le seul traitement disponible sont les transfusions fréquentes et régulières (11/an en moyenne en France, d'après une étude du SNDS). Ces transfusions génèrent une toxicité consécutive à la surcharge en fer qu'elles induisent et qui nécessite l'association systématique d'un traitement quotidien chélateur du fer.</p> <p>L'âge médian au décès est actuellement de 40 ans, d'après l'étude du SNDS, chez les patients atteints de β-Thalassémie dépendante des transfusions. Plus d'un tiers (36%) de ces décès précoces sont la conséquence directe de complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes secondaires à la surcharge en fer.</p> <p>La qualité de vie des patients est également très altérée par la maladie et par les contraintes des traitements à chaque phase de la vie</p>
Prise en charge thérapeutique	<p>Actuellement, ces patients ne peuvent recevoir que la prise en charge substitutive et symptomatique que sont les transfusions et les chélateurs du fer.</p>
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	<p>Zynteglo™ constitue un traitement de 1^{re} intention à visée curative, pour le traitement des patients atteints de β-Thalassémie dépendante des transfusions, âgés de 12 ans ou plus, qui n'ont pas de génotype $\beta 0/\beta 0$, éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH), mais n'ayant pas de donneur apparenté HLA (antigène leucocytaire humain) compatible disponible.</p>
Essais en cours	<p>Le développement chez les patients $\beta 0/\beta 0$, pour lesquels le besoin de production d'Hb est supérieur, est actuellement en cours (étude de phase III HGB-212).</p> <p>L'extension chez les patients de plus de 2 ans est également envisagée.</p>

4. Annexe 2 – Synthèse de l'analyse sur les choix méthodologiques de l'efficience

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
<p>Evaluer l'efficience de Zynteglo™ dans le traitement des patients atteints de β-Thalassémie dépendante des transfusions, âgés de 12 ans ou plus, qui n'ont pas de génotype β0/β0 et éligibles à la greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques, mais n'ayant pas de donneur familial HLA génotypiquement identique.</p>	Cohérent avec la demande de remboursement.
Choix structurant	
<p>Type d'analyse : Principale : Analyse coût-utilité (QALY) Secondaire : Analyse coût par année de vie gagnée</p>	Conforme
<p>Perspective : Collective <i>Analyse en scénario</i> : Sociétale (coût indirect avec ou sans prise en compte du chômage et coût d'hébergement des aidants pendant l'hospitalisation)</p>	Acceptable
<p>Horizon temporel : vie entière <i>Analyses en scénario</i> : HT 30 ans et 40 ans</p>	Cohérent avec le caractère chronique de la pathologie et le mécanisme d'action attendu du traitement. Cela génère néanmoins une incertitude forte compte tenu des données disponibles. Les hypothèses faites sur la mortalité conduisent à une espérance de vie qui ne peut être validée en l'état des connaissances. Une approche plus conservatrice était attendue.
<p>Actualisation : 4% puis 2% après 30 ans <i>Analyses en scénario</i> : 2,5% puis 1,5% après 30 ans</p>	Conforme
<p>Population d'analyse : Patients atteints de β-thalassémie dépendante des transfusions, âgés de 12 ans ou plus, qui n'ont pas de génotype β0/β0 et éligibles à la greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques, mais n'ayant pas de donneur familial HLA génotypiquement identique. Aucune sous-population identifiée. <i>Analyses en scénario</i> : aucune</p>	Population d'analyse conforme au périmètre de la revendication d'ASMR II Absence d'analyse en sous-population justifiée et acceptable.

<p>Option évaluée : Zynteglo™ +/- transfusions sanguine et chélateurs de fer selon les besoins (soins de support)</p> <p>Option comparée : soins de support seuls c-à-d transfusions sanguines et chélateurs du fer.</p> <p>Chélateurs (oraux et sous-cutanés) pris en compte et utilisés en association, de manière simultanée ou séquentielle : déférasirox, déféripone et déféroxamine (répartition déterminée à partir de l'étude du SNDS).</p> <p><i>Analyses en scénario :</i> taux de répartition des chélateurs.</p>	<p>Conforme :</p> <ul style="list-style-type: none"> - allogreffe n'étant pas une option pour la population d'analyse ; - aucun autre traitement identifié. <p>En vie réelle, la possibilité de recourir à Zynteglo™ en cas d'échec d'allogreffe ou de donneur non parfaitement appareillé pourrait toutefois se poser. Ce point n'a pas été discuté par l'industriel.</p>
Modélisation	
<p>Population simulée : La population simulée correspond aux patients inclus des essais HGB-204 et 205 ; 14 patients dont 4 français (28%) (taux de complications initial, taux de surcharge en fer). L'âge médian est de 18,5 ans et le poids moyen de 52,65 kg.</p> <p>Le nombre de transfusion sans Zynteglo® provient de l'analyse du registre français : 11/an.</p> <p>Analyse de la représentativité par rapport au registre français de la β-thalassémie et de l'étude du SNDS.</p> <p><i>Analyse en scénario :</i> Caractéristiques des patients du registre français (taux de complication, taux de fer) et de l'étude SNDS, Nombre de transfusion issu des essais.</p>	<p>La représentativité semble acceptable, mais l'analyse porte sur peu de patients (14).</p> <p>Il est noté que les patients de l'essai présentent un âge médian plus faible que la population des registres. La transposabilité des résultats dans une population plus âgée n'est pas garantie.</p> <p>Le nombre de transfusion des bases de données françaises est plus faible que celui retrouvé dans les essais, le choix de l'industriel est conservateur.</p>
<p>Structure du modèle : Modèle DICE (Discretely-Integrated Condition Event) simulant 100 patients par bras (profil identique à l'entrée du modèle).</p> <p>Etats du modèle : 3 grands états de santé dans lesquels différentes conditions et événements interviennent</p> <p><i>Phase de traitement :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Bras Zynteglo™ :</i> mobilisation des cellules souches hématopoïétiques et administration du traitement - <i>Bras soins de support :</i> transfusions + Chélateurs (évolution du risque de complications) <p><i>Phase post-traitement :</i></p>	<p>Choix du modèle : justifié et cohérent avec la pathologie.</p> <p>Parcours des patients correctement décrit.</p> <p>Choix des événements : acceptable.</p> <p>Délai de normalisation : choix d'utiliser les données de l'allogreffe acceptable mais potentiellement favorable au produit évalué (absence d'hyper-transfusions en amont d'une allogreffe).</p> <p>Choix de ne pas avoir pris en compte la possibilité d'une nouvelle autogreffe après échec de la 1^{re} est cohérent avec les données disponibles. Cela pourrait néanmoins avoir un impact sur la transposabilité des résultats en vie réelle.</p>

<ul style="list-style-type: none"> - <i>Bras Zynteglo™</i> : 2 parcours échec ou réussite du traitement, selon le parcours variation du nombre de transfusion (0 vs 5) et évolution de la surcharge en fer, avec normalisation du taux fer à 4 ans pour les patients devenus indépendants des transfusions ; - <i>Bras BSC</i> : transfusions + chélateurs (évolution du risque de complication). <p><i>Phase de vieillissement</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - <i>Bras Zynteglo™ indépendant des transfusions</i> : absence de rechute ; application d'une surmortalité et des décrets d'utilité par rapport à la population générale. - <i>Bras Zynteglo™ dépendant des transfusions</i> : transfusions et chélateurs chroniques mais dépendance moindre qu'avant le traitement. - <i>Bras soins de support</i> : transfusions + chélateurs chroniques (évolution du risque de complications). <p>Evénements :</p> <p><u>Complications</u> : Les transfusions conduisent à des taux de surcharge en fer ; ceux-ci permettent ensuite de prédire les taux de complications liées au fer, qui à leur tour ont des impacts sur la qualité de vie (toutes les complications) et la mortalité (uniquement en lien avec les complications cardiaques). L'infertilité, associée aux complications endocrinienne, est prise en compte dans le bras soins de support.</p> <p><u>EI</u> : seuls les EI liés à Zynteglo™ ultérieurs à la sortie de l'hôpital sont pris en compte pour éviter un double comptage. Il est noté que le risque d'infertilité associé aux traitements de la greffe est pris en compte.</p> <p>Taux de mortalité : Dans tous les états, la mortalité dépend de l'âge, du coefficient de surmortalité associés aux patients transfusions-dépendants ou de l'indépendance transfusionnelle et de la présence d'une maladie cardiaque liée à la surcharge en fer.</p> <p>Durée des cycles : Non applicable</p> <p>Durée de simulation : 37 ans (patients entrant en moyenne à 21 ans et décédant au plus tard en moyenne à 58 ans).</p> <p><u>Analyse en scénario</u> : délai de normalisation de fer 3 ans et 5 ans ; retour à un niveau de dépendance équivalent entre soins de support et patients</p>	<p>Prise en compte de l'infertilité comme conséquence d'une complication de la maladie dans le bras soins de support seulement : choix non conservateur et non justifié.</p> <p>Durée de simulation cohérente avec le choix d'une modélisation vie entière mais introduit de l'incertitude : maintien de l'effet traitement se fonde sur un recul de 5 ans maximum pour un très faible nombre de patients dans les essais cliniques. Les données concernant l'allogreffe issues de la littérature ont un suivi inférieur à la durée de simulation et ne permettent pas de soutenir un différentiel de 13 ans d'espérance de vie obtenu entre les 2 stratégies comparées.</p>
---	--

en échec de traitement ; rechute pour les patients indépendants, distribution des niveaux de fer pour les transfusions-réduits.

Probabilités associées aux évènements :

1) Efficacité

Evènements	Valeurs	Source
Prise de greffe	100%	HGB 204 205 : 2 études de phase I/II monocentrique, française, simple bras, en ouvert, 14 patients ont fini le suivi de 24 mois prévu aux protocoles.
Succès Zynteglo™	78,6%	
Réduction du nombre de transfusion si échec Zynteglo™	57,6%	

2) Complications

Surcharge en fer	Cardiaques	Hépatiques	Sources :
Faible	0,011	0,000	(Pepe 2018); (Angelucci 2002)
Modéré	0,019	0,000	
Elevé	0,041	0,083	
	Complications endocriniennes (équation de risque)		(Ang 2014)
	Diabète	Hypogonadisme	
Intercept	-6,642	-2,921	
T2* myocardique	2,960	1,361	
Age	0,095	0,095	
Ferritine	2,695	1,065	
Durée du suivi	8 ans	8 ans	

3) Infertilité associée à la maladie (bras BSC uniquement) :
47,8% des patients (Thuret 2014.)

4) Infertilité associée à Zynteglo™

Pour les patients recevant Zynteglo™, il est considéré que 48% des hommes et 77% des femmes sont stériles suite au traitement par busulfan (données issues des RCP des traitements utilisés dans le cadre de l'allogreffe).

5) Recours à la PMA : 12% des patients infertiles (données ABM concernant le taux de recours à la PMA après un cancer).

Aucune donnée comparative disponible : source de données essais de phase I/II en ouvert mono bras. Considérant le comparateur (soins de support seuls) et les différentiels pris en compte pour évaluer le produit, une évaluation économique peut être documenter. Le très faible nombre de patients inclus limite toutefois la robustesse des données.

Probabilités de succès : correctement présentées et leur source explicitée.

Taux de prise de greffe de 100% : observé dans les essais cliniques sur un faible effectif, pourrait ne pas être observé en vie réelle.

Taux de complications : paramètre clé du modèle. Le choix des sources est justifié, mais l'estimation reste fragile en l'absence d'une validation des résultats par des données de vie réelle (données anciennes, notamment pour l'estimation du taux de complications hépatiques : pertinence pour éclairer les taux de complications hépatiques considérant la pratique actuelle insuffisamment discutée). Par ailleurs, chaque taux est fondé sur une seule source par type de complications dont l'objectif 1^{er} n'est pas de déterminer le taux de complications par niveau de fer et sur des populations potentiellement différentes de celle analysée.

Survenue des complications de façon linéaire : hypothèse acceptable, mais non conservatrice vis-à-vis des résultats du modèle.

Cohérence entre les équations de risques de complications endocriniennes modélisées et le pourcentage d'infertilité non discutée.

Taux d'infertilité liée à la maladie dans le seul bras soins de support : risque de sous-estimation dans le bras Zynteglo™ non discuté.

Estimation de la survenu d'événements indésirables : cohérente avec les données disponibles qui concernent néanmoins un très faible nombre de patients et portent sur une durée limitée compte tenu du mécanisme d'action

6) Taux de mortalité et coefficient de surmortalité

Le taux de mortalité de la population générale française est issu de la table de mortalité française de 2017 de l'INED.

Conditions	Coefficient de sur-mortalité/valeur	Source
Si indépendance transfusionnelle (à partir de la normalisation)	1,25	Utilisation d'un coefficient de surmortalité estimé dans le diabète de type 2 (Harding JL 2014)
Si dépendance transfusionnelle	3,9	Une seule source identifiée avec un taux de surmortalité indépendant du risque de complications cardiaques. (Poomthavorn P 2013)
Si réduction de la dépendance transfusionnelle	3,9	Par hypothèse identique dépendance transfusionnelle
Si complications cardiaques	Taux annuel : 0,13	(Kremastinos 2001)

Analyse de sensibilité : déterministes sur tous les paramètres (sauf taux de prise de greffe), pas de scénario spécifique.

Hypothèses d'extrapolation

- > Nombre de transfusions : stable sur tout l'horizon temporel
- > Pas de rejet de greffe après 1 an.
- > Surcharge en fer : stable dans le bras soins de support sur tout l'horizon temporel ; normalisation pour les patients indépendants à 4 ans et diminution des taux pour les patients transfusions-réduits (maintien de la diminution observée dans les essais).
- > Mortalité : aucun risque de mortalité associée à l'hospitalisation n'est appliqué.

attendu du produit. Taux d'infertilité provient d'un contexte de prise en charge et de traitement antirejet différent.

Taux de recours à la PMA : hypothèse arbitraire, potentiellement favorable au produit compte tenu des caractéristiques des deux populations (post-cancer vs maladie génétique). Une analyse menée par la HAS montre qu'un taux de recours à la PMA de 30% des patients augmente le RDCR d'environ 16%.

Coefficient de surmortalité pour les patients indépendants des transfusions : hypothèse arbitraire.

Coefficient de surmortalité pour les dépendants aux transfusions : repose sur une seule source dont l'analyse critique n'a pas été conduite. En l'absence d'autre donnée, ce choix est acceptable mais il génère de l'incertitude.

Choix d'appliquer le même coefficient indépendamment du nombre de transfusions reçues : cohérent avec les données disponibles.

La distribution du taux de surcharge en fer reste inchangée à celle de départ pour les patients recevant les soins de support, ce choix est conservateur puisque ces patients reçoivent toujours un traitement transfusionnel.

Concernant les patients recevant Zynteglo™, les niveaux de surcharge en fer restent inchangés pendant la période de normalisation.

Enfin, pour les patients transfusion-réduits, les données des essais ont été appliquées pour déterminer la catégorie des niveaux de surcharge en fer même si cette distribution n'est basée que sur 3 patients. L'impact de ce paramètre est testé et montre un impact négligeable sur le résultat.

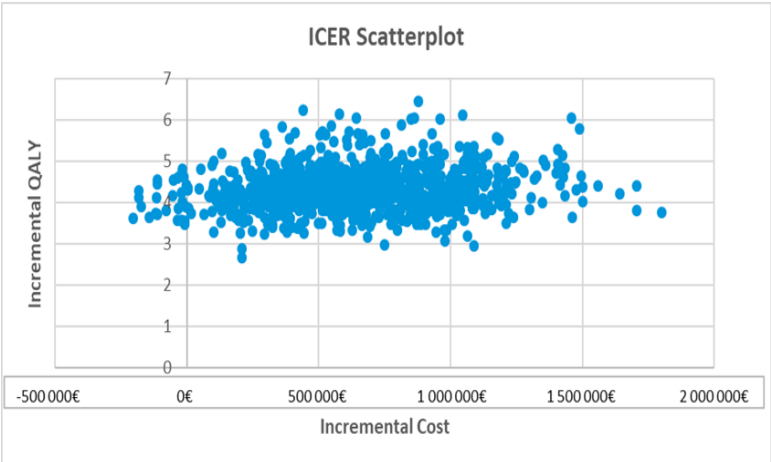
Analyse de sensibilité : délai de normalisation ; impact de la diminution du besoin en transfusion sur la distribution des niveaux de surcharge en fer.	Délai de normalisation : cohérent avec les données disponibles dans le cadre de l'allogreffe, mais devra être confirmé par des données en vie réelle.																						
Mesure et valorisation des états de santé																							
<p>En analyse de référence, les valeurs d'utilité en population générale française stratifiée par âge issue d'une publication ont été utilisées (Szende A 2014). La méthode sur laquelle se fonde ces valeurs est l'EQ5D.</p> <p>A ces valeurs des décréments sont appliquées sont l'état dans lequel le patient se trouve et les événements qui s'y produisent.</p>	<p>Données sources à prendre avec précaution :</p> <ul style="list-style-type: none"> - La désutilité associée au traitement par Zynteglo™ (phase d'administration et post administration) a été estimée à partir d'un échantillon de 18 patients allo greffés dans une population non comparable et dans un contexte de prise en charge potentiellement différent des patients (population Thaïlandaise). - La désutilité associée à la transfusion-dépendance a été estimée à partir d'un nombre d'observations restreint (<100) et auprès d'une population anglaise sans discussion sur la transposabilité de la prise en charge avec la France. L'application d'une désutilité de 0,02 dès l'obtention de l'indépendance transfusionnelle n'est pas conservatrice. Les données montrant l'adéquation de l'utilité de patients greffés et de la population générale ont été obtenues à long terme après une greffe. Par ailleurs, les patients ne sont pas normalisés sur les quatre 1^{res} années, ils continuent la chélation. <p>Dans l'ensemble, ces choix ne sont pas conservateurs et sont attendus impactés le RDCR. Sous l'hypothèse extrême de cumul des désutilités associées au traitement et aux soins de support seuls pendant la phase de traitement et d'une désutilité identique à celle des patients transfusions-dépendants pendant 4 ans, le RDCR augmente de 15%.</p> <p>Concernant les hypothèses sur les autres valeurs de désutilités (infertilité et complications), elles sont conservatrices considérant les données de qualité de vie disponibles.</p> <p>Méthode d'intégration des données d'utilité : manque de précision sur la durée pendant laquelle sont implémentés certaines données.</p>																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="203 488 593 552">Événements</th> <th data-bbox="602 488 817 552">Décréments</th> <th data-bbox="826 488 1061 552">Source et méthode</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="203 558 593 606">Transfusion-indépendant</td> <td data-bbox="602 558 817 606">0,02</td> <td data-bbox="826 558 1061 606">Hypothèse</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 612 593 660">Transfusion-dépendant</td> <td data-bbox="602 612 817 660">0,22</td> <td data-bbox="826 612 1061 740" rowspan="2">Etude Bluebird bio (patients UK + matrice française)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 667 593 715">Réduction des transfusions</td> <td data-bbox="602 667 817 715">0,22</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 721 593 769">Administration de Zynteglo™</td> <td data-bbox="602 721 817 769">0,22</td> <td data-bbox="826 721 1061 880" rowspan="2">Etude Thaïlandaise allogreffe (Sruamsiri R 2013)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 775 593 823">Post-administration</td> <td data-bbox="602 775 817 823">0,22</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 829 593 1062">Infertilité</td> <td data-bbox="602 829 817 1062">0,1 appliquée entre 17 et 40 ans</td> <td data-bbox="826 829 1061 1062">Hypothèse haute à partir des données disponibles (Scotland GS 2011) (Busnelli A 2015)</td> </tr> <tr> <td data-bbox="203 1069 593 1174">Complications</td> <td data-bbox="602 1069 817 1174">0,0</td> <td data-bbox="826 1069 1061 1174">Hypothèse la plus défavorable au produit</td> </tr> </tbody> </table>	Événements	Décréments	Source et méthode	Transfusion-indépendant	0,02	Hypothèse	Transfusion-dépendant	0,22	Etude Bluebird bio (patients UK + matrice française)	Réduction des transfusions	0,22	Administration de Zynteglo™	0,22	Etude Thaïlandaise allogreffe (Sruamsiri R 2013)	Post-administration	0,22	Infertilité	0,1 appliquée entre 17 et 40 ans	Hypothèse haute à partir des données disponibles (Scotland GS 2011) (Busnelli A 2015)	Complications	0,0	Hypothèse la plus défavorable au produit	
Événements	Décréments	Source et méthode																					
Transfusion-indépendant	0,02	Hypothèse																					
Transfusion-dépendant	0,22	Etude Bluebird bio (patients UK + matrice française)																					
Réduction des transfusions	0,22																						
Administration de Zynteglo™	0,22	Etude Thaïlandaise allogreffe (Sruamsiri R 2013)																					
Post-administration	0,22																						
Infertilité	0,1 appliquée entre 17 et 40 ans	Hypothèse haute à partir des données disponibles (Scotland GS 2011) (Busnelli A 2015)																					
Complications	0,0	Hypothèse la plus défavorable au produit																					
<p><i>Analyses en scénario</i> : des variations de +/-20% des différentes valeurs d'utilité.</p>																							
Mesure et valorisation des coûts																							
Coûts pris en compte :	Méthode bien décrite et conforme aux recommandations à l'exception des coûts concernant de la fertilité dans le bras soins de support seuls.																						

<p>- Bras Zynteglo™ : préparation à l'autogreffe de cellules, acquisition et d'administration de Zynteglo™, évènements indésirables de Zynteglo™, préservation de la fertilité et PMA, suivi de la maladie et post-traitement incluant, pour les patients devenus indépendants des transfusions, la prise en charge de la surcharge en fer et de ces complications pendant 4 ans et, pour les patients qui bénéficient d'une réduction du nombre de leur transfusion suite à l'échec relatif de Zynteglo™, les transfusions et de la prise en charge de la surcharge en fer et ses complications, transport sanitaire lié aux hospitalisations</p> <p>- Bras soins de support seuls (transfusions + chélateurs) : transfusions (hors coût de production des poches de sang en amont), acquisition du fer et administration des chélateurs du fer, prise en charge des complications liées à la surcharge en fer, préservation de la fertilité et PMA, suivi de la pathologie et transport sanitaire lié aux hospitalisations.</p> <p><i>Analyses en scénario</i> : répartition des chélateurs, doses de chélateurs pour les transfusions-réduits, coûts d'acquisition des chélateurs, % de recours à une IDE, absence de partage des reliquats.</p>	<p>A noter que seule une tentative de PMA par patient a été prise en compte, avec un taux de réussite de 10 à 20% selon le profil du patient, le coût associé pourrait être sous-estimé.</p>
Validation du modèle	
<p>Validation interne : Description de la validation technique du modèle et validation interne des données d'entrée concernant l'efficacité et les taux de complications.</p> <p>Validation croisée ou externe : Données discutées : mortalité des personnes transfusions-dépendantes et indépendantes ainsi que des résultats de santé (QALY cumulé).</p>	<p>Processus de validation conforme aux recommandations.</p> <p>Données fournies pour valider les sorties du modèle concernant la durée de vie confortent l'intérêt d'une durée de simulation réduite aux vues des éléments présentés pour valider les sorties du modèle du bras soins de support (écart de 16 ans avec données observés soulignant un risque de surestimation) et de ceux mis en évidence à 30 ans pour valider le différentiel entre les deux bras comparativement aux données dans l'allogreffe.</p> <p>Données disponibles pour discuter la validation des taux de complications externe par des données françaises insuffisamment exploitées.</p>
Exploration de l'incertitude	
<p>Analyses en scénario : Des analyses en scénario sur les principaux choix structurants, sources de données, hypothèses et structure du modèle ont été effectuées.</p>	<p>Absence de certaines analyses en scénario : taux de prise de greffe différent de 100% ou absence de prise en compte de l'infertilité dans le bras BSC ou de scénarios extrêmes sur les hypothèses fragiles.</p>

<p>Analyses de sensibilité paramétrique : Des analyses déterministes et probabilistes portant sur les principaux paramètres ont été conduites.</p>	
---	--

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

Les résultats présentés ci-dessous sont à interpréter dans le cadre strict des choix méthodologiques présentés en annexe 2.

Analyse de référence				Analyse de sensibilité probabiliste	
En analyse de référence, Zynteglo™ est coût efficace par rapport aux soins de support seuls avec un RDCR de 151 003 €/QALY				Plan coût-efficacité	
Résultats de l'analyse de référence en termes de QALY				Zynteglo™ est plus cher et plus efficace dans 97% des résultats et dominant dans 3% des simulations.	
	Coûts totaux	QALY	RDCR en QALY		
Soins de support	960 819€	11,56	151 003€		
Zynteglo™	1 620 378€	15,93			
Incrémental	659 559€	4,37			
<p>Courbe d'acceptabilité</p> <p>Pour une disposition à payer de 220 000€/QALY, Zynteglo™ à 80% de maximiser le bénéfice net.</p>					

<p align="center">Analyse de sensibilité en scénario/complémentaire</p>	<p align="center">Analyse de sensibilité déterministe</p>																										
<p>Les principaux choix, hypothèses et sources choisis par l'industriel influençant le plus le RDCR concernent l'horizon temporel, l'actualisation, la perspective et les taux de complications à l'entrée du modèle.</p>	<p>Les 3 variables qui ont le plus d'impact sur les résultats (hors actualisation) sont : la désutilité en cas de dépendance transfusionnelle, l'utilité en population générale et le temps de normalisation.</p>																										
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">Scénario (Choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources)</th> <th>Ré-sultats</th> </tr> <tr> <th>Nom</th> <th>AR</th> <th>AS</th> <th>RDCR (€/QALY)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">HT</td> <td rowspan="2">Vie entière</td> <td>30 ans</td> <td>351 511€</td> </tr> <tr> <td>40 ans</td> <td>249 932€</td> </tr> <tr> <td>Actualisation</td> <td>4% puis 2 % après 30 ans</td> <td>2,5% puis 1,5% après 30 ans</td> <td>73 103€</td> </tr> <tr> <td>Perspec-tive</td> <td>Collective</td> <td>Sociétale + chômage</td> <td>94 614€</td> </tr> <tr> <td>Taux de compli-cations</td> <td>Essais cliniques</td> <td>0%</td> <td>110 735€</td> </tr> </tbody> </table>	Scénario (Choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources)			Ré-sultats	Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	HT	Vie entière	30 ans	351 511€	40 ans	249 932€	Actualisation	4% puis 2 % après 30 ans	2,5% puis 1,5% après 30 ans	73 103€	Perspec-tive	Collective	Sociétale + chômage	94 614€	Taux de compli-cations	Essais cliniques	0%	110 735€	<p>Diagramme de Tornado</p>
Scénario (Choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources)			Ré-sultats																								
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)																								
HT	Vie entière	30 ans	351 511€																								
		40 ans	249 932€																								
Actualisation	4% puis 2 % après 30 ans	2,5% puis 1,5% après 30 ans	73 103€																								
Perspec-tive	Collective	Sociétale + chômage	94 614€																								
Taux de compli-cations	Essais cliniques	0%	110 735€																								

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

6.1 Objectif de l'étude d'efficience

L'objectif est d'évaluer l'efficience de Zynteglo™ dans le traitement des patients atteints de β -Thalassémie dépendante des transfusions, âgés de 12 ans ou plus, qui n'ont pas de génotype β 0/ β 0 et éligibles à la greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques, mais n'ayant pas de donneur familial HLA génotypiquement identique, versus la prise en charge substitutive actuelle constituée de transfusions régulières et chélateurs du fer, dans le cadre d'une primo-inscription.

Analyse HAS

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.

6.2 Choix structurants

Le Tableau 1 rapporte les choix structurants tels que présentés par l'industriel dans l'analyse de référence et dans les analyses complémentaires.

Tableau 1. Choix structurants tels que présentés par l'auteur

Choix structurants	Analyse de référence	Analyses de sensibilité
Type d'analyse	Analyse coût-utilité (QALY)	Analyse coût par année de vie gagnée
Perspective	Collective	Sociétale
Horizon temporel	Vie entière	30 ans, 40 ans
Actualisation	4% puis 2% après 30 ans	2,5% puis 1,5% après 30 ans
Population d'analyse	La population d'analyse concerne les patients atteints de β -thalassémie dépendante des transfusions, âgés de 12 ans ou plus, qui n'ont pas de génotype β 0/ β 0 et éligibles à la greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques, mais n'ayant pas de donneur familial HLA génotypiquement identique. <u>Sous-population</u> : Aucune	Aucune
Comparateur	<u>Intervention évaluée</u> : Zynteglo™ + traitements symptomatiques si besoin (transfusions + chélateurs de fer) <u>Comparateur</u> : traitements symptomatiques si besoin (transfusions + chélateurs de fer).	Aucune

Analyse HAS - Choix structurants

Type d'analyse

Le choix d'une analyse de type coût-utilité, complétée par une analyse coût-efficacité prenant l'année de vie gagnée comme critère de résultat, est conforme aux recommandations méthodologiques de la HAS.

Perspective

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 restreinte est acceptable dans le cadre de ce dossier.

Horizon temporel et actualisation

Le choix d'un horizon temporel vie entière est cohérent avec la chronicité de la pathologie étudiée et le mécanisme d'action du produit. En effet, il est attendu un effet de la greffe sur le long terme comparativement à celui retrouvé dans l'allo et l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. Cet horizon temporel conduit à une durée de simulation trop longue compte tenu des données disponibles permettant de soutenir les hypothèses formulées. L'extrapolation génère une très forte incertitude en l'absence de données cliniques de long terme permettant de conforter les résultats attendus que ce soit pour les patients sous soins de support, recevant une allogreffe ou, de manière attendue, recevant Zynteglo™ (cf. partie modélisation et validation).

Le taux d'actualisation retenu est conforme aux recommandations de la HAS.

Population d'analyse

La population d'analyse est conforme à l'indication pour laquelle une ASMR II est revendiquée.

Dans cette pathologie, aucune sous-population n'a été définie ce choix est cohérent avec les données disponibles.

Comparateurs

La méthode de sélection des comparateurs est clairement présentée. Le choix du comparateur retenu est cohérent avec la prise en charge et les options disponibles au moment de l'évaluation

Bien que la demande de remboursement porte sur les patients n'ayant pas de donneur identifié, la question se pose, en vie réelle, de savoir si l'autogreffe pourrait être privilégiée alors même qu'un donneur est identifié. En d'autres termes, il n'est pas évident d'exclure la possibilité que l'allogreffe soit un comparateur potentiel de Zynteglo™.

6.3 Modélisation

6.3.1 Population simulée

La population simulée correspond à la population du pool des essais cliniques HGB-204 et HGB-205. Ce pool de patients concerne 14 patients dont 4 français (28%). 29% des patients ont moins de 18 ans présentant un poids moyen de 52,65 kg.

Les caractéristiques des patients inclus dans les essais évaluant l'efficacité de Zynteglo™ sont comparées aux caractéristiques des patients français (Tableau 2) sur la base :

- Du registre français de la β -thalassémie, hébergé par l'hôpital de La Timone,
- De l'étude du SNDS portant sur 229 patients recevant 8 transfusions ou plus, âgés entre 12 et 60 ans et n'ayant pas bénéficié de greffe (génotype non disponible).

Tableau 2. Présentation des caractéristiques des patients dans le pool d'essais cliniques et en France

	Pool essais cliniques 204 et 205 (per protocol)	Registre français	Etude SNDS
Nombre de patients correspondant à l'indication	14	121	229 (TDT \geq 12 ans, tous génotypes confondus)
Nombre de patients pris en charge en France	4	121	229
Proportion de patients ayant entre 12 et 18 ans (Pour les essais cliniques : lors du consentement)	28,6%	20,0%	15,3%
Proportion de patients ayant plus de 18 ans (Pour les essais cliniques : lors du consentement)	71,4%	80,0%	84,7%
Age médian	18,5 ans	23 ans	-
Pourcentage d'hommes	35,7%	51,0%	48,0%
Nombre moyen de transfusions/an	13,07	ND	11

ND : non disponible

Considérant que le nombre de transfusions dans l'essai est plus favorable que celui de l'étude SNDS, le nombre de transfusions par an modélisé provient de l'étude SNDS.

Tableau 3. Répartition par âge pool des essais vs étude SNDS

Distribution des patients selon leur âge	Essais cliniques (n=14)	Etude SNDS
Age 12-17	29%	16%
Age 18-23	50%	18%
Age 24-29	7%	20%
Age 30-34	14%	15%
Age 35-39	0%	12%
Age 40-44	0%	13%

Age 45-50	0%	6%
-----------	----	----

D'après l'analyse de 2016 concernant 273 patients issus du Registre National (TDT, tous génotypes confondus, et ayant un suivi de plus de 2 ans) dont 196 ont 12 ans ou plus, le poids moyen de la population totale ≥ 12 ans est de 53,8 kg. La même analyse conduite chez les 33 patients de cette cohorte TDT non- $\beta 0/\beta 0 \geq 12$ ans mène à un poids moyen de 53,12 kg.

Pour l'industriel, les données entre le pool d'essais cliniques et l'étude SNDS et le registre français semblent assez comparables, même si en moyenne, dans le pool d'essais cliniques, les patients sont un peu plus jeunes et sont plus généralement des femmes.

Concernant les niveaux de surcharge en fer à l'entrée du modèle, ils ont également été comparés aux données de l'étude SNDS.

Tableau 4. Distribution des niveaux de surcharge en fer par type pour les patients dépendants des transfusions (source : pool d'essais cliniques HGB-204 et HGB-205 vs registre français)

	Population simulée			Registre français		
	Ferritinémie	LIC	T2* cardiaque	Ferritinémie	LIC	T2* cardiaque
Niveau de fer normalisé	0%	0%	0%	0%	0%	0%
Surcharge en fer faible	29%	50%	100%	34%	20%	88%
Surcharge en fer modérée	57%	43%	0%	48%	33%	9%
Surcharge en fer élevée	14%	7%	0%	18%	47%	3%

Notes : Ferritinémie : faible $\leq 1,000$ ng/mL ; modérée 1,000-2,500 ng/mL ; élevée $> 2,500$ ng/mL.

LIC : Liver Iron Concentration (Concentration Hépatique en Fer) : faible < 7 mg/g ; modérée 7-15 mg/g ; élevée ≥ 15 mg/g.

T2* cardiaque : faible > 20 ms ; modérée 10-20 ms ; élevé < 10 ms.

L'étude SNDS porte sur l'ensemble des personnes atteintes de β thalassémie, indépendamment de leur génotype, et de la présence de complications cardiaque. Considérant le profil des patients $\beta 0/\beta 0$, l'industriel souligne que l'étude SNDS est attendue inclure des patients présentant des taux de surcharges en fer plus élevé que ceux attendus dans la population d'analyse.

Concernant les complications liées à la surcharge en fer, elles sont définies comme suit dans le cadre de l'évaluation de l'efficacité :

- Complications cardiaques : insuffisance cardiaque, arythmie ou hypertension pulmonaire ;
- Complications hépatiques : fibrose hépatique et cirrhose ;
- Complications endocriniennes : diabète sucré ou hypogonadisme.

Considérant les données poolées des essais HGB 204/205, à l'entrée du modèle, 14% de patients ont une atteinte cardiaque et 7% de patients ont une atteinte endocrinienne. L'industriel note que ces atteintes cardiaques et endocriniennes présentaient des degrés de sévérité clinique faible.

Par rapport à la population du registre français, les taux de complications de la population non- $\beta 0/\beta 0 \geq 12$ ans qui a au moins 2 ans de suivi semblent proches de ceux simulés :

- 3 patients sur 34 (9%) ont une arythmie et 3/34 (9%) ont une insuffisance cardiaque ;
- et, 21% des patients ont au moins une complication (cardiaque, hépatique et/ou endocrine).

Analyse de la HAS - Population simulée

Les différences entre les caractéristiques de la population simulée et celle issues de données observationnelles françaises concernent principalement la proportion de femmes, de la répartition par âge des patients, le poids, les taux de complications et de surcharge en fer.

La population des essais cliniques concerne 54% de la population de l'étude SNDS sur le critère d'âge. Aucun patient de plus de 30 ans n'est intégré dans l'analyse. Or, le traitement a vocation à être utilisé chez l'ensemble des prévalents. Il n'est pas garanti que les résultats soient aussi bons chez une population plus âgée. Contrairement au contexte de l'allogreffe, dans un contexte autologue et de conditionnement limité à l'utilisation de busulfan, l'industriel indique que l'âge n'est pas un facteur prédictif de succès. Néanmoins, une population plus âgée est également susceptible d'avoir des taux de surcharge en fer liée à la répétition des transfusions plus importante. Le cas échéant, l'hyper transfusion nécessaire à la réalisation du traitement pourrait représenter pour ces patients un plus grand risque de complications.

L'impact potentiel du sexe sur l'évolution de la surcharge en fer et les complications n'a pas été discuté par l'industriel.

Si la surcharge en fer n'impacte pas l'efficacité du traitement, cela modifie les résultats du modèle. Or, le registre français, permettant de se référer à une population comparable en termes de génotype, présente une répartition par taux de ferritine et de LIC non équivalents. L'impact de ces taux, toutes choses égales par ailleurs, montre que le choix de l'industriel est conservateur (Baisse de 7% du RDCR avec les données du registre français).

Le choix d'inclure les complications à l'entrée du modèle est cohérent avec les données disponibles. L'absence de complications à l'entrée du modèle diminue le RDCR de 27% et il varie entre +/-10% selon la source utilisée pour documenter les taux retenus dans l'analyse.

Le choix de prendre une donnée française pour estimer le nombre de transfusions annuelle est justifié et conservateur.

6.3.2 Structure du modèle

► Type de modèle

Le type de modèle retenu pour l'évaluation économique de Zynteglo™ est un modèle DICE (Discretely-Integrated Condition Event). Ce type de modèle a été choisi afin de :

- Capturer les effets de la surcharge en fer ;
- Faire varier le moment et l'ordre entre les divers événements qui se produisent dans cette maladie ;
- Prendre en compte la dépendance au temps et au parcours du patient.

Ce type de modèle, adapté aux maladies chroniques avec complications aiguës, évite de définir un grand nombre d'états de santé potentiels et les probabilités de transition associées (par exemple, avec et sans transfusion, avec et sans complications liées à la transplantation, avec et sans maladie cardiaque).

Le modèle prend en compte les caractéristiques individuelles des patients et représente l'évolution de la β -thalassémie majeure sous la forme d'une combinaison de conditions et d'événements :

- Les conditions sont des aspects du modèle qui persistent dans le temps, tels que le développement d'une surcharge en fer,
- Les événements sont des aspects qui se produisent à un moment donné, comme l'administration de Zynteglo™.

Dans le modèle, le parcours de 100 patients par bras d'intervention est simulé. Au démarrage du modèle, les 100 patients simulés dans les deux bras présentent des caractéristiques identiques. Les caractéristiques individuelles de ces 100 patients sont définies à partir de profils fondés sur les caractéristiques de la population simulée. Ainsi, les caractéristiques de la population simulée, issue du pool d'essais cliniques HGB 204 et 205, sont utilisées pour pondérer chaque type de profil. Par exemple, dans le modèle, il est considéré que 71,4% de la population a plus de 18 ans, de ce fait un profil qui a un âge compris dans cette tranche sera plus souvent tiré au sort que les autres profils. De la même manière, un niveau de surcharge en fer moyen est tiré au sort de manière aléatoire pour chaque profil à partir de la distribution de surcharge en fer observée dans le pool d'essais cliniques 204-205.

► **Etats et survenue de complications**

Description générale pour les deux bras

Les patients évoluent dans le temps en fonction de leur réponse aux traitements, de l'histoire naturelle de la maladie et du vieillissement. L'évolution des patients dépend du fait de recevoir ou non un traitement par Zynteglo™ (et de l'efficacité associé à Zynteglo™ pour les patients de ce bras), des niveaux de fer initiaux et de leur évolution (dépendante du temps de normalisation ou de réduction des niveaux de fer pour les patients en échec).

Trois complications sont considérées dans le modèle : complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes. Le taux de complications appliqué dans le modèle pour chacun de trois types de complications dépend du niveau de surcharge en fer. Toutes les complications ont un impact sur les coûts et la qualité de vie (décrément). Seules les complications cardiaques ont un impact direct sur la mortalité.

La mortalité des patients dépend de l'âge, de la présence d'une complication cardiaque et de la dépendance aux transfusions. Des coefficients de surmortalité associés aux patients transfusions-dépendants et indépendants sont appliqués.

Un risque d'infertilité est pris en compte dans les deux bras du modèle. Ce risque est associé au traitement myéloablatif pour les patients traités par Zynteglo™ et à l'hypogonadisme, complication endocrinienne de la maladie, pour ceux recevant les soins de support seuls (registre français).

Au final, les conditions influencent le moment de la survenue des événements (ex. le niveau de surcharge en fer conditionne la survenue d'une complication) et la valeur des conditions peut changer suite à la survenue d'un événement (par exemple, le niveau de surcharge en fer suite à Zynteglo™).

Pour les patients recevant Zynteglo™

Le modèle distingue trois grands états :

1. « Phase de traitement »

Cette phase comprend la préparation du traitement avec :

- Un protocole d'hypertransfusion de façon à maintenir un taux d'hémoglobine constamment élevé (≥ 11 g/dl) au cours des étapes suivantes ;
- La mobilisation des cellules souches hématopoïétiques du patient dans l'objectif de faciliter leur prélèvement et d'obtenir le nombre de CSH CD34+ cible ;
- L'aphérèse qui consiste à les prélever.

L'administration du Zynteglo™ se fait par perfusion pendant laquelle les patients sont hospitalisés. Durant la phase de traitement, ils reçoivent un régime de conditionnement myéloablatif, busulfan en monothérapie, et un traitement de préservation de la fertilité pour prévenir des risques d'infertilité lié au conditionnement. Les patients restent hospitalisés jusqu'à reconstitution de la lignée des neutrophiles.

2. « Phase post-traitement »

Après traitement, les patients sont répartis en fonction de son succès c'est-à-dire de l'atteinte de l'indépendance transfusionnelle à 1 an qui dépend de la prise de greffe et de la production endogène d'HbAT87Q.

En cas d'échec, les patients restent dépendants des transfusions, selon la réduction du besoin observée durant les essais cliniques HGB 204 et 205, et continueront de recevoir des chélateurs. La diminution des transfusions se traduit dans le modèle par la modification de la distribution des niveaux de fer et des coûts et utilités associés à cet état.

Pour tous les patients, un traitement de la surcharge en fer par des chélateurs, identique à celui des patients sous traitement de support seuls, est poursuivi après l'administration de Zynteglo™ jusqu'à normalisation (4 ans dans le modèle, cf. données d'efficacité).

3. « Phase de vieillissement de la population ».

Après la phase de normalisation, les patients devenus indépendants des transfusions le restent à vie. Aucune rechute n'est modélisée.

Les patients qui ne sont pas indépendants des transfusions reçoivent des transfusions et des chélateurs du fer à vie. La réduction de la dépendance aux transfusions observée dans l'essai est appliquée sur tout l'horizon temporel.

Pour les patients recevant les soins de support seuls

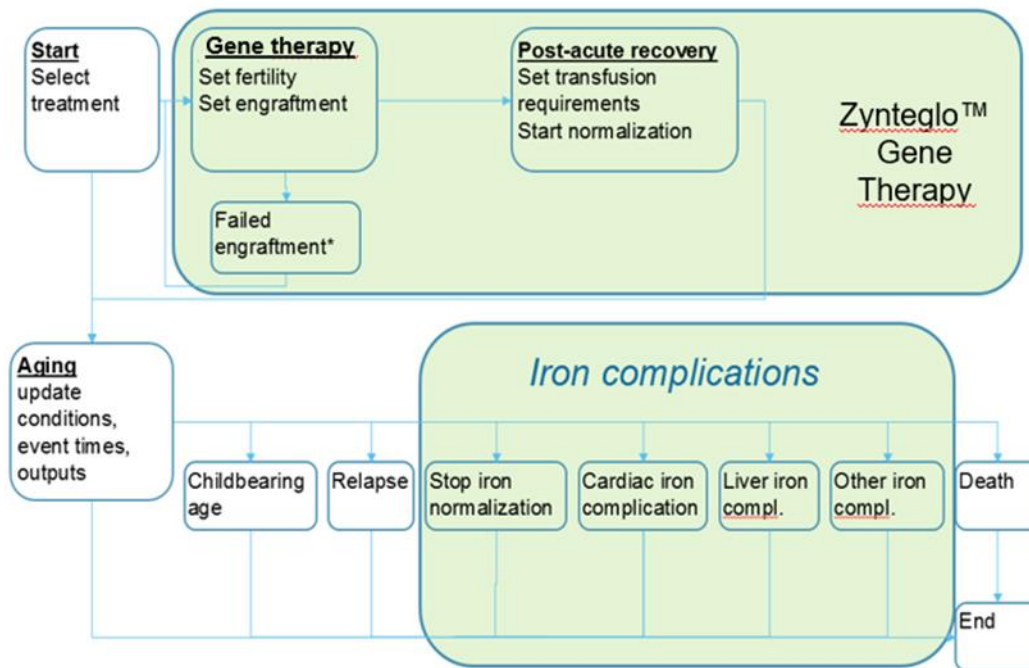
Les patients dans le bras « transfusions + chélateurs » reçoivent 11 transfusions par an et le régime de chélateurs observé sur données françaises.

Evènements indésirables

Pour Zynteglo™, deux types d'évènements indésirables sont pris en compte : ceux liés à la phase de prétraitement et ceux liés au produit lui-même. Seuls les EI survenant hors de la phase de d'hospitalisation et non liés à des effets recherchés (ex. effets hématologique du pré-traitement) sont pris en compte pour éviter un double comptage. Les coûts associés à ces EI sont pris en compte et la désutilité appliquée en phase de traitement est considérée comme permettant de prendre en compte la perte de qualité de vie des patients relative aux EI.

Pour les chélateurs de fer, les données disponibles ne permettant pas de connaître le grade des EI identifiés, aucun évènement indésirable n'a été considéré dans le modèle. Une partie de ces EI nécessitent une surveillance particulière considérée dans le modèle à travers les coûts de suivi liés à la maladie et aux traitements.

Figure 1. Représentation du modèle



Analyse de la HAS - Structure du modèle

Type de modèle

Le choix du type de modèle est justifié et adapté.

La description de l'évolution des patients dans les états du modèle en fonction des évènements et conditions retenue est claire.

Le choix de ne pas avoir pris en compte la possibilité d'une nouvelle autogreffe après échec de la 1^{re} est cohérent avec les données disponibles. C'est une simplification acceptable de la modélisation, cependant en vie réelle cette possibilité pourrait être envisagée. Cela est attendu avoir un impact important sur les résultats du modèle. L'industriel a précisé lors de l'échange technique qu'après échec d'un traitement par Zynteglo™, un 2^e conditionnement est envisageable, comme c'est déjà le cas pour certains patients qui ont bénéficié d'une 2^e allogreffe. Une analyse rétrospective sur des patients français entre 1985 et 2007 montre que sur 108 greffes, 24 ont échoué. 11 patients ont bénéficié d'une seconde allogreffe dont 6 ont été menées avec succès, 2 patients sont décédés et 3 n'ont pas permis d'apporter de bénéfice sur la β thalassémie.

► Prise en compte de la dimension temporelle

Durée de simulation

L'âge moyen à l'inclusion est de 21 ans en moyenne et les patients décèdent à 58 ans. Une durée de simulation de 37 ans est jugée suffisante pour simuler l'espérance de vie de la population.

Hypothèses d'extrapolation des données disponibles

Les estimations de l'efficacité sont stables dans le temps. L'industriel justifie ce choix en se fondant sur la persistance de l'effet attendue. Le traitement par autogreffe permet l'établissement d'une population médullaire de cellules souches indifférenciées, porteuse du gène thérapeutique fonctionnel intégré dans leur génome. Ces cellules souches indifférenciées ont à la fois la capacité de s'auto-renouveler à long terme et de se différencier (elles sont capables de se diviser et de produire à la fois d'autres cellules souches indifférenciées et des cellules progénitrices des lignées sanguines différenciées) (Delea TE 2007). Les données à 5 ans montrent que la production d'HbAT87Q observée est stable et se maintient dans le temps.

Par ailleurs, l'industriel se réfère aux résultats observés avec les allogreffes pour conforter la validité de la durabilité de l'effet de la greffe en mentionnant :

- Une fois la prise du greffon effectuée, le principe de maintien de l'effet sur la maladie est durable à très long terme comme le montre les courbes de survie sans Thalassémie (TSF dans la figure ci-dessous) ;
- Le cas d'une patiente ayant reçu une greffe de la moelle osseuse et profitant toujours du bénéfice de la greffe 50 ans après (BMTinfonet.org. s.d.), et à travers 44 patients survivants à long terme avec un suivi médian de 17,5 ans après la greffe (Baerlocher GM 2009) ;
- Environ 30 ans se sont écoulés depuis la 1^{re} allogreffe réussie chez un patient atteint de β thalassémie, ce patient étant actuellement en bonne santé et menant une vie normale (Angelucci 2010) ;
- La maîtrise de l'allogreffe et de tous ses déterminants est plus difficile que celle d'une autogreffe. Dans le cas de l'allogreffe, les échecs sont observés sur la période dite aigüe (essentiellement les 2 premières années). La principale cause identifiée est la faible compatibilité immunologique du donneur et du receveur.

Figure 2. Evolution de la survie sans thalassémie après une allogreffe (Galambun C 2013)

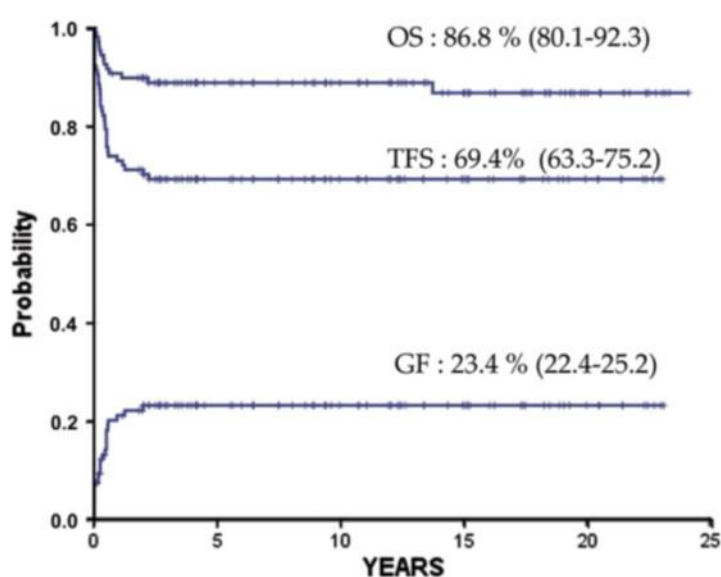


Figure 1. Actuarial 15-year probabilities of OS, TFS, and graft failure after first HSCT in all patients.

L'évolution des taux de surcharge en fer dépend uniquement de la réponse au traitement par Zynteglo™. En cas de succès du traitement et d'indépendance transfusionnelle, après une période de 4 ans, il est considéré que les taux de fer sont normalisés. Le choix du temps de normalisation se fonde sur :

- Les données *poolés* des essais HGB 204 et 205 montrant une réduction de la surcharge en fer autour de 40% par rapport à la *baseline* à 48 mois.
- Deux études étaient pertinentes pour renseigner la durée jusqu'à la normalisation du fer post-allogreffe : la 1^{re} (Inati A 2017) a montré que l'année suivant l'allogreffe une réduction de 50 % à 63 % du niveau de fer était observée et la 2^e (Chaudhury S 2017) a indiqué que le niveau de fer baissait à partir de la 4^e année post-allogreffe. Une étude sur la phlébotomie a également montré que la normalisation du niveau de fer s'observait au bout de 3 ans (Angelucci E 1997).

Les estimations des scores d'utilité sont supposées décroissantes dans le temps en fonction de l'âge.

Analyse de la HAS

Une durée de simulation longue est cohérente avec le choix d'une modélisation vie entière. Elle est toutefois trop longue pour permettre de corroborer les hypothèses de long terme. Le maintien de l'effet traitement se fonde sur un recul de 5 ans maximum pour un très faible nombre de patients dans les essais cliniques. Les données concernant l'allogreffe issue de la littérature ont un suivi inférieur à la durée de simulation. Les données de long-terme concernant l'allogreffe conforte le choix d'une durée de simulation longue, mais jusqu'à 30 ans et pour des patients greffés plus jeunes que la population simulée. Une durée de simulation de 37 ans pour des patients en moyenne de 21 ans introduit une très forte incertitude.

La constance des taux de surcharge en fer dans le temps est une hypothèse forte du modèle mais attendue conservatrice. Les transfusions étant attendues avoir un impact sur ces taux, ils devraient évoluer dans le temps. Chez les patients recevant Zynteglo™, l'hypertransfusion intervenant en amont du traitement a un impact sur la surcharge en fer qui n'est pas pris en considération. Lors de l'échange technique, cet impact a été précisé par l'industriel. Les données des essais 204/205 indiquent que les patients ne changent que très peu de catégorie de risque (c.-à-d. teneur en fer faible, modérée ou élevée) entre l'inclusion (données à *baseline*) et le 24^e mois. Seuls 14% des patients sont entrés dans une catégorie de teneur en fer supérieure (au niveau de la LIC) pendant la phase de normalisation du fer et en parallèle plus de 21% passent dans une catégorie de teneur en fer inférieure (au niveau de la ferritinémie) sur cette même période. Les patients recevant des transfusions à vie devraient également avoir une évolution à la hausse de leur surcharge en fer dans le temps.

Le temps de normalisation de 4 ans est cohérent avec les données disponibles dans le cadre de l'allogreffe, mais devra être confirmé par des données en vie réelle. Pour les 3 patients des essais pour lesquels il existe un recul de 48 mois, la surcharge en fer diminue significativement par rapport à Baseline à partir de 48 mois. Or, les taux à Baseline étant tellement importants par rapport aux valeurs normales de la ferritine, que même une diminution de 50% du taux initial ne permet pas une normalisation de celui-ci. Les patients recevant Zynteglo™ subissent un régime d'hyper transfusion obligatoire entraînant un apport en fer important et donc une normalisation plus lente que les patients β -thalassémique recevant une greffe.

Enfin, l'étude de Chaudhury suivant 176 patients ayant subis une allogreffe, indique une diminution de la surcharge en fer après une période de 4 ans. L'hypothèse de transposabilité du délai de normalisation entre l'allogreffe et après un traitement par Zynteglo™ est acceptable, mais attendue potentiellement favorable au produit évalué.

6.3.1 Estimation des probabilités de succès du Zynteglo™

► Sources de données

La source de données retenue pour évaluer l'efficacité du Zynteglo™ est le pool essais cliniques HGB 204 et HGB 205.

Essais HGB 204/205

L'étude HGB-205 (Bluebirdbio 2018) de phase I/II monocentrique, française, simple bras, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par Zynteglo™ en une administration unique chez des patients atteints de drépanocytose ou de β -Thalassémie. Cette étude, débutée en 2013, a inclus 4 patients de l'indication. Tous avaient atteints les 2 ans de suivi de l'étude.

L'étude HGB-204 (BluebirdBio 2018) de phase I/II multicentrique, simple bras, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par Zynteglo™ en une administration unique chez des patients atteints de β -Thalassémie dépendante aux transfusions. Cette étude, débutée en 2013, a inclus 18 patients β -thalassémiques, dont 10 présentaient un génotype non- β 0/ β 0, et avaient reçu le traitement par Zynteglo™. Tous ont terminé les 2 ans de suivi prévus au protocole.

A la fin du suivi prévu au protocole des études, tous les patients peuvent entrer dans l'étude LTF-303 de suivi à long terme (13 ans). Les patients de l'étude HGB 205 patients ont maintenant un suivi médian de 47,3 mois, avec un maximum de 58,6 mois et ceux de l'étude HGB 204 ont un suivi médian de 38,4 mois. Une nouvelle analyse des données, réalisée en juin 2019, permet des suivis médians de 49,6 mois dans l'étude HGB-205 et de 44,6 mois dans l'étude HGB-204.

Les données d'efficacité des 2 études HGB-205 et HGB-204, qui ont une durée de suivi similaire, ont été *poolées*.

L'efficacité clinique est mesurée par l'indépendance transfusionnelle. Cette indépendance est définie par une Hb totale ≥ 9 g/dl pendant 12 mois, sans transfusion. C'est ce critère clinique qui a été retenu par l'EMA lors de son évaluation de l'efficacité du traitement. L'obtention d'une indépendance transfusionnelle a été observée chez 78,6% (11/14) des patients des études HGB-205 et HGB-204 (cf. Tableau ci-dessous). Au *cut-off* de juin 2019, aucun de ces patients n'avait perdu cette indépendance transfusionnelle,

Tableau 5. Résultats d'efficacité du pool d'étude 204/205

Essai clinique	HGB 204/205
Patients inclus dans l'indication	14
Patients évaluables 12 mois après traitement	14
Durée médiane de suivi, en mois (Min, max)	40,48 (29,3 ; 58,6)
Nombre de greffes réussies	14
Nombre de patients étant indépendants des transfusions : hémoglobine ≥ 9 g/dL pendant une période continue de ≥ 12 mois et absence de transfusion sur cette même période. (%)	11/14 (78,6%)
Hb totale moyenne lorsque les patients sont indépendants des transfusions, en g/dL	10,51 (9,3 ; 13,2)

(Min, max)	
Nombre de patients qui ont maintenu leur indépendance aux transfusions, parmi ceux qui sont devenus transfusion indépendants	11/11 (100%)
Durée médiane de l'indépendance aux transfusions, en mois (Min, max)	Non atteinte (21,2+ ; 56,3+)
Délai médian entre l'administration de Zynteglo™ et la dernière transfusion, en mois (Min, max)	0,46 (0,2 ; 5,8)
Diminution du nombre de transfusions pour les patients transfusion-réduits (%)	57,6%

► Données intégrées dans le modèle

L'efficacité de Zynteglo™ prise en compte :

- 100% des greffes réussies ;
- 78,6% des patients atteignant l'indépendance transfusionnelle ;
- 57,6% de diminution du nombre de transfusions pour les patients n'atteignant pas l'indépendance. Cette diminution implique dans l'essai clinique une réduction des taux de surcharge en fer. Les taux de surcharge en fer pour les patients transfusions-réduits issus des essais cliniques sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6. Distribution des niveaux de fer selon le type de surcharge pour les patients transfusions-réduit dans les études HGB-204 et HGB-205

	Ferritinémie	LIC	T2* cardiaque
Niveau de fer normalisé	0%	0%	0%
Surcharge en fer faible	67%	0%	100%
Surcharge en fer modérée	0%	100%	0%
Surcharge en fer élevée	33%	0%	0%

Notes : Ferritinémie : faible ≤1,000 ng/mL; modérée 1,000-2,500 ng/mL; élevée >2,500 ng/mL.

Liver Iron Concentration (Concentration Hépatique en Fer) : faible <7 mg/g ; modérée 7-15 mg/g ; élevée ≥15 mg/g.

T2* cardiaque : faible >20 ms ; modérée 10-20 ms ; élevé <10 ms.

Analyse HAS

Les données portent sur très faible effectif et des essais cliniques de phase I/II.

L'essai pivot de phase III est documenté pour valider les résultats des essais HGB 204 et 205 (cf. partie validation), mais ces résultats ne sont pas encore utilisables pour la modélisation. Suivi suffisant pour atteindre le critère d'efficacité pour 5 patients et aucun avec le recul nécessaire de 24 mois prévu au protocole.

Le taux de prise de greffe de 100% observé dans les essais cliniques pourrait ne pas être observé en vie réelle. L'industriel souligne que le conditionnement mis au point pour le traitement par Zynteglo™, Busulfan IV, a permis une prise de greffe chez 100% des patients et que les taux de prises de greffe ne peuvent pas être comparés entre autogreffes et allogreffes. Néanmoins, les essais cliniques concernent 14 greffes, il ne peut être exclue qu'une différence soit observée dans le cadre de l'utilisation courante du produit. Un taux de prise de greffe plus faible aurait indéniablement des conséquences sur les résultats du modèle. Il aurait été

utile de proposer une analyse de sensibilité permettant d'apprécier l'impact d'un taux de prise de greffe inférieur à 100%.

L'impact de la réduction des transfusions sur les niveaux de surcharge en fer a été observé directement dans l'essai clinique. Ces niveaux sont considérés comme constants dans le temps. En cas d'échec de Zynteglo™, le fait de considérer la réduction du besoin en transfusion comme acquise sur un horizon vie entière n'a pas été discuté. Cela génère une incertitude.

6.3.2 Estimation des taux de complications

Les taux de complications ont été estimés en se fondant sur la littérature disponible. Les critères de sélection comprenaient la taille de l'échantillon par étude et le caractère récent des données. Les études les plus récentes concernant la thalassémie majeure et ses complications liées à la surcharge en fer ont été retenues de manière à refléter au mieux les pratiques de prise en charge et de prescriptions actuelles des chélateurs du fer.

► Taux de complications cardiaques

L'estimation se fonde sur l'étude de Pepe 2018 (Pepe 2018) dont l'objectif était d'évaluer l'impact de l'IRM cardiaque sur la pratique clinique de la thalassémie majeure et sur la réduction des complications cardiaques. Cette étude porte sur 481 patients atteints de β -thalassémie majeure. Dans cette étude, 50% des événements cardiaques correspondaient à de l'insuffisance cardiaque, 44 % étaient des arythmies et le reste, de l'hypertension pulmonaire. Le taux de complication annuel a été déterminé à l'aide de la formule de Cox.

► Taux de complications hépatiques

L'estimation se fonde sur une étude de Angelucci 2002 (Angelucci 2002) dont l'objectif était d'identifier le rôle de la surcharge en fer dans l'histoire naturelle de la fibrose hépatique. Cette étude porte sur 211 patients et permet de déterminer un taux annuel de complications hépatique selon le niveau de surcharge en fer, en distinguant les patients atteints du VHC et ceux qui ne le sont pas. Le taux de complication annuel a été déterminé à l'aide de la formule de Cox.

► Taux de complications endocriniennes

L'estimation se fonde sur l'étude de Ang 2014 (Ang 2014) dont l'objectif était d'identifier les facteurs de risque pour les complications endocriniennes chez les patients atteints de thalassémie majeure. Cette étude est une étude rétrospective sur 92 patients au Royaume-Uni. Il s'agissait de la seule étude disponible permettant de renseigner un taux de complications endocriniennes en fonction des niveaux de fer. L'équation de risque pour ces complications a été estimée à partir des Odds ratios (OR) disponibles pour les variables incluses dans l'analyse multivariée et à partir de la prévalence de chaque complication endocrinienne (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**).

Tableau 7. Odds ratios et probabilité de développer une complication endocrinienne

Odds Ratios				
	Min T2*Myocardique (ms)	Age (ans)	Ferritinémie (ng/mL)	Taux de prévalence
Diabète	19,3	1,1	14,8	41%
Hypogonadisme	3,9	1,1	2,9	67%

► Taux d'infertilité

L'industriel a considéré qu'une des conséquences des complications endocriniennes se traduit par une infertilité. D'après l'étude de Thuret (Loundou A 2010), basée sur une analyse des données du registre français entre 2005 et 2008, 47,8% des patients de plus de 15 ans atteints de β -thalassémie majeure ont un hypogonadisme. Il a été considéré qu'un coût de préservation de la fertilité et une désutilité liée à l'infertilité s'appliquaient à 47,8% des patients du BSC.

► Taux intégrés dans le modèle

Tableau 8. Taux de complications intégrés dans le modèle en fonction du niveau de surcharge en fer

Surcharge en fer	Complications cardiaques	Complications hépatiques
Faible	0.011	0.000
Modéré	0.019	0.000
Elevé	0.041	0.083
Equation de risque pour les complications endocriniennes		
	Diabète	Hypogonadisme
Intercept	-6.642	-2.921
T2* myocardique	2.960	1.361
Age	0.095	0.095
Ferritine	2.695	1.065
Durée du suivi	8 ans	8 ans

► Taux de mortalité et coefficient de surmortalité

Le taux de mortalité de la population générale française est issu de la table de mortalité française de 2017 de l'INED.

A la mortalité en population générale, est appliqué un coefficient de surmortalité représentant le surrisque associé à la maladie en fonction de la dépendance aux transfusions.

Conditions	Coefficient de surmortalité/valeur	Source
Si indépendance transfusionnelle (à partir de la normalisation)	1,25	Utilisation d'un coefficient de surmortalité estimé dans le diabète de type 2 (Harding JL 2014)
Si dépendance transfusionnelle	3,9	Une seule source identifiée avec un taux de surmortalité indépendant du risque de complications cardiaques. (Poomthavorn P 2013)
Si réduction de la dépendance transfusionnelle	3,9	Par hypothèse identique dépendance transfusionnelle
Si complications cardiaques	Taux annuel : 0,13	(Kremastinos 2001)

Analyse de la HAS

Les taux de complications sont un paramètre clé du modèle. Dans le cadre de l'échange technique, l'industriel a apporté des clarifications permettant de justifier le choix des sources retenues et d'explicitier la détermination des taux de complications introduits dans le modèle.

Les estimations restent néanmoins source d'incertitude. Aucune de ces études avaient pour objectif de définir le risque de complications en fonction du niveau de surcharge en fer. Par exemple, l'étude d'Angelucci utilisée pour déterminer le taux de complication hépatiques, présente des limites :

- La source est relativement ancienne. Or, l'industriel n'a pas précisé si la prise en charge et les chélateurs disponibles au moment de cette publication sont suffisamment proche de la prise en charge actuelle pour soutenir la transposabilité des estimations issues de cette étude.
- L'objectif de l'étude était de surveiller les complications imprévues de la greffe de moelle osseuse et de la surcharge en fer chez des patients ayant reçus une greffe d'un donneur apparenté identique à HLA. L'estimation de ce taux de complication hépatique est incertain compte tenu de la possibilité de développer une atteinte hépatique, à la suite d'un rejet aiguë ou chronique du greffon, et des traitements prophylactiques anti-rejet.
- Les auteurs de la publication précisent que l'âge pourrait être un élément pronostic de survenue de complication hépatique, la moyenne d'âge de l'étude (8,7 ans en moyenne) étant inférieure à celle observée dans les essais. La population de cette étude pourrait ne pas être représentative de celle de la population d'analyse.

Une validation externe des taux de complication aurait permis de vérifier la pertinence des paramètres appliqués dans le modèle.

Par ailleurs, il est noté que ces taux sont appliqués de façon constante dans le temps. La survenue des complications de façon linéaire est une hypothèse acceptable, bien qu'en vie réelle, il est possible que les complications apparaissent avec le temps. L'application de taux non constant dans le temps pourrait avoir un impact sur les résultats du modèle.

La prise en compte de l'infertilité comme conséquence d'une complication de la maladie dans le bras BSC n'est pas un choix conservateur et n'a pas été justifiée. L'ajout de coût de préservation à 47,8% de la population sous soins de support seuls ne s'appuie pas sur la description d'une recommandation de préservation de la fertilité. Le lien entre les équations de risques de complications endocriniennes modélisées et ce pourcentage n'est pas discuté, ni explicité.

Les explications fournies ne permettent pas de s'assurer que les pourcentages d'infertilité pris en compte dans le bras Zynteglo™ permettent d'intégrer l'infertilité liée à la maladie. Dans le bras Zynteglo™, l'infertilité est décrite comme une conséquence directe du traitement. Une partie des patients pourraient néanmoins être infertiles du fait de la maladie en amont du traitement. Les taux d'infertilité pourraient donc être plus élevés dans le bras Zynteglo™ que ceux actuellement retenu. L'industriel indique que ces taux sont attendus avoir peu d'impact sur le RDCR, mais il n'a pas présenté les résultats d'une analyse ne prenant pas en compte l'infertilité sous soins de support seuls. Une analyse menée par la HAS montre que le RDCR est augmenté de 12% lorsque l'infertilité est en lien uniquement avec l'administration du Busulfan.

L'application d'un sur risque est cohérent avec la pathologie. L'espérance de vie dans l'étude SNDS est de 40 ans. L'estimation de ce sur risque est toutefois fragile compte tenu des données disponibles.

Le coefficient de surmortalité appliqué aux patients indépendants des transfusions repose hypothèse arbitraire.

Celui appliqués aux dépendants aux transfusions : repose sur une seule source dont l'analyse critique n'a pas été conduite. En l'absence d'autre donnée, ce choix est acceptable mais il génère de l'incertitude.

6.3.3 Estimation de la survenue d'événements indésirables sous Zynteglo™

► Effets liés au pré-traitement

Le risque d'infertilité chez 48% des hommes et 77% des femmes à la suite du conditionnement myéloablatif, estimé d'après une étude Thaïlandaise chez les patients β -thalassémiques qui ont reçu une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, est pris en compte (Poomthavorn P 2013).

► Effets propres à Zynteglo™.

Durant les essais cliniques, seul un patient a eu un évènement indésirable (thrombocytopenie de grade 3 ou plus) lié à Zynteglo™ après sa sortie de l'hôpital (7% des patients). Cet évènement a été considéré dans le modèle en lui imputant un coût spécifique. Les autres EI sont considérés comme pris en charge dans le cadre de l'hospitalisation et donc ne pas générer de surcoût spécifique.

Analyse de la HAS

L'estimation de la survenue d'événements indésirables sous Zynteglo™ semble cohérente avec les données disponibles.

Il est toutefois rappelé que les données disponibles concernent un très faible nombre de patients et portent sur une durée limitée compte tenu du mécanisme d'action attendu du produit.

La survenue d'une infertilité après Zynteglo™ pourrait être différente de celle observée après une allogreffe compte tenu des différences de traitement antirejet. L'hypothèse de prendre le même taux d'infertilité que celui observé après une allogreffe est donc a priori conservateur. Néanmoins, l'étude retenue n'a pas fait l'objet d'une analyse critique et sa pertinence pour documenter le taux d'infertilité en France n'a pas été discutée. La transposabilité de ces résultats à la population française n'est pas discutée. Ces estimations restent une hypothèse à confirmer.

6.3.4 Estimation du taux de recours à la PMA en cas d'infertilité

En l'absence de donnée propre à la pathologie, pour le recours à la PMA post-conditionnement, le rapport de l'agence de biomédecine (biomédecine 2012) indiquant le recours à la PMA après une chimiothérapie pour un cancer a été utilisé. Ce rapport mentionnait que 22% des hommes au recours à la PMA et 2,89% des femmes. Soit un recours moyen à la PMA de 12%. Ce taux est appliqué aux patients infertiles quel que soit leur prise en charge (Zynteglo™ ou soins de support seuls).

Analyse de la HAS

L'estimation du taux de recours à la PMA est une hypothèse considérée comme arbitraire.

L'âge est un élément essentiel du recours à la PMA non discuté par l'industriel. En effet, les patients recevant Zynteglo™ étant jeune, le recours à la PMA peut être attendu plus important que celui retrouvé chez des patients recevant une chimiothérapie. Les choix de vie concernant la procréation peuvent être très différents après un cancer et dans le cadre d'une maladie génétique. Rien ne permet de transposer le taux de recours après un cancer au taux de recours dans le cadre de la β -thalassémie. En l'absence de donnée disponible portant sur une population comparable (post-allogreffe par exemple), un choix plus conservateur aurait pu être adopté. Une analyse HAS montre que sous l'hypothèse que l'infertilité liée à la maladie est identique dans les 2 bras (soit un taux de 0%) et que seule l'infertilité associée à Busulfan est prise en compte avec un taux de recours à la PMA de 30%, le RDCR augmente de 16%.

6.4 Mesure et valorisation des états de santé**6.4.1 Sources de données**

L'industriel a choisi de documenter la désutilité associée aux différentes situations par rapport à l'utilité par tranche d'âge estimée en population générale. La donnée d'utilité moyenne de la population générale française est issue de l'étude de Szende (J. B. Szende A 2014) qui s'appuie sur un questionnaire EQ5D.

► Désutilité associée à la pathologie pour les transfusions-dépendants

Une revue de la littérature a été menée pour renseigner la désutilité associée à la pathologie. Selon l'industriel, les études identifiées présentaient des limites importantes dans leur capacité à saisir l'état complet de la maladie. Parmi les études identifiées, seules deux d'entre elles utilisaient un questionnaire EQ-5D (Keshtkaran A 2013) (Seyedifar. 2016).

Une étude multicentrique et observationnelle a été menée au Royaume-Uni récemment par l'industriel avec le questionnaire EQ-5D auprès de patients actuellement traités par les soins de support seuls. Cette étude incluait une enquête auprès de patients (incluant l'EQ-5D-3L). La population étudiée était composée de patients adultes et pédiatriques dans 9 centres du NHS au Royaume-Uni. Au final, 94 ont rempli le questionnaire EQ-5D. Après application de la matrice de pondération des préférences françaises (Chevalier), le score d'utilité est estimé à 0,65.

L'utilité moyenne de la population générale française a été estimée à 0,87 à partir des données de l'étude de Szende. La désutilité associée aux patients transfusions-dépendants d'après ces données est donc de 0,22 (0,87-0,65). Par hypothèse, la même désutilité s'appliquait aux patients transfusions-réduits.

► Désutilité associée à la pathologie pour les patients indépendants des transfusions

La revue de littérature s'est concentrée sur les données d'utilité associées à la greffe allogénique. Deux études ont été considérées : l'étude de Caocci et al. (Caocci G 2017) et l'étude de La Nasa et al (La Nasa G 2013).

L'étude de Caocci et al. a comparé la qualité de vie à long terme (suivi médian de 21,8 ans) de 33 patients dépendants des transfusions ayant bénéficié d'une greffe allogénique à celle de leurs donateurs (frères ou sœurs). Dans cette étude la qualité de vie a été mesurée en utilisant le questionnaire

SF-36. Les auteurs concluent que les patients après la greffe retrouvent une qualité de vie « normale » et comparable à celle de leurs frères et sœurs.

L'étude de La Nasa et al a évalué la qualité de vie de 109 patients italiens β -thalassémique ayant subi une greffe allogénique. Cette étude repose sur un suivi médian de 22,8 ans après la greffe. Les auteurs ont constaté que les résultats à long terme étaient « très similaires » à ceux de la population générale italienne, concernant la santé mentale, le niveau d'éducation, le statut professionnel, l'état matrimonial, les conditions de vie, les taux de natalité et la qualité de vie (sur la base des scores SF-36).

Par hypothèse, l'industriel a choisi d'appliquer un décrétement d'utilité de 0,02 afin de refléter l'impact potentiel du conditionnement myéloablatif sur la qualité de vie. Il qualifie ce choix de conservateur considérant les données de la littérature et le fait que des décrétements spécifiques sont appliqués pour prendre en compte l'impact de l'administration et post-administration de Zynteglo™.

► **Désutilité associée à l'administration et post-administration de Zynteglo™**

Une recherche bibliographique a été menée afin d'obtenir une publication renseignant des données d'utilité recueillies par le questionnaire EQ-5D pour la période de greffe et post-greffe allogénique.

Une seule étude a fourni un décrétement d'utilité approprié (Sruamsiri R 2013). Cette analyse coût-utilité a comparé la greffe de cellules souches hématopoïétiques d'intensité réduite aux soins de support (transfusions + chélateurs du fer) dans une population d'adolescents et de jeunes adultes atteints d'une thalassémie majeure en Thaïlande. Un questionnaire EQ5D a été administré à 18 patients atteints de thalassémie dans leurs centres de greffe allogénique. La valeur d'utilité était de 0,59 pour ces deux états de santé (greffe et post-greffe). Afin d'appliquer un décrétement dans le modèle, cette valeur d'utilité a été soustraite à l'utilité de la population générale thaïlandaise estimée également à l'aide du questionnaire EQ-5D (utilité de 0,74). Le décrétement d'utilité pour la population thaïlandaise est donc de 0,15 soit une diminution de l'utilité de 25%.

En l'absence d'autres données identifiées, l'industriel considère qu'en appliquant le même décrétement d'utilité en proportion (-25%) et non pas en valeur absolue, l'impact des différences de population est attendu moindre. Il note par ailleurs que considérer le même décrétement pour l'administration et la post-administration de Zynteglo™ que pour la greffe semble conservateur. Les patients recevant une allogreffe d'intensité réduite sont en effet à risque de développer la réaction du greffon contre l'hôte (GVHD), ce qui a un impact important sur la qualité de vie des patients. La qualité de vie attendue avec le traitement par Zynteglo™ (administré par greffe autologue) est supposée être meilleure.

Le décrétement d'utilité appliqué dans le modèle pendant la phase de traitement (administration de Zynteglo™ et post-administration de Zynteglo™) est de 0,22 (0,87-0,65).

► **Désutilité associée à l'infertilité**

Une désutilité associée à l'infertilité est appliquée dans le modèle de 17 à 40 ans aux patients infertiles.

La recherche bibliographique n'a pas permis d'identifier d'études fournissant des données d'utilité / de désutilité basées sur le questionnaire EQ-5D spécifiques à l'impact de l'infertilité chez les patients atteints de thalassémie (ni d'ailleurs chez les patients bénéficiant d'une greffe pour d'autres raisons). Les études coût-utilité antérieures, fondées sur des méthodes autres que l'EQ5D, faisaient état d'un gain d'utilité de 0,07 associé à la parentalité.

Considérant le manque de données, par hypothèse, un décrétement d'utilité annuel de 0,10 a été considéré pendant les années de procréation pour les patient(e)s traité(e)s par Zynteglo™ (de 17 à 40 ans).

► Désutilité associée à la surcharge en fer

Compte tenu de la disparité des sources disponibles et dans une approche conservatrice, le modèle n'intègre pas les désutilités associées aux complications liées à la surcharge en fer.

6.4.2 Paramètres retenus

Tableau 9. Score d'utilité et de désutilités appliqués

Nature	Valeur	Source
Utilité de la population générale française stratifiée par groupe d'âge		
Age <30	0,92	(J. B. Szende A 2014)
Age 30-35	0,92	
Age 35-40	0,88	
Age 40-45	0,88	
Age 45-50	0,89	
Age 50-55	0,89	
Age 55-60	0,83	
Age 60-65	0,83	
Age 65-70	0,80	
Age 70-75	0,80	
Age 75-80	0,75	
Age 80-85	0,75	
Age >85	0,75	
Décréments appliqués en fonction de l'état/événements		
Transfusion-indépendant	0,02	Hypothèse
Transfusion-dépendant	0,22	UK Chart Review + matrice de pondération des préférences françaises
Réduction des transfusions	0,22	Hypothèse
Administration de Zynteglo™	0,22	(Sruamsiri R 2013)
Post-administration	0,22	
Infertilité	0,10	Hypothèse haute par rapport aux données disponibles
Complications cardiaques	0	Hypothèse
Autres complications	0	

Analyse de la HAS - Mesure et valorisation des états de santé

Données sources

L'industriel a recherché les données disponibles s'appuyant sur l'EQ5D et, autant que possible, utilisé la matrice de pondération française.

Le choix de considérer la désutilité associée aux différents événements et conditions plutôt que d'associer un score aux états de santé est acceptable considérant les données disponibles et le type de modèle. Néanmoins, les données disponibles pour documenter les désutilités sont dans l'ensemble à prendre avec précaution car elles reposent sur des hypothèses ou des estimations fragiles.

Il s'agit en particulier de :

- La désutilité associée au traitement par Zynteglo™ : qui a été obtenue à partir d'un échantillon de patients très faible (18 patients) dans une population non comparable et dans un contexte de prise en charge potentiellement différent des patients (population Thaïlandaise). Aucune donnée ne permet de valider la valeur retenue.
- La désutilité des patients indépendants des transfusions pendant la phase de normalisation : les données mobilisées pour justifier le retour à une utilité proche de celle de la population générale après une greffe se fonde sur des études réalisées à distance de la greffe reçue. Le choix de ne pas appliquer une désutilité plus importante durant les 4 années de normalisation n'est pas justifié. Les patients indépendants continuent durant 4 ans un traitement par chélateurs considéré comme contraignant et lourd par les patients (cf. contribution de patients). Une hypothèse plus conservatrice aurait dû être faite.

Une analyse en scénario a été réalisée par la HAS pour déterminer l'impact maximum que pourraient avoir les choix concernant l'utilité. Avec une désutilité de 0,44 pendant la période de traitement et une désutilité de 0,22 persistant les 4 années de normalisation, le RDCR augmente de 15% environ.

Les autres données ou hypothèses sont plus acceptables :

- A plus long terme, l'hypothèse d'un décrement de 0,02 ne peut être validée. Si la valeur appliquée reste une hypothèse et qu'il ne peut être exclu qu'une perte plus importante persiste, ce choix est toutefois plus conservateur que de ne pas avoir considéré de désutilité.
- Concernant la désutilité associée aux transfusions dépendants et transfusions réduits, l'étude porte sur un nombre limité d'observations (94 patients qui semblent vraisemblablement interrogés une seule fois), mais dans un contexte de pris en charge plus proche de celui attendu en France.
- Le choix d'appliquer la même désutilité indépendamment du nombre de transfusions est cohérent avec les données et attendu conservateur.
- Le choix de ne pas appliquer de désutilité aux complications est conservateur.

Méthode d'intégration des données d'utilité

Les choix fait concernant l'intégration des données : toutes les durées pendant lesquelles les désutilités sont appliquées (administration et post administration par exemple) ne sont pas clairement présentées.

Le choix retenu quant à l'absence de cumul des désutilités associées aux transfusions et à l'administration du produit n'est pas explicité.

6.5 Mesure et valorisation des coûts

6.5.1 Coûts pris en compte

Les coûts pris en compte sont :

► Dans le bras Zynteglo™

- Coûts de préparation à l'autogreffe de cellules CD34+ autologues codant le gène β A-T87Q-globine (hypertransfusion, mobilisation et aphérèse) ;

- Coûts d'acquisition et d'administration de Zynteglo™ ;
- Coûts des évènements indésirables de Zynteglo™ ;
- Coûts de préservation de la fertilité et coût de la PMA
- Coûts des complications ;
- Coûts de suivi (incluant le suivi des transfusions et chélateurs du fer pour les patients transfusions-réduits) ;
- Coûts de transport sanitaire lié aux hospitalisations.

► **Dans le bras soins de support (transfusions + chélateurs) :**

- Coûts des transfusions : coût annuel des transfusions pour les patients dépendants des transfusions (≥8 transfusions/an) en fonction de l'âge (hors coût de production des poches de sang en amont) ;
- Coûts associés aux chélateurs du fer : acquisition du fer et administration ;
- Coûts de prise en charge des complications ;
- Coûts de préservation de la fertilité et coût de la PMA ;
- Coûts de suivi ;
- Coûts de transport sanitaire lié aux hospitalisations.

Des analyses de sensibilité prenant en compte les coûts liés à la perte de productivité ont été réalisées (avec coûts d'hébergement pour les aidants, et en tenant compte ou non de la perte d'activité).

6.5.2 Mesure, valorisation et calcul des coûts

Les coûts sont actualisés grâce à l'indice des prix à la consommation – base 2015 – Ensemble des ménages – France métropolitaine - Ensemble hors tabac entre Janvier 2016 (101,67) et Janvier 2019 (102,67), Nomenclature Coicop : 06.2.1.2 - Médecins spécialistes entre Janvier 2016 (100,43) et Janvier 2019 (104,51) ou en prenant en compte l'IPC pour le transport sanitaire (06.2.3.2 - Cures thermales, transport sanitaire et location de matériel thérapeutique) entre Janvier 2010 (95,86) et Janvier 2019 (100,96).

Pour les posologies dépendantes du poids, le poids moyen de 52,65kg, provenant du pool d'essais cliniques HGB-204 et HGB-205, est considéré.

Tableau 10. Volumes consommés et coûts unitaires

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Coût associé au traitement par Zynteglo™			
Hypertransfusion	1 séance supplémentaire de transfusion pendant 3 mois	912,91€/transfusion	Essai clinique (ressource nécessaire) ENCC 2016 GHM 28Z14Z : « Transfusions, en séances », ATIH : répartition public/privé.
Mobilisation	Pour 1 cycle : 6 jours pour le filgrastim Neuropogen®) et 2 jours pour	12 149,60€/cycle	Medic'AM NGAP AMELI

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
	le plerixafor (Mozobil®) IDE sur 6 jours 21% des patients 2 cycles		
Aphérèse	1 hospitalier par aphérèse Par hypothèse : 2 aphérèses/cycles (1 à 3 aphérèses par cycle).	1 359,68 €/ aphérèse	ENCC 2016 GHM 28Z16Z « Aphérèses sanguines, en séance » ATIH : répartition public/privé
Conditionnement myéloablatif	busulfan : 4 jours. (dose médiane de 3,5mg/kg/jour : 8 flacons de 10 mL (6mg/mL)).	176,12 €/boîte	ATIH, RCP Hypothèse de partage des flacons retenue
Préservation de la fertilité : Consultation urologue homme ou gynécologue femme	1 consultation	198,04 € urologue 73,55 € gynécologue	AMELI : APE 2016
Préservation de la fertilité : Prélèvement	Zynteglo™ : 100% Soins de support : 47,8% des patients	104,75€ (homme) 146,84€ (femme)	CCAM coût moyen Homme : YYYY027 JHFB001 JHFA010 JHQA003 Femme : JJF001 JJFC008
Préservation de la fertilité : - Congélation du prélèvement - Conservation	20 ans	94,50€ (homme) 216,00€ (femme) 40,50€/an	CCAM – 350 B (congélation homme) Liste complémentaire d'actes de biologie médicale et d'anatomocytopathologie (version 2018)
PMA	12% des patients infertiles (Zynteglo™ : 48% des hommes et 77% de femmes ; soins de support : 47,8% des patients)	-Chez les hommes : 658,10€ -Chez les femmes : 952,18€	Données des professionnels de santé libéraux fournies par l'Assurance Maladie TNB CCAM
Coût d'administration Zynteglo™	1 séjour hospitalier	21 213,97€	ENCC 2016 GHM 27Z03Z « autogreffe de cellules souches hématopoïétiques. » ATIH : répartition public/privé
Coût d'acquisition Zynteglo™		████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ ████████████████████ pour les autres	Hypothèse
Phase post-traitement : transfusion	1,63/an	912,91€/transfusion	Essais cliniques (délai d'atteinte de

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
			l'indépendance transfusionnelle) ENCC 2016 GHM 28Z14Z : « Transfusions, en séances », ATIH : répartition public/privé
Coût de suivi : hémogramme	1/an pendant 15 ans	7,02 €	Table Nationale d'avril 2016, Biologie
Evénement indésirable : thrombocytopénie		2 734,34€	GHM identifiés à partir des diagnostics principaux (CIM 10)
Coûts associés aux soins de support (transfusion-dépendance)			
Transfusions	11/an 5/an (non atteinte de l'indépendance transfusionnelle après Zynteglo™)	912,91€/transfusion	Etude SNDS (sans Zynteglo™) Essais cliniques (réduction du nombre de transfusion post Zynteglo™) ENCC 2016 GHM 28Z14Z : « Transfusions, en séances », ATIH : répartition public/privé
Chélateurs : Desferal® (déféroxamine) <18 ans 500 mg 30 mg/kg, 5 fois / semaine 5,43 €, (+ 1,53€ honoraires) 5 736€ Assurance maladie / RCP	30 mg/kg, 5 fois / semaine	5 736€/an	Assurance maladie/RCP Hypothèse de partage des flacons retenue
Desferal® (déféroxamine) ≥18 ans 500 mg 50 mg/kg, 5 fois / semaine 5,43 €, (+ 1,53€ honoraires) 9 560€	50 mg/kg, 5 fois / semaine	9 560€/an	
Ferriprox® (défériprone)	25 mg/kg, 3 fois / jour	43 260€/an	
Exjade® (déférasirox)	30 mg/kg, 1 fois / jour	34 655€/an	

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Administration par un IDE	1 par injection pour 80% des enfants et 50% des adultes	7€/visite	Avis d'expert CCAM
Suivi Chélateurs : Actes	Audiogramme 1/an	26,18 €	CCAM : CDQP007 ; BGQP002 ; NZQK006
	Fonds de l'œil 1/an	28,29 €	
	Radiographie osseuse des membres inférieurs 1/ 2 ans	39,90 €	
Suivi Chélateurs : Consultations	ORL 1/an	115,23€	AMELI : APE 2016
	Médecin généraliste 1/ 2 ans	63,08 €	
Suivi Chélateurs : Biologie	Hémogramme 1x/semaine	7,02 €	Table Nationale d'avril 2016, Biologie médicale nomenclature des actes et site assurance maladie « Les tarifs conventionnels ». Code et cotation par ordre : 1104 26 B ; 0522 10B ; 2003 30B ; 1213 25B ; 0592 30B ; 2004 4B ; 1601 8B ; 7309 90B ; 0407 6B
	Dosage transaminases 1x/mois	2,70 €	
	Concentration Zn2+1x/mois	8,10 €	
	Dosage ferritine 1 fois tous les 3 mois	6,75 €	
	Créatinine 1x/mois	8,10 €	
	Protéinurie 1x/mois	1,08 €	
	Bilirubine 1x/mois	2,16 €	
	Phosphatase alcaline 1x/mois	24,30 €	
Clairance de la créatine 1x/mois	1,62 €		
Les forfaits FPP et FSES et coût du prélèvement par ponction veineuse directe	1/jour/prélèvement	9,45€	9105 5 B 9005 16B 9050 1,5TB
Coût de suivi de la maladie			
Consultations (par an)	Cardiologue 1 fois	72,87€	AMELI : APE 2016
	Rhumatologue 1 fois	43,19€	
	Ophtalmologue 1 fois	43,79€	
	Hématologue 1 fois (en plus des transfusions à l'hôpital)	80,60€	

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Actes (par an)	Electrocardiogramme 1 fois	14,26 €	CCAM : DEQP002
	IRM : concentration en fer hépatique 1 fois	69,00 €	CCAM : ZCQN001
	IRM myocardial T2 1 fois	69,00€	CCAM : DZQN001
	Densitométrie 0,5 fois (1 fois tous les 2 ans)	39,96 €	CCAM : PAQK007
	Doppler de la fonction diastolique et des pressions de l'artère pulmonaire 1 fois	96,49 €	CCAM : DZQM006
	Echographie biliaire 0,5 fois (1 fois tous les 2 ans)	52,45 €	CCAM : HLQM001
Biologie (par an)	Bilan hépatique 4 fois	8,10€	Table Nationale d'avril 2016, Biologie médicale nomenclature des actes et site assurance maladie « Les tarifs conventionnels » Bilan hépatique : 0522 10B ; 0514 6B ; 0519 6B ; 1601 8B ; Bilan thyroïdien : 1211 44B Calcémie : 0578 6B Phosphorémie : 0563 6B Dosage hormonal: 0708 140B; 7414 80B; 0705 140B; 0710 140B; 0469 80B; 7891 100B Glycémie : 0552 5B Glycosurie : 2007 4B
	Calcémie 3 fois	1,62€	
	Phosphorémie 3 fois	1,62€	
	Bilan hormonal 1 fois	183,60€	
	Bilan thyroïdien 3 fois	11,88€	
	Contrôle de la glycémie à jeun 3 fois	1,35 €	
	Glycosurie 3 fois	1,08€	
Les forfaits FPP et FSES et coût du prélèvement par ponction veineuse directe,	1/jour/prélèvement	9,45€	Table biologie médicale : 9105 5 B 9005 16B 9050 1,5TB
Coût des complications			
Maladies cardio-neurovasculaires	En ville	1 544,14 €	Rapport Charges et produits de 2018 portant sur l'année 2016
Diabète		1 856,08 €	

Ressource	Volume/fréquence	Coûts	Sources
Maladies du foie ou du pancréas		2 280,98 €	
Cardiaque	A l'hôpital	5 370,30 €	Etude SNDS
Hépatique		15 384,44 €	
Endocrinienne		2 586,70 €	
Coût de transport	Aller-retour par administration en IV, hospitalisation et par EI.	84,50 €	IGAS ((IGAS). 2016)

ENC : échelle nationale des coûts

Descriptif

Coûts associés spécifiquement au traitement par Zynteglo™

- **Prétraitement**

Avant de recevoir la thérapie génique, un prétraitement est nécessaire. Il comprend :

- 3 mois d'hypertransfusion pour maintenir une hémoglobine pré-transfusionnelle $\geq 11\text{g/dL}$;
- La collecte de cellules souches par aphérèse après mobilisation ;
- Un conditionnement myéloablatif avec du busulfan pendant 4 jours dont le coût d'administration est compris dans le coût d'administration de Zynteglo™.

La mobilisation implique 6 jours de traitements sous filgrastim, dispensé en ville, et plerixafor, en rétrocession. Les honoraires de dispensation (1,02€ de ville + 0,51€ pour toute ordonnance + 2,04€ de prescription initiale hospitalière) et la marge rétrocession de 22€ sont respectivement pris en compte pour chacun de ces traitements. La répartition entre les divers conditionnements de filgrastin a été déterminée à partir de la base Medic'AM 2016.

Pour l'administration en sous cutané, un coût de 42€ correspondant à 6 visites d'un infirmier diplômé d'état (IDE) est appliqué.

Un à 2 cycles de mobilisation peut être nécessaire pour la préparation du traitement. 21% des patients ont reçu 2 cycles dans les essais cliniques HGB 204/205. Cette donnée a été utilisée pour estimer la consommation de ressource dans l'analyse de coût.

Par cycle de mobilisation, 1 à 3 aphérèses sont mises en œuvre dans le cadre d'une hospitalisation. Par hypothèse, il est considéré 2 aphérèses par cycle de mobilisation.

Avant l'administration de Zynteglo™, busulfan est administré pendant 4 jours. Il est considéré que le traitement en monothérapie entre dans le cadre des greffes pour lesquelles busulfan est sur la liste en sus. Aucun coût d'administration n'est toutefois ajouté dans la mesure où les patients sont hospitalisés entre le conditionnement et l'administration de Zynteglo™. Au total, le coût d'acquisition du busulfan avec partage des reliquats est de 271,98€ par patient (analyse de référence) et sans partage des reliquats de 353,77€ (testé en analyse de sensibilité).

- **Coûts d'acquisition et d'administration de Zynteglo™**

Le prix de Zynteglo™ est conditionné à la performance. [REDACTED]

L'administration de Zynteglo™ se fait uniquement dans des centres hospitaliers de référence. Le séjour est valorisé à partir du GHM d'une auto-greffe de cellules souches hématopoïétiques. Ce GHM a été sélectionné comme étant le plus cohérent en termes de procédure et de durées de séjour (comprises entre 9 et 53 jours pour ce GHM *versus* en moyenne 37,5 jours pour l'administration de Zynteglo™).

Tableau 11. Coûts associés au traitement par Zynteglo™

Ressources	Valorisation
Acquisition	
Administration	21 213,97€

- **Coût de suivi spécifique au Zynteglo™**

Le suivi requiert un hémogramme par an pendant 15 ans.

Par ailleurs, le suivi intègre les transfusions nécessaires jusqu'à l'atteinte de l'indépendance transfusionnelle. Le délai moyen entre le traitement et la dernière transfusion (post-traitement) dans les essais cliniques 204 et 205 pour ces patients était de 1,78 mois. Les patients recevant en moyenne 11 transfusions par an, il est considéré que les patients suite au traitement par Zynteglo™ reçoivent 1,63 transfusions ($11/12 \times 1,78$) pour un coût de 1 619,90€ par patient. Ce coût ne s'applique qu'aux patients transfusions indépendants.

Coût de préservation de la fertilité et de PMA

Les ressources médicales suivantes considérées sont :

- Une consultation avec un urologue (pour les hommes) et avec un gynécologue (pour les femmes) ;
- L'acte de prélèvement ;
- La congélation du prélèvement ;
- La conservation pendant 20 ans.

Considérant la méthode de valorisation retenue, le coût de la préservation de la fertilité est de 1 246,39€ chez les femmes et de 1 207,29€ les hommes en considérant une conservation de 20 ans.

Tableau 12. Coûts associés à la préparation à un traitement par Zynteglo™ (hors coûts de transport)

Ressources	Valorisation
Hypertransfusion	2 738,73€
Mobilisation	14 753,09
Aphérèse	3 290,43
Conditionnement	271,98€ (partage) 353,77 (sans partage des reliquats)
Préservation de la fertilité	1 246,39€ femmes 1 207,29€ hommes

Ce coût s'applique à 100% des patients sous Zynteglo™ et 47,8% des patients sous BSC.

Pour 12% de la population infertile, un coût de PMA est appliqué. La PMA peut se faire de deux manières :

- Insémination artificielle
- Fécondation in vitro (FIV) (standard ou avec micro-injection intracytoplasmique (ICSI))

Les femmes dont l'infertilité est liée au conditionnement myéloablatif peuvent utiliser uniquement la technique de la FIV alors que les hommes peuvent eux être éligibles aux deux techniques (insémination artificielle ou FIV).

La répartition des techniques utilisées se fonde sur les données de l'Agence de la biomédecine (rapport 2017), ainsi :

- Chez les hommes : 35% d'IA, 20,8% de FIV standard et 44,2% ICSI
- Chez les femmes : 32% FIV standard et 68% ICSI.

Pour valoriser la FIV, les ressources médicales suivantes considérées sont :

- FIV standard (laboratoire) ou FIV avec ICSI (laboratoire) (liste complémentaire d'actes de biologie médicale et d'anatomocytologie version 2018 respectivement actes 1550 B de 418,50€ et 2 600 B de 702,00€) ;
- Transfert d'embryon (Forfait sécurité et environnement hospitalier : SE2 47,05€ et acte JSED001 de 52,25 €) ;
- Deux consultations gynécologiques (APE 2016 : 73,55€),
- Acte de transfert
- Congélation d'embryons surnuméraires (acte 350 B de 94,50€).

Pour valoriser l'insémination artificielle, un acte d'insémination artificielle intra-utérine est pris en compte (acte JSLD001 de 38,40€) avec une consultation chez le gynécologue (73,55€).

Tableau 13. Coût de la PMA

Technique de PMA	Coût appliqué dans le modèle	Patients concernés
Insémination artificielle intra-utérine	111,95€ (38,40+73,55)	Uniquement pour les hommes ayant recours à une PMA
FIV standard	759,40€ (73,55*2 + 418,50 + 94,50 + 47,05 + 52,25)	Tou(te)s les patient(e)s ayant recours à une PMA
FIV avec ICSI	1 042,90€ (73,55*2 + 702,00 + 94,50 + 47,05 + 52,25)	Tou(te)s les patient(e)s ayant recours à une PMA

En tenant compte de la répartition de ces techniques en France lors du recours à une PMA, les coûts finaux sont donc les suivants :

- Chez les hommes : 658,10€ (35%*111,95+20,8%*759,40+44,2%*1 042,90) ;
- Chez les femmes : 952,18€ (32%*759,40+68%*1 042,90).

Coûts associés aux traitements symptomatiques

Le traitement symptomatique comprend des transfusions et des chélateurs du fer pour limiter la surcharge en fer inhérente aux transfusions.

Les données de l'étude SNDS 2016 ont été utilisées pour estimer le nombre moyen de transfusions nécessaire par an et la répartition des types de chélateur et de leur type d'administration (Tableau ci-dessous).

Les données des essais HGB 204/205 ont été utilisées pour estimer le nombre de transfusions nécessaires après Zynteglo™ pour les patients n'ayant pas atteint l'indépendance transfusionnelle.

En analyse de référence, les doses de chélateurs sont identiques pour les patients transfusions-dépendants, les patients transfusions-réduits et pendant les 4 ans de normalisation du fer pour les patients transfusions-indépendants. Une analyse en scénario a été conduite en considérant que les

patients transfusions-réduits recevaient des doses de chélateurs plus faibles, telles que retrouvées dans la littérature chez les patients thalassémiques (notamment chez les thalassémiques intermédiaires).

Tableau 14 . Répartition par type de chélateur et par type d'administration (2016)

Répartition par type de chélateurs du fer (2016)	Pourcentage
Déféroxamine (DFO)	11,84%
Défériprone (DFP)	27,14%
Déférasirox (DFX)	61,02%
Répartition par type d'administration (2016)	Pourcentage
Sous-cutanée	11,84%
Voie orale	88,16%

Les coûts annuels par traitement sont calculés en fonction de la posologie considérée (déterminée à partir des RCP des molécules). La posologie de la déféroxamine varie suivant l'âge des patients (<18 ans et \geq 18 ans).

La déféroxamine et le déférasirox sont dispensés en ville, un honoraire de dispensation à la boîte (1,02€) et à l'ordonnance (0,51€) sont pris en compte. La défériprone est inscrit sur la liste rétrocession, la marge de 22€ a été considérée.

Etant donné que la déféroxamine est administré 5 fois par semaine, le coût d'administration annuel par patient est de 1 826,25€. En considérant que 80% des enfants et 50% des adultes font appel à un IDE (avis d'expert), le coût annuel chez les enfants est de 1 461€ et il est de 913€ chez les adultes.

Coûts de suivi

- **Suivi de la maladie**

Le suivi de la pathologie a été déterminé à partir du guide ALD de la HAS sur la thalassémie (HAS 2008).

Ce suivi comprend notamment le dépistage à un stade pré symptomatique, par un suivi clinique et paraclinique régulier, des complications de la maladie et de celles du traitement transfusionnel.

Les coûts de suivi de la pathologie sont appliqués sur toute la durée de simulation à l'ensemble des patients indépendamment du traitement reçu.

- **Suivi des chélateurs de fer**

Les ressources consommées ont été déterminées à partir des recommandations françaises (HAS 2008) (Afmpps 2013) (Orphanet 2008) (Thuret 2014.)

Elles comprennent des consultations, des actes et des bilans biologiques. Ce suivi est réalisé sur toute la période où les chélateurs de fer sont consommés (4 ans pour les patients ayant reçu Zynteglo™ indépendant des transfusions et durant tout l'horizon temporel pour les patients recevant des transfusions (patients recevant soins de support seuls sur tout l'horizon temporel ou patients transfusions-réduits après avoir reçu Zynteglo™).

- Synthèse des coûts de suivi appliqué dans le modèle selon le statut du patient

Tableau 15. Coût de suivi appliqué aux patients

Statut	Coût annuel	Durée selon statut	Appliqué dans le modèle
Suivi de la maladie	748€	Pendant la totalité de l'horizon temporel tous patients	Annuellement
Suivi des chélateurs	1 657€	4 ans indépendants ; tout l'horizon transfusions réduits ou dépendants	Annuellement
Coût des transfusions post-traitement	1 248€ (coût moyen considérant 76,8% de transfusions-in-dépendants)	1,78 mois indépendants (pour les autres, coûts des transfusions appliqués annuellement)	1 seule fois, année 1
Suivi particulier du traitement	7,02€	15 ans tous patients ayant reçu Zynteglo™ indépendamment de l'efficacité du traitement	Annuellement

Coûts des complications

Pour la prise en charge de ces complications en ville, le coût rapporté dans le rapport charges et produits de 2018 portant sur l'année 2016 a été utilisé. Dans ce rapport un coût moyen par patient par an est renseigné pour chaque grand type de pathologie.

Tableau 16. Valorisation de la prise en charge des complications en ville

Pathologie	Coûts en €2019
Maladies cardio-neurovasculaires	1 544,14 €
Diabète	1 856,08 €
Maladies du foie ou du pancréas	2 280,98 €

Pour la prise en charge hospitalière, l'étude SNDS a recueilli Le nombre d'hospitalisations et la durée du séjour pendant toute la période de l'étude, à partir de la date index pour l'inclusion de chaque patient dans la cohorte (1er Janvier 2007 au 31 Décembre 2016). Ces GHM ont été valorisés à l'aide des coûts de production observés dans l'ENC pour l'année correspondante.

Tableau 17. Valorisation de la prise en charge des complications à l'hôpital

Complications	Coûts en €2019
Cardiaque	5 370,30 €
Hépatique	15 384,44 €
Endocrinienne	2 586,70 €

Il est rappelé que l'étude SNDS porte sur une population plus large que celle de l'indication. Néanmoins, l'industriel souligne qu'il s'agit de la population la plus représentative pour estimer les coûts de complications.

Prise en compte des coûts indirects (analyse en scénario)

- **Hébergement**

Il est considéré que les parents des patients de moins de 18 ans ont besoin d'un hébergement à proximité de l'hôpital sur toute la durée de l'hospitalisation pour administration de Zynteglo™.

La valorisation du coût d'hébergement est basée sur le prix moyen d'une nuit en hôtel en France (source : Trivago Hôtel Price Index). En euros 2019, ce coût est valorisé à 153,38€/nuits.

Les patients recevant Zynteglo™ restent en moyenne 37,5 jours à l'hôpital et 29% ont moins de 18 ans dans le modèle.

Au total, un coût de 1 668,01€ a été intégré dans le modèle pour le coût d'hébergement des aidants, lorsque la perspective sociétale est considérée.

- **Pertes de productivité**

Pour les patients recevant Zynteglo™ et leur aidant, ce coût est fondé :

- Chez les patients devenus transfusions-indépendants : sur 38,5 jours pour les patients adultes (+ de 18 ans) ou pour les aidants des patients de moins de 18 ans (aphérèse + administration du traitement).
- Chez les patients devenus transfusions-réduits : sur 43,5 jours que ce soit pour les patients adultes (+ de 18 ans) ou pour les aidants des patients de moins de 18 ans qui vont recevoir le traitement (37,5 jours l'année 1 liés au traitement + 5 transfusions par an).

Pour les patients recevant les soins de support seuls et leur aidant, ce coût est fondé :

- Chez les patients de moins de 18 ans, sur le nombre de transfusions par an.
- Chez les patients de plus de 18 ans, sur le nombre d'arrêts maladies annuels retrouvés dans l'analyse du SNDS.

La méthode du capital humain a été utilisée pour valoriser le coût des aidants. Le coût journalier est estimé à 107,86 €.

Deux analyses sont proposées, l'une prend en compte les pertes de productivité sans prendre en compte la proportion d'actifs alors que la seconde prend en compte le taux de chômage de la population générale (9,4%) et des patients atteints de β thalassémie (40%).

Analyse HAS - Mesure et valorisation des coûts

La méthode d'estimation des coûts est bien décrite et conforme aux recommandations.

6.6 Validation

Validation technique du modèle

Le processus de validation interne effectué a examiné dans quelle mesure les calculs exécutés dans le modèle fonctionnaient correctement et étaient conformes aux spécifications du modèle. Evidera, créateur du modèle, a réalisé :

- Des analyses de valeur extrême ; vérification de la fonctionnalité du modèle en introduisant des valeurs extrêmes comme données d'entrées du modèle et en vérifiant si le modèle produisait les résultats attendus.
- Une analyse technique : vérification de la structure du modèle : conditions, événements, équations et résultats. Ex. vérification des formules pour s'assurer qu'elles réalisaient les calculs attendus et traduisaient correctement la structure du modèle ; vérification des liens entre les feuilles de calcul ; examen des résultats du modèle selon différents paramètres ;
- Une vérification d'entrée : vérification de tous les paramètres inclus dans le modèle par rapport aux documents sources.
- Un examen des normes esthétiques : examen de l'interface utilisateur pour vérifier que l'apparence du modèle et le contenu destiné à l'utilisateur facilitent les interactions de celui-ci avec le modèle.

Un programmeur indépendant externe à Evidera, chez HEVA HEOR, a également validé le modèle par le biais d'un contrôle qualité spécifique à la filiale France des fonctionnalités techniques.

Validation interne du modèle

- Données d'efficacité

Pour valider les données d'efficacité entrées dans le modèle, l'industriel présente les résultats préliminaires de l'étude HGB-207 (BluebirdBio 2018). Cette étude pivot, de phase III multicentrique, simple bras, en ouvert, évaluant l'efficacité et la tolérance d'un traitement par Zynteglo™ en une seule administration chez des patients atteints de β -Thalassémie dépendante aux transfusions, de génotype non- β 0/ β 0. Cette étude, débutée en 2016, a inclut 16 patients de 12 ans et plus. Au moment du cut-off de décembre 2018, 15 patients ont reçu le traitement par Zynteglo™, 11 patients ont atteint la visite à 6 mois et 8 d'entre eux ont atteint la visite à 12 mois. Au moment de ce cut-off, le suivi médian des patients était de 11,8 mois.

La durée de suivi disponible était suffisante (≥ 12 mois après la dernière transfusion) pour l'analyse du critère de jugement chez 5 patients (33,3%) seulement.

Parmi ces 5 patients, 4 (80,0%) ont atteint l'indépendance transfusionnelle telle que définie dans le protocole, et aucun de ces 4 patients n'avait perdu son indépendance transfusionnelle au moment du cut-off. La borne de l'intervalle de confiance bilatéral à 95% pour ce résultat était de 28,4%. 1 seul patient n'a pas atteint l'indépendance transfusionnelle, mais obtenu une réduction de 71,4% du volume de transfusion nécessaire à la dernière visite par rapport à l'inclusion.

Un modèle de régression logistique a été utilisé pour prédire la probabilité d'atteindre l'indépendance transfusionnelle chez les 6 patients ayant réalisé leur visite à 6 mois. Cette analyse a montré que ces 6 patients avaient tous une probabilité $\geq 98\%$ d'atteindre l'indépendance transfusionnelle au cours du suivi.

Chez les 4 patients évaluables, la dernière transfusion post-traitement par Zynteglo™ avait eu lieu en moyenne 0,86 mois après l'administration du traitement. En outre, l'indépendance transfusionnelle a été maintenue durant tout le reste du suivi, avec une durée moyenne de 14,4 mois au moment du cut-off de décembre 2018.

- Taux de complications

Les résultats du modèle ont été comparés aux données d'entrée et aux données source afin de vérifier qu'ils étaient conformes à l'attendu.

Une série de scénarios a été réalisée à l'aide du modèle final afin de comparer les résultats attendus et observés. Par exemple, deux tests du modèle ont été réalisés pour vérifier que la proportion prédite par le modèle de patients présentant des complications cardiaques et hépatiques correspondait aux données d'entrée et aux données sources. Comme prévu, la part des patients avec complication prévue par le modèle est similaire et légèrement inférieure à celle calculée à partir des taux de surcharge à l'entrée.

Tableau 18. Validation interne des taux de complications

	A 1 an		A 5 ans	
	Calculé	Prédit par le modèle	Calculé	Prédit par le modèle
Proportion de patients ayant un niveau élevé de surcharge en fer qui ont des complications :				
Cardiaques	4%	3,3%	18,4%	16,8%
Hépatiques	8%	6,5%	34,0%	32,5%

Validation externe

- Survie des patients transfusions-dépendants

D'après l'étude du SNDS, l'espérance de vie des patients français atteints de β -thalassémie seraient de 40 ans en médiane. Elle est de 56 ans chez les patients recevant les soins de support seuls dans le modèle. L'industriel explique cette différence par le profil des patients qui n'est pas le même dans l'étude SNDS et l'indication. Dans l'étude SNDS, il est attendu qu'environ 50% des patients aient un génotype $\beta 0/\beta 0$ qui sont plus susceptibles d'avoir des complications, ce qui pourrait avoir un impact sur leur espérance de vie. En outre, le traitement par Zynteglo™ n'est pas approprié pour les patients ayant une surcharge martiale trop importante ($T2^*$ cardiaque <10 ms). Or, ces patients sont inclus dans la population d'analyse du SNDS et sont également plus à même de développer des complications importantes.

Pour l'industriel, le coefficient de SMR appliqué dans le modèle pour les patients dépendants des transfusions semble aboutir à des résultats cohérents.

- Surmortalité appliquée aux patients transfusions-indépendants

Dans l'article de Caocci et al. (Caocci G 2017), à 30 ans le taux de survie des patients dépendants des transfusions et des patients ayant reçu une greffe allogénique était similaire. Les taux de survie s'équilibreraient notamment du fait de la réaction du rejet du greffon contre l'hôte chez les patients greffés et des complications liées à la surcharge en fer à long termes chez les patients transfusés.

L'hypothèse est que la survie sous Zynteglo™ devrait mener à un taux de survie meilleur à 30 ans par rapport au bras BSC en l'absence de mortalité liée à la transplantation chez les patients traités par Zynteglo™. Pour vérifier cette hypothèse, un scénario a été testé dans le modèle.

Dans le but de faire cette comparaison, les paramètres suivants ont été modifiés dans le modèle par rapport à l'analyse de référence pour les patients transfusions-indépendants :

- Un âge moyen de départ (de traitement) de 12 ans pour correspondre à l'âge moyen de traitement dans l'étude de Caocci ;
- Un horizon temporel de 30 ans a été considéré ;
- 100% des patients traités par Zynteglo™ atteignaient l'indépendance transfusionnelle.

Les résultats modélisés ont indiqué un gain de survie supplémentaire à 30 ans de 2 ans pour le bras Zynteglo™ par rapport au bras soins de support. L'industriel estime que ce résultat est conservateur et très crédible.

- Mesure et valorisation des résultats de santé

Une étude de vignettes a été réalisée pour estimer la désutilité associée aux patients transfusions-dépendants (-0,22). Il s'agit de la même valeur de désutilité que celle appliquée dans le modèle à partir de la *UK Chart Review*. Cela permet d'appuyer la donnée appliquée dans le modèle.

Par ailleurs, pour valider les sorties du modèle, les études médico-économiques portant sur les chélateurs ont été considérées : 3 études sont mentionnées présentant des résultats actualisés respectivement entre 13 et 17 QALY (Delea TE 2007), 10 et 15 QALY (Karnon J 2012) et 8 et 12 QALY (Keshtkaran A 2013). Dans le modèle, pour les patients transfusions-dépendants, les résultats concernant la qualité de vie estimés sur un horizon temporel vie entière sont de 11,6 QALY (actualisés). Enfin, une étude médico-économique indienne a évalué l'allogreffe versus les soins de support (transfusions + chélateurs) sur un horizon temporel vie entière et a montré des résultats sur la qualité de vie de 22 QALY pour les soins de support et de 37 QALY pour l'allogreffe (sans actualisation) (John MJ 2018). Dans le modèle, les résultats concernant la qualité de vie estimés sur un horizon temporel vie entière sont de 22,8 QALY pour les soins de support et de 37,3 QALY pour Zynteglo™ (sans actualisation).

L'industriel estime que les résultats sont cohérents en ordre de grandeur et rappelle qu'il est attendu que la qualité de vie associée à Zynteglo™ soit supérieure à celle de la greffe (risque de rejet). Le modèle pourrait donc sous-estimer les gains attendus sous Zynteglo™.

Analyse de la HAS

La validation technique est bien décrite.

La validation interne des données simulées par rapport aux données d'entrée est discutée, notamment concernant l'efficacité et les complications. Les données externes disponibles sont correctement exploitées pour une validation. La mise en perspective de la mortalité observée et simulée est un point important de la validation. Les taux de complications étant un paramètre clé du modèle, il était attendu la même mise en perspective avec des données françaises et récentes.

Les données fournies pour valider les sorties du modèle concernant la durée de vie montrent l'incertitude associée à la durée de simulation.

Sur un HT vie entière, on observe un écart de 16 ans d'espérance de vie entre les données observées et les patients sous soins de support dans le modèle. Si l'état des patients SNDS est attendu moins bon que celui de la population d'analyse, il n'en reste pas moins qu'un tel écart n'est pas suffisamment justifié par l'industriel. Cela pourrait révéler les limites de l'extrapolation des taux de complications et de mortalité sur le long terme.

Par ailleurs, si les données fournies à 30 ans pour une prise en charge de patients de 12 ans semblent valider le différentiel entre les deux bras comparativement aux données dans l'allogreffe, aucun argument ne permet de soutenir le différentiel de 13 ans obtenu sans actualisation sur un HT vie entière entre les 2 bras.

Les résultats en termes d'utilité sont globalement cohérents avec les modélisations antérieures portant sur la greffe allogénique.

Le modèle ne semble pas discordant avec ce qui est observé après une greffe.

6.7 Résultats et analyses de sensibilité

6.7.1 Résultats de l'étude d'efficience

Tableau 19. Résultats en analyse de référence

	Coûts totaux	QALY	Années de vie	RDCR QALY	RDCR AVG
Soins de support	960 819€	11,56	17,87	151 003€	235 282€
Zynteglo™	1 620 378€	15,93	20,64		

6.7.2 Résultats de l'analyse de référence en années de vie et en QALY

Dans l'analyse de référence, Zynteglo™ est associé à un gain de 4,37 QALY *versus* les soins de support seuls et Zynteglo™ conduit à une espérance de vie plus longue (20,64 vs 17,84 années de vie) comparée aux soins de support.

Tableau 20. Résultats de santé de l'analyse de référence

	QALYs	Années de vie
Zynteglo™	15,93	20,64
Soins de support	11,56	17,84

6.7.3 Résultats de coûts de l'analyse de référence

L'introduction de Zynteglo™ est associée à un coût total de 1 620 378 € versus 960 819 € pour les soins de support seuls. Les coûts de traitement (acquisition et administration) représentent les postes de coût les plus importants pour Zynteglo™ (██████████ €). Le coût d'acquisition seul représente 80% du coût total.

Tableau 21. Résultats par poste de coûts de l'analyse de référence

Poste de coût	Zynteglo™	Soins de support
Pré-traitement	██████████	██████████
Coût d'administration de Zynteglo™ (incluant le coût lié à la préservation de la fertilité)	██████████	██████████
Coût d'acquisition Zynteglo™	██████████	██████████
Coût des événements indésirables	██████████	██████████
Coût de suivi post-greffe (incluant les transfusions post-greffe)	██████████	██████████
Coûts associés aux patients non transfusions-indépendants (transfusions, chélateurs, suivi associé)	██████████	██████████
Coût des complications cardiaques	██████████	██████████
Coût des complications hépatiques	██████████	██████████
Coût des complications endocriniennes	██████████	██████████
Coût des chélateurs pendant la période de normalisation	██████████	██████████
Fertilité (sans coûts de préservation de la fertilité pour Zynteglo™ car intégré dans le coût d'administration)	██████████	██████████
Coût total	1 620 378€	960 819€

6.7.4 Analyse de l'incertitude

a) Analyse en scénario

Les choix structurants choisis par l'industriel ont une influence importante sur le RDCR (Tableau 22) :

- L'horizon temporel : un HT diminué à 30 ans a un impact de 133% sur le RDCR ;
- L'actualisation une diminution du taux d'actualisation a 2,5% puis 1,5% après 30 ans un impact de -52% sur le RDCR ;
- La perspective : une perspective élargie diminue le RDCR jusqu'à 37%.

Les paramètres ayant le plus d'influence sont le taux de complication initial (-27% si non prise en compte) et la répartition par âge de la population (+14% avec l'étude SNDS).

Tableau 22. Tableau des résultats des analyses en scénario

Scénario (choix structurants, choix de modélisation, hypothèses, sources)			Résultats (AR; RDCR / QALY)		
Nom	AR	AS	RDCR (€/QALY)	Δ(%) vs. AR	
Choix structurants	Perspective	Collective	Sociétale sans prise en considération du chômage	125778€	-17%
			Sociétale : avec prise en considération du chômage	94 614€	-37%
	HT	Vie entière	30 ans	351 511€	133%
			40 ans	249 932€	66%
Actualisation	4% puis 2% après 30 ans	2,5% puis 1,5%	73 103€	-52%	
Paramètres	Pop. simulée : Données provenant du pool d'essais cliniques 204/205	Poids : 52,65 kg	53,12 kg registre français	150 962€	-0,03%
		Femmes : 64%	49% registre français	150 818€	-0,01%
		Répartition par âge	Etude SNDS	171 461€	+14%
		Taux de complication : 14% cardiaques, 7% endocriniennes et 0% hépatiques.	9% de complications cardiaques, 12% endocriniennes et 0% hépatiques (registre)	134 987€	-11%
			9% cardiaques, 6% endocriniennes, 6% hépatiques (registre)	135 968€	-10%
			18% cardiaques, 1,5% endocriniennes et 1,5% hépatiques (registre).	166 541€	+10%
			0% (hypothèse aux vues des conditions d'éligibilité des patients).	110 735€	-27%
	Distribution des niveaux de fer	Ferritine et LIC (registre) Cardiaque (tous faible)	140 980€	-7%	
	Répartition des Chélateurs	77% Oral, 10% SC et 13% mixte	+/-20% de chélateurs oral et le reste réparti proportionnellement entre le SC et le mixte (hypothèse)	145 649€ 155 869€	-4% +3%
	Distribution des niveaux de fer pour les patients transfusions-réduits	Données issues du pool 204/205	Tous les patients transfusions-réduits retrouvent un niveau de fer similaire aux patients transfusions-dépendants (hypothèse)	151 831€	1%
	Rechute	0%	1% à 5 ans puis 2% à 10ans et 3% à 20 ans	157 167€	4%
	Taux de complications cardiaques	Données de la littérature dépendantes du niveau de fer	+/-20%	151 109€ 150 164€	-0,6% 0,1%
	Taux de complications hépatiques	Données de la littérature dépendantes du niveau de fer	+/-20%	151 162€ 150 486€	-0,1% 0,1%
Taux de complications endocriniennes	Equation de risque provenant de la littérature	+/-20%	150 688€ 151 189€	-0,2% 0,1%	
Nombre de transfusion/an	Données issues de l'étude SNDS (11) transfusions dépendant	13,07 (HGB 204/205)	143 470€	-1%	

	Dose des chélateurs pour les patients transfusions réduits	Même dose que les patients transfusions-dépendants	Réduction basée sur la littérature	143 374€	-5%
Coûts	Coût d'acquisition et d'administration des chélateurs (oral et sous-cutané)	Valorisation classique	+/-20%	171 995€ 130 012€	+14% -14%
	Reliquats	Partage Busulfan et chélateurs	Pas de partage des reliquats	150 364€	-1%

AR : analyse de référence ; AS : analyse de sensibilité ; HT : horizon temporel

b) Analyses de sensibilité probabilistes

L'analyse de sensibilité probabiliste a été réalisée sur 1 000 simulations.

Les paramètres inclus dans l'analyse de sensibilité probabiliste (ASP) sont ceux relatifs aux :

- Données cliniques (coefficient de surmortalité, probabilité d'infertilité, taux de complications selon le niveau de surcharge en fer),
- Données de coûts (prétraitement, administration du traitement, acquisition, suivi, chélateurs et son administration, complications),
- Données d'utilité (toutes les désutilités introduites dans le modèle).

Pour les données d'efficacité et de tolérance une loi log-normale a été retenue comme recommandée par Briggs et al. (Briggs A 2006.). Pour les probabilités d'infertilité, une loi Bêta a été retenue.

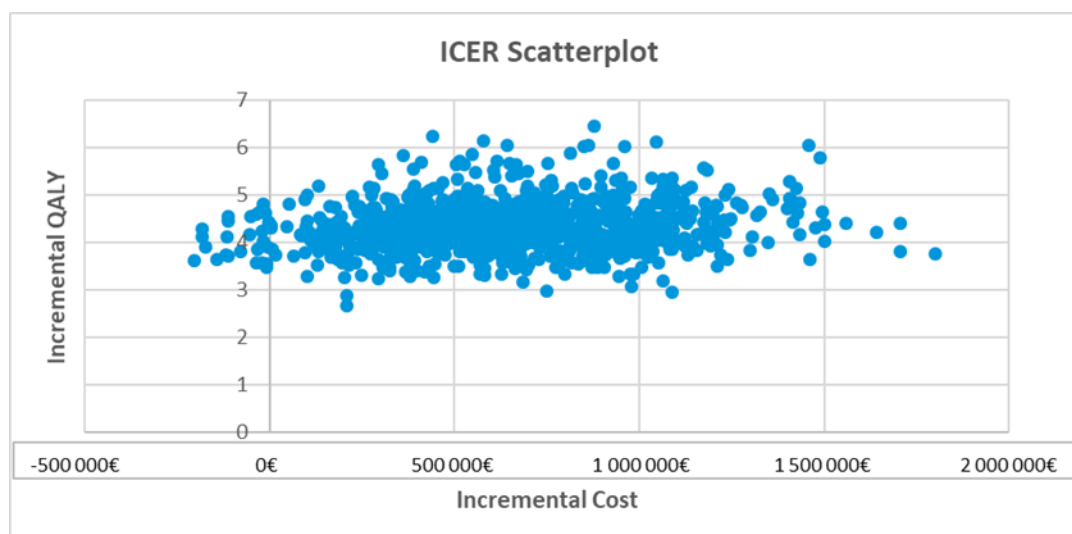
Une loi Gamma a été choisie pour les variables d'utilités.

Pour les coûts, une loi gamma a été choisie de manière à toujours modéliser des coûts positifs.

A l'issue des 1 000 simulations, la moyenne du RDCR est estimée à 150 264€/QALY (-0,5% par rapport à l'analyse de référence).

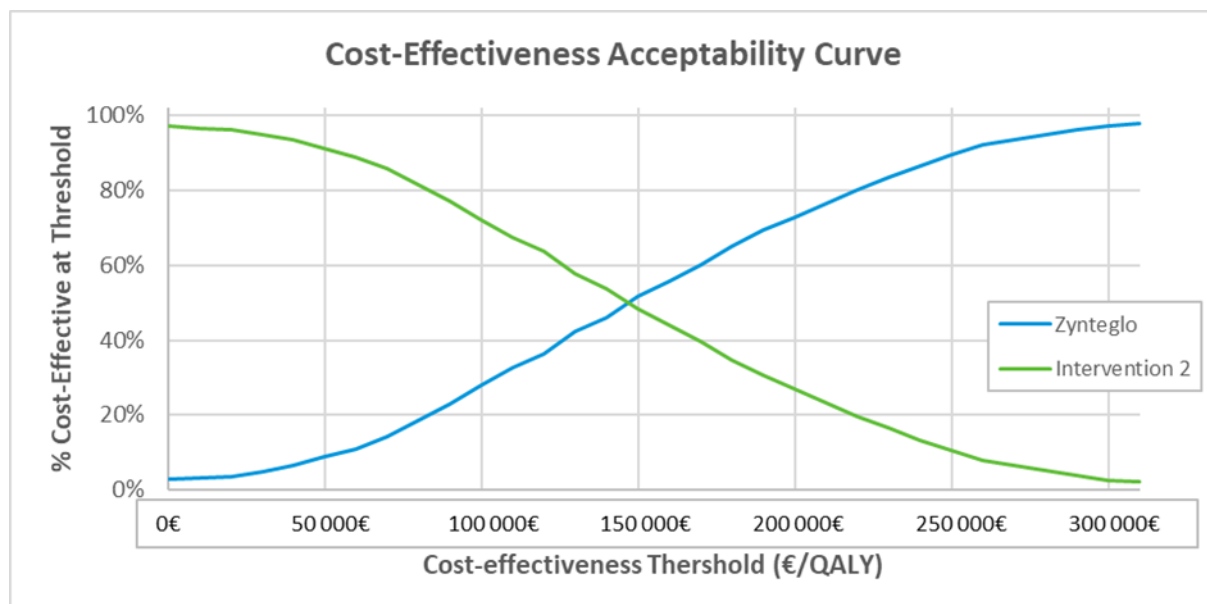
Les résultats de l'analyse de sensibilité probabiliste sont présentés graphiquement sur le plan coût efficacité (figure ci-dessous) *versus* les soins de support seuls. Les résultats de 97% des simulations se situent dans le quadrant Nord-Est du plan coût-efficacité (Zynteglo™ est plus cher et plus efficace que les soins de support seuls) et les résultats de 3% des simulations se situent dans le quadrant Nord-Ouest du plan coût-efficacité (Zynteglo™ est moins cher et plus efficace que les soins de support seuls).

Figure 3. Plan coût-efficacité



La courbe d'acceptabilité, présentée ci-dessous indique que pour une disposition à payer de 220 000€, Zynteglo™ est coût-efficace dans 80% des cas par rapport aux soins de support seuls, soit une augmentation de 45,7% du RDCR.

Figure 4. Courbe d'acceptabilité



c) Analyses de sensibilité déterministes

Analyses de sensibilité déterministes univariées

Le Tableau 23 ci-dessous reprend les bornes testées dans les analyses de sensibilité déterministes univariées effectuées par l'industriel. et la Figure 5 présente les résultats associés sous forme de diagramme de Tornado.

Tableau 23. Paramètres des analyses de sensibilité déterministes

Analyse de référence :	Analyse de référence	Valeurs de la variable		RDCR	
		Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
151 003 €/QALY					
Taux d'actualisation sur les coûts et les résultats	4% puis 2% à partir de 30 ans	0%	6%	Dominant	188 791€
Temps de normalisation du fer	4 ans	3 ans	5 ans	141 296€	159 164€
Probabilité de succès de Zynteglo™	78,6% (pool d'essais cliniques 204/205)	-20%	+10%	158 461€	148 765€
Pourcentage de patients transfusions-réduit après échec de Zynteglo™	100% (pool d'essais cliniques 204/205)	-20%	-10%	151 962€	151 408€
SMR Transfusion-indépendant	Hypothèse : 1,25	-20%	+20%	143 959€	157 640€
SMR Transfusion-réduit	Hypothèse : identique aux transfusions-dépendants : 3,9	-20%	+20%	150 068€	151 865€
SMR oral ICT	3,9	-20%	+20%	152 808€	149 716€
SMR SC ICT	3,9	-20%	+20%	151 225€	150 720€

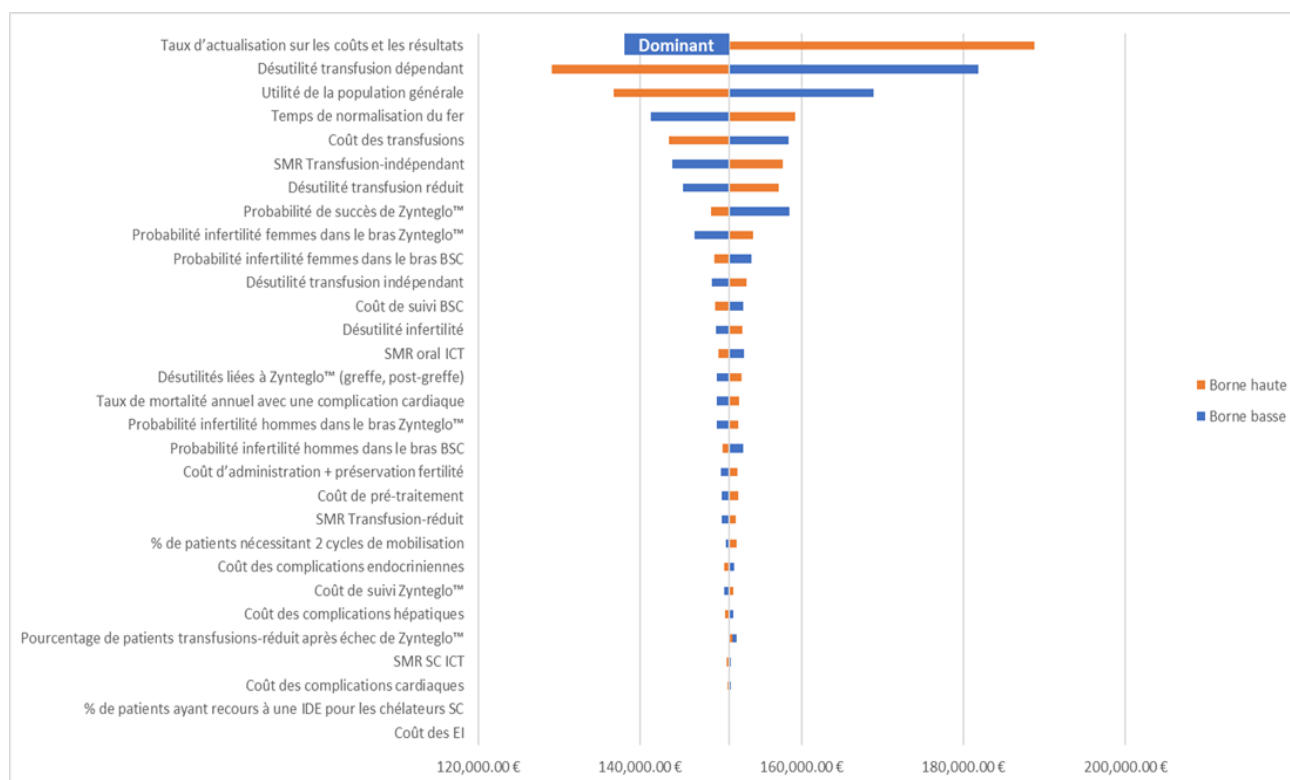
Taux de mortalité annuel avec une complication cardiaque	13%	-20%	+20%	149 473€	152 227€
Probabilité infertilité hommes dans le bras Zynteglo™	48%	-20%	+20%	149 457€	152 159€
Probabilité infertilité femmes dans le bras Zynteglo™	78%	-20%	+20%	146 741€	154 003€
Probabilité infertilité hommes dans le bras BSC	47,8%	-20%	+20%	152 779€	150 174€
Probabilité infertilité femmes dans le bras BSC	47,8%	-20%	+20%	153 749€	149 181€
Utilité de la population générale	Utilité de la population générale française stratifiée par groupe d'âge	-20%	+20%	168 845€	136 792€
Désutilité transfusion indépendant	0,02	-20%	+20%	148 856€	153 213€
Désutilité transfusion réduit	0,18	-20%	+20%	145 293€	157 181€
Désutilité transfusion dépendant	0,22	-20%	+20%	181 871€	129 093€
Désutilités liées à Zynteglo™ (greffe, post-greffe)	0,31	-20%	+20%	149 523€	152 513€
Désutilité infertilité	0,10	-20%	+20%	149 365€	152 679€
Coût des transfusions	992,79€	-20%	+20%	158 381€	143 626€
Coût de pré-traitement	21 500€	-20%	+20%	150 153€	152 124€
Coût d'administration + préservation fertilité	22 526€	-20%	+20%	149 972€	152 035€
Coût des EI	2 814€	-20%	+20%	150 994€	151 013€
Coût de suivi Zynteglo™	2 034€ année 1 et 846€ années 2 et +	-20%	+20%	150 427€	151 580€
Coût de suivi BSC	2 404,81€	-20%	+20%	152 714€	149 291€
Coût des complications cardiaques	6 914€	-20%	+20%	151 185€	150 822€
Coût des complications hépatiques	17 655€	-20%	+20%	151 511€	150 496€
Coût des complications endocriniennes	4 443€	-20%	+20%	151 643€	150 364€
% de patients nécessitant 2 cycles de mobilisation	21%	10%	50%	150 610€	151 987€
% de patients ayant recours à une IDE pour les chélateurs SC	80% chez les enfants et 50% chez les adultes	-20%	+20%	151 093€	150 914€

Les 3 variables qui ont le plus d'impact sur les résultats sont :

- Le taux d'actualisation : avec un taux à 0%, Zynteglo™ est dominant ;
- La désutilité associée aux transfusions : une variation de +/- 20% a un impact de sur le RDCR de +20% à -15% ;
- L'utilité en population générale puisque la désutilité appliquée reste stable : une variation de +/-20% a un impact autour de 10%.

Les autres paramètres entraînent des variations assez semblables allant de 141 000€/QALY à 159 000€/QALY (soit une variation maximale de 5-6%).

Figure 5. Diagramme de Tornado



d) Analyses complémentaires

• Sur le taux d'actualisation

Dans la perspective de l'actualisation du guide méthodologique, une analyse avec un taux d'actualisation à 2,5% jusqu'à 30 ans puis 1,5% a été réalisée.

Dans cette analyse le RDCR du Zynteglo™ par rapport aux soins de support seuls est de 73 103€/QALY et de 102 170€/année de vie gagnée.

Les paramètres qui ont le plus d'impact restent le taux d'actualisation, l'horizon temporel (avec une augmentation de 203% du RDCR pour une réduction de l'horizon temporel à 30 ans et respectivement une augmentation de 104% pour une réduction à 40 ans, la perspective (-30% à 66% selon les coûts indirects pris en compte), le taux de complications (avec un taux de complications au départ à 0%, le RDCR diminue de 37%), la répartition de la population en fonction des tranches d'âges issue de l'étude du SNDS (RDCR de +27%) et le coût d'acquisition et d'administration des chélateurs (variation de + 26% à -27% du RDCR).

A l'issue des 1 000 simulations de Monte Carlo, la moyenne du RDCR est estimée à 71 719 €/QALY. Par rapport aux soins de support, le bénéfice de Zynteglo™ en termes de QALY est en moyenne de 6,34 et le surcoût moyen de 454 418 €. Avec une propension à payer de 120 000€, la stratégie Zynteglo™ est coût-efficace dans 79% des cas par rapport aux soins de support (avec une disposition à payer de 134 000 € dans 84% des cas).

L'impact d'une réduction du prix sur le RDCR est plus important qu'en analyse de référence : une réduction de 15% du prix génère une diminution de plus de 40% du RDCR.

• Sur le prix du Zynteglo™

- Trois analyses ont été menées avec une variation du prix de Zynteglo™ de ██████████ % par rapport au prix considéré dans l'analyse de référence.

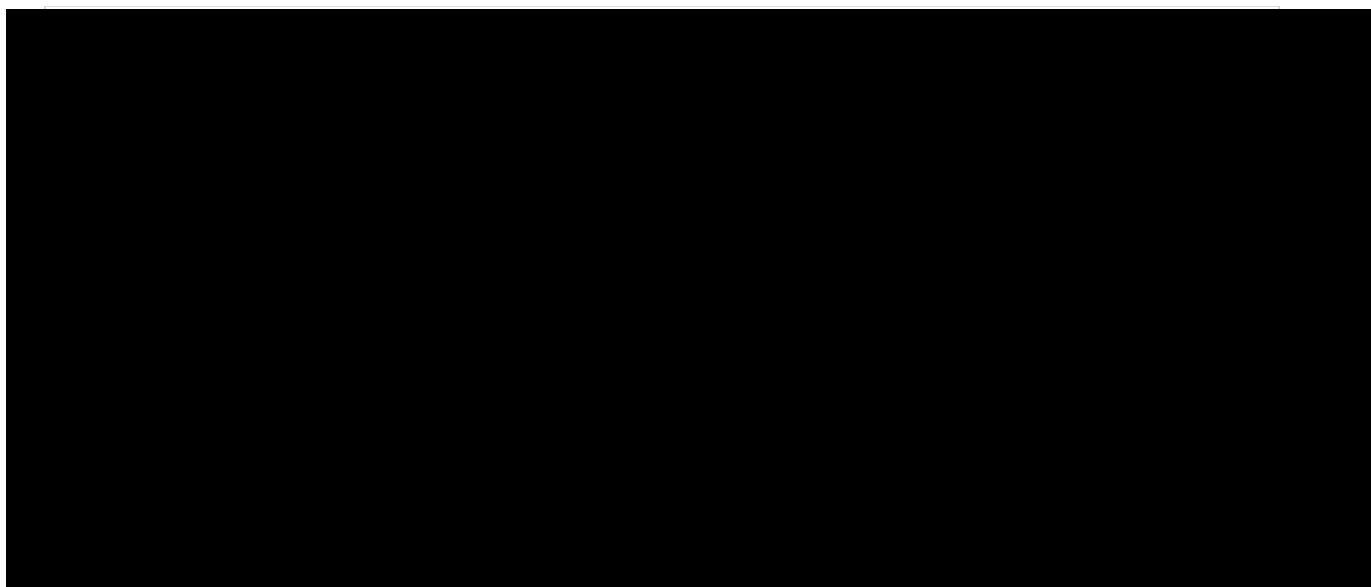
Tableau 24. RDCR de Zynteglo™ en fonction du prix

Intervention	Coûts totaux	Années de vie	QALYs	Dominance ou RDCR	
				Coût/AVG	Coût/QALY
Prix █████ % : █████ €					
Soins de support	960 819€	17,84	11,56	/	/
Zynteglo™	1 816 182€	20,64	15,93	305 130€	195 832€
Prix █████ % : █████ €					
Soins de support	960 819€	17,84	11,56	/	/
Zynteglo™	1 424 574€	20,64	15,93	165 433€	106 175€
Prix █████ % : █████ €					
Soins de support	960 819€	17,84	11,56	/	/
Zynteglo™	1 294 038€	20,64	15,93	118 868€	76 289€

- Hypothèse avec une variation du prix de █████ % : les résultats de 99,5% des simulations se situent dans le quadrant Nord-Est du plan coût-efficacité et 0,5% se situent dans le quadrant Nord-Ouest. La disposition à payer pour que Zynteglo™ soit efficace dans 80% des simulations est de 270 000€.
- Hypothèse avec une variation du prix de █████ % : les résultats de 94% des simulations se situent dans le quadrant Nord-Est du plan coût-efficacité et 6% se situent dans le quadrant Nord-Ouest. La disposition à payer pour que Zynteglo™ soit efficace dans 80% des simulations est de 165 000€.
- Hypothèse avec une variation du prix de █████ % : les résultats de 88% des simulations se situent dans le quadrant Nord-Est du plan coût-efficacité et 12% se situent dans le quadrant Nord-Ouest. La disposition à payer pour que Zynteglo™ soit efficace dans 80% des simulations est de 132 000€.

Les variations relatives des RDCR en fonction des variations relatives des prix, sont présentées dans la figure ci-dessous.

Figure 6. Graphique représentant le lien entre le prix revendiqué de Zynteglo™ et le RDCR



- **Sur la modalité de paiement du Zynteglo™**

- Le fait d'étaler les paiements sur 5 ans diminue le RDCR de 30%. Le RDCR obtenu est de 106 307 €/QALY. Cette différence s'explique par le fait que le coût de Zynteglo™ diminue de 12% (du fait du paiement annuel pendant 5 ans plutôt qu'un paiement sur une seule année, qui permet de bénéficier de l'actualisation).
- Paiement en une fois de la totalité du prix de Zynteglo™, sans condition de performance génère une augmentation du RDCR de 41%. Le RDCR obtenu est de 212 736 €/QALY.

6.1 Discussion et conclusion

6.1.1 Discussion par l'industriel des résultats

Le RDCR de l'analyse de référence de Zynteglo™ *versus* soins de support seuls est de 151 003 €/QALY avec un gain de QALY de 4,37 et un coût incrémental de 659 559€ sur un horizon temporel vie entière.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre que Zynteglo™ est plus cher et plus efficace que les soins de support seuls dans 97% des simulations et dominant dans 3% des simulations. De plus, avec une propension à payer de 220 000€, la stratégie Zynteglo™ est coût-efficace dans 80% des cas par rapport aux soins de support seuls.

L'analyse de sensibilité probabiliste montre la stabilité du résultat de l'analyse de référence avec un RDCR moyen très proche de ce dernier (150 264€/QALY vs 151 003€/QALY).

Dans les analyses de sensibilité déterministes, les variations les plus importantes entraînent des résultats allant d'un RDCR de dominant à un RDCR maximum de 351 511 €/QALY.

Il était attendu que l'horizon temporel ait un impact conséquent sur les résultats. Pour l'industriel, en considérant un horizon temporel plus court, les complications et les coûts de traitement des soins de support ne sont pas considérés dans leur ensemble, ce qui sous-estime grandement l'impact clinique de Zynteglo™. Le taux d'actualisation réduit à 2,5% avant 30 ans puis à 1,5% diminue le RDCR de 52% en raison de la distribution des bénéfices et des coûts attendus avec l'introduction de Zynteglo™. En l'absence d'actualisation, Zynteglo™ est dominant.

Parmi les paramètres testés, les analyses de sensibilité montrent l'importance des taux de complications à l'entrée du modèle (-27% si non prise en compte) et de la désutilité associée aux transfusions-dépendants (avec variation de +/-20% a un impact sur le RDCR de +20% à -15%).

Pour conclure, les analyses de sensibilité montrent peu de variations importantes du RDCR en dehors de celles liées à l'horizon temporel ou au taux d'actualisation ; ce qui est justifiable. Ces analyses montrent donc une certaine stabilité du résultat de l'analyse de référence.

6.1.2 Analyse et conclusion de la HAS

► Résultats de l'étude médico-économique

Le RDCR en analyse de référence de Zynteglo™ *versus* soins de support seuls est de 151 003 €/QALY avec un gain de QALY de 4,37 et un coût incrémental de 659 559€ sur un horizon temporel vie entière. Les soins de support comprennent des transfusions et des chélateurs de fer.

La HAS note que l'estimation de l'effet relatif du traitement est fragile compte tenu des données disponibles pour Zynteglo™ (2 essais non comparatifs *poolés* incluant 14 patients avec un recul de 49,6 mois dans une étude HGB-205 et 44,6 mois dans l'autre).

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

Globalement, l'incertitude associée à l'estimation de la valeur des paramètres dans le modèle est importante. Pour atteindre un degré de confiance de 80% sur la probabilité que Zynteglo™ soit

efficace, la collectivité doit être disposée à payer environ 220 000 €/QALY (+45,6%). Cette analyse paramétrique ne prend pas en compte toutes les sources d'incertitude.

L'industriel a choisi de présenter une analyse de référence avec un horizon temporel vie entière. Ce choix est justifié considérant la répartition dans le temps des bénéfices attendus d'un traitement par Zynteglo™. Cependant, il impose une durée de simulation trop longue pour être soutenue par les données disponibles. Compte tenu des données disponibles, l'incertitude sur une durée de simulation nécessaire à la modélisation de l'horizon temporel est trop forte :

- Un recul de 5 ans maximum sur un très faible effectif de patients ;
- Aucune donnée de survie propre à la population d'analyse pour soutenir l'extrapolation du bras soins de support (montrant un différentiel de 16 ans par rapport aux données de vie réelle françaises sur la bêta-thalassémie en général),
- Des données dans l'allogreffe avec un recul de 30 ans.

L'horizon temporel a un impact majeur sur les résultats. Une diminution à 30 ans de l'horizon temporel augmente le RDCR de 133%.

Concernant les données cliniques disponibles, l'estimation des taux de complications, paramètres clé du modèle, est fragile et non suffisamment testée en analyse de sensibilité. Par ailleurs, le fait d'introduire un taux d'infertilité lié à la maladie seulement pour les patients recevant les soins de support seuls sans lien avec les complications endocriniennes modélisées n'est pas conservateur, ni justifié. Enfin, l'absence de certaines données a conduit l'industriel à formuler des hypothèses dont la validité reste à démontrer ou confirmer :

- Le coefficient de mortalité appliqué aux patients indépendants des transfusions repose sur une hypothèse arbitraire ;
- Le maintien de l'effet du traitement à long terme et son apport relatif par rapport aux soins de support en termes de complications évitées ou de survenu d'événements indésirables restent à documenter ;
- Le délai de normalisation du taux de fer ;

Concernant l'utilité, l'estimation de plusieurs paramètres repose en grande partie sur des hypothèses non corroborées (désutilité des patients sous Zynteglo™) ou supposant une transposabilité entre l'allogreffe et un traitement par Zynteglo™ à partir de données fragiles (désutilités associées à l'administration et post administration du traitement). Par ailleurs, l'obtention dès l'indépendance transfusionnelle d'une qualité de vie identique à celle retrouvée chez les greffés de longue date est un choix favorable au produit évalué. Une documentation de l'utilité dans les essais cliniques aurait permis de mieux apprécier l'utilité associée au traitement.

Enfin, compte tenu des éléments présentés dans le dossier, deux questions susceptibles d'impacter les résultats en vie réelle peuvent se poser :

- La possibilité d'un retraitement par Zynteglo™ après un échec d'atteinte de l'indépendance transfusionnelle (au même titre qu'après un échec de greffe allogénique) ;
- La place de Zynteglo™ par rapport à une greffe allogénique si Zynteglo™ est attendu moins risquée en termes de rejet de greffon et permettant un gain de survie par rapport à l'allogreffe.

Selon les pratiques, l'analyse proposée pourraient ne plus être adaptée pour documenter l'efficience du traitement. En effet, la possibilité d'un 2^e traitement ou l'élargissement de l'indication modifieraient l'analyse et donc ses conclusions.

► Conclusion

Le RDCR de Zynteglo™ est soumis à une incertitude forte en partie associée à la durée de simulation trop longue qu'implique un horizon vie entière compte tenu des données disponibles. Les informations disponibles ne permettent pas de soutenir les bénéfices modélisés sur le long terme au moment de l'évaluation.

L'estimation de l'efficacité relative du traitement versus soins de support, compte tenu entre autres, des faibles effectifs des essais cliniques et du recul disponible génère une incertitude qui ne peut être explorée. En outre, les résultats reposent sur des estimations fragiles, en particulier, des scores d'utilité dans le bras Zynteglo et des taux de survenue des complications et certains choix non conservateurs.

Des données sont attendues pour corroborer le délai de normalisation du taux de fer, le maintien de l'indépendance ou de la réduction de la dépendance transfusionnelle à long terme. Une estimation plus précise des taux de complications évitées est également attendue. Un recueil de l'utilité pendant la phase de traitement et la phase de normalisation est également attendu. Enfin, il est attendu que soit confirmé que la greffe allogénique reste privilégiée en cas de donneur apparenté disponible et que les pratiques en cas d'échec soient documentées.

7. Annexe 5. Synthèse de l'analyse critique de l'analyse d'impact budgétaire

Evaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP
Objectif	
Estimer les conséquences financières associée à l'arrivée de Zynteglo™ dans le traitement de la β -thalassémie dépendante des transfusions, chez les patients âgés de 12 ans ou plus, qui n'ont pas un génotype β 0/ β 0 et éligibles à la greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques, mais n'ayant pas de donneur familial HLA génotypiquement identique.	Cohérent avec la demande de remboursement.
Choix structurants	
Perspective : assurance maladie obligatoire (AMO) <i>Analyse de sensibilité : perspective sociétale avec ou non prise en compte des coûts de chômage.</i>	Conforme
Horizon temporel : 5 ans <i>Analyse de sensibilité : 3 ans et 4 ans</i>	Conforme
Population cible : 121 patients l'année 1 avec 5 patients supplémentaires chaque année de l'année 2 à 5 (sources : Etude SNDS et Registre français de β thalassémie). <i>Analyse de sensibilité : 101 à 151 patients</i>	Acceptable
Scénarii comparés Scénario SANS Zynteglo™. Scénario AVEC Zynteglo™. Comparateurs : Soins de support seuls (qualifié de « Best supportive care » (BSC) par l'industriel) : transfusions sanguine et chélateurs de fer selon les besoins Chélateurs (oraux et sous-cutanés) pris en compte et utilisés en association, de manière simultanée ou séquentielle : déférasirox, déféripone et déféroxamine (répartition déterminée à partir de l'étude du SNDS). <i>Analyse de sensibilité : Aucune</i>	Acceptable
Méthode et hypothèses	
Estimation du coût total de prise en charge d'une cohorte de patients susceptible de recevoir Zynteglo™ (prévalente et incidente) en considérant le coût total moyen et les parts de marchés dans chacun des scénarios. Le modèle est dynamique : il permet de simuler des cohortes prévalentes mais aussi incidentes. Par hypothèse, aucun décès ne survient sur l'horizon temporel.	Méthodologie conforme. Hypothèse d'absence de décès acceptable, mais dont l'impact sur les résultats n'est pas connu.

	<p>donc faible. Le différentiel total associé aux complications est de 157 € sur 5 ans.</p> <p>Le recours à la PMA est fondé sur une hypothèse arbitraire.</p> <p>Présentation non détaillée des coûts relatifs aux patients sous Zynteglo™ en fonction de l'atteinte de l'indépendance transfusionnelle.</p>
<p>Analyses de sensibilité</p>	
<p><u>Sources d'incertitude explorées</u> : coûts, prix de Zynteglo™ et modalité de paiement, taille de la population cible, parts de marché, données d'efficacité et autour des principales hypothèses.</p>	<p>Conforme</p>

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'analyse est d'estimer les conséquences financières associées à l'arrivée de Zynteglo™ dans le traitement de la β -thalassémie dépendante des transfusions, chez les patients âgés de 12 ans ou plus, qui n'ont pas un génotype β^0/β^0 et éligibles à la greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques, mais n'ayant pas de donneur familial HLA génotypiquement identique.

Analyse HAS - Objectif de l'analyse proposée

L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.

8.2 Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

► Perspective et horizon temporel

La perspective retenue est celle de l'Assurance Maladie obligatoire (AMO).

L'horizon temporel est de 5 ans.

Aucune actualisation n'est appliquée.

► Population d'analyse et population cible

La population d'analyse est définie sur l'indication revendiquée au remboursement, à savoir les patients âgés de 12 ans ou plus, qui n'ont pas un génotype β^0/β^0 et éligibles à la greffe conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques, mais n'ayant pas de donneur familial HLA génotypiquement identique.

La population cible prévalente est estimée à partir de 2 sources :

- Le Registre des Patients Thalassémiques en France, qui inclut depuis 2005 les données de la majorité des patients pris en charge dans un centre de référence ou de compétence pour la Thalassémie ;
- L'analyse de la base du SNDS conduite sur la population β -thalassémique sur une période de 10 ans (de 2007 à 2016).

L'estimation de la population cible à partir de ces 2 sources est décrite dans le tableau ci-dessous.

Tableau 25. Estimation de la population cible

Population cible avant l'arrivée du nouveau produit	Données	Source
Nombre de patients atteint de β thalassémie	383-399 patients	Etude SNDS et Registre français
Pourcentage de patients de plus de 12 ans dans cette population	61%	Etude SNDS Erreur ! Source du r envoi introuvable.
Nombre de patients ayant reçu une greffe de CSH	5 patients sur les 234 (Population TDT du registre retenue exclut déjà les greffés CSH)	Etude SNDS
Pourcentage de patients non- β 0/ β 0	48,6%	Registre français
Pourcentage de patients ayant un T2* cardiaque <10ms	2,8%	Registre français
Population prévalente	Entre 108 et 116 patients selon la source retenue	
Nombre de nouveaux patients thalassémiques par an	25	Registre français
Population incidente	Entre 3 et 5 patients par an selon la source retenue	

Le modèle retient la borne haute : une population prévalente de 121 patients en année 1 (116+5), puis les années suivantes, la population incidente est estimée à 5 patients par an. Dans la population prévalente, 61% ont 12 ans ou plus et 2,8% de patients sont supposés avoir un T2* trop élevé pour être traités.

Pour calculer la population incidente cible, il a été considéré que 25 patients β thalassémiques naissent chaque année dont 48,6% patients présentant un génotype non β 0/ β 0. Et, 25% de patients sont considérés comme ayant un donneur HLA-compatible.

Finalement, 5 nouveaux patients sont supposés être susceptible d'être traités chaque année

Tableau 26. Population cible sur 5 ans

Projection de la population	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Population cible	121	126	131	136	141

► Scenarios comparés

L'impact budgétaire correspond à la différence du coût total entre les deux scénarii suivants.

- Scénario SANS Zynteglo™ : soins de support avec transfusions sanguines et chélateurs du fer. Plusieurs chélateurs (oraux et sous-cutanés) sont disponibles et peuvent être utilisés en association, de manière simultanée ou séquentielle : déférasirox, défériprone et déféroxamine.
- Scénario AVEC Zynteglo™. Dans ce scénario, les traitements disponibles sont Zynteglo™ avec ou sans transfusions et/ou chélateurs de fer selon les besoins.

L'inclusion ou non des comparateurs dans l'analyse a été définie à partir de des recommandations de la HAS (HAS 2008).

Options thérapeutiques incluses dans les analyses d'impact budgétaire

Les transfusions de globules rouges chroniques qui ont pour objectif de maintenir un niveau d'Hb totale du patient adéquat. Ces transfusions répétées sont une source de fer exogène. Afin de contrôler cette surcharge en fer, des chélateurs de fer sont systématiquement prescrits aux patients. Ils sont administrés en prise quotidienne.

La répartition entre les différents chélateurs du fer a été déterminée à partir d'une étude du SNDS sur la période 2007-2016.

Tableau 27. Répartition des chélateurs du fer en 2016

Répartition des chélateurs du fer utilisées au cours de l'année 2016 (n= 224 : patients ayant reçu au moins un chélateur)	Pourcentage
Deferoxamine (DFO)	11,28%
Deferiprone (DFP)	18,06%
Deferasirox (DFX)	50,35%
DFO+DFP	7,81%
DFO+DFX	4,69%
DFP+DFX	7,81%
DFO+DFP+DFX	0,00%

Option thérapeutique non incluse dans l'analyse d'impact budgétaire

Le seul traitement curatif pour les patients atteints de β -thalassémie est l'allogreffe de CSH. Cependant, ce traitement est recommandé et possible uniquement pour les patients ayant un donneur HLA-identique apparenté. Or, l'indication de Zynteglo™ ne concerne que les patients qui n'ont pas de donneur HLA-identique apparenté.

Analyse HAS - Choix structurants de l'analyse d'impact budgétaire

La perspective retenue et l'horizon temporel sont conformes aux recommandations.

La population d'analyse est cohérente avec la demande de remboursement et l'estimation de la population cible est correctement décrite.

Il est noté que la proportion de patients ne pouvant pas être traitée par Zynteglo™ dans la population incidente pour cause de T2 trop élevé ne devrait plus s'appliquer en routine. Si les patients sont traités tôt, les complications cardiaques devraient être évitées. Cela concerne 2,8% des patients incidents et les analyses de sensibilité proposées permettent d'explorer l'incertitude autour de l'estimation de la population cible.

Concernant les options thérapeutiques prises en compte, elles sont cohérentes avec la prise en charge actuelle.

8.3 Méthode et hypothèses

► Description générale

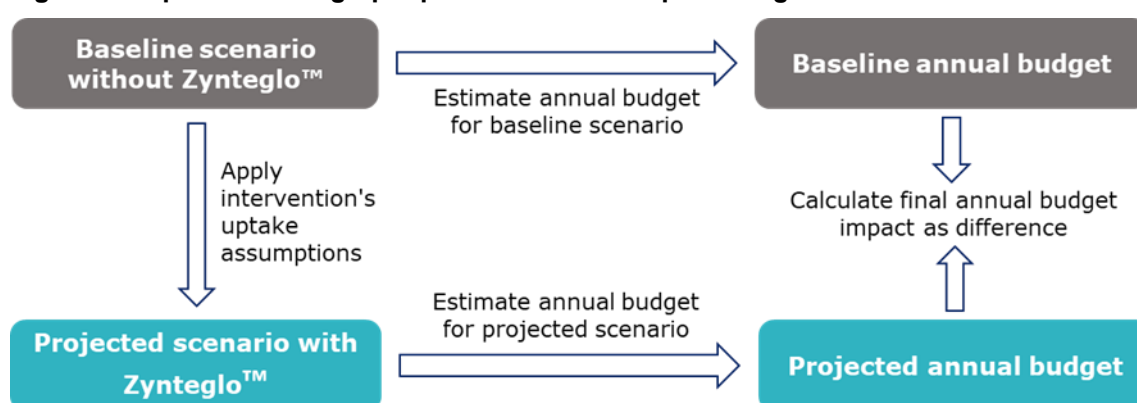
Le calcul de l'impact budgétaire repose sur l'estimation, pour les deux scénarii, du coût total de prise en charge d'une cohorte de patients chaque année susceptible de recevoir le traitement par

Zynteglo™ en considérant le coût total moyen et les parts de marchés des options thérapeutiques dans chacun des scénarii.

Le modèle est dynamique et permet de simuler des cohortes prévalentes ainsi qu'incidentes. Le modèle intègre l'ensemble de la population prévalente en 1^{re} année. Les années suivantes : les populations incidentes successives et la part de la population prévalente n'ayant pas reçue Zynteglo™ les années précédentes sont prises en compte. Ainsi, les patients ayant reçu Zynteglo™ ne sont plus pris en compte dans la population cible mais les coûts associés à ces patients sont appliqués sur tout l'horizon temporel.

Par hypothèse, aucun taux de mortalité n'a été considéré dans le modèle d'impact budgétaire pour des raisons de simplifications. Cette hypothèse n'est pas attendu avoir d'impact sur cet horizon temporel (34 décès entre 2005 et 2017 sur une population totale de 668 patients d'après le registre français soit 3 décès par an).

Figure 7. Représentation graphique du modèle d'impact budgétaire



► **Parts de marché**

Scénario SANS

Seule une prise en charge symptomatique est disponible pour les patients de l'indication, 100% de la population cible reçoit uniquement des soins de support sur tout l'horizon temporel.

Scénario AVEC

Concernant l'estimation des parts de marché avec Zynteglo™, elles ont été calculées en fonction du nombre de centres de traitement qualifiés et de la capacité de chacun de ces centres. Cette contrainte a permis de définir le nombre (en valeur absolue) de patients pouvant être traités par an. L'industriel précise que la répartition des patients traités par an entre population prévalente et population incidente est aléatoire. Les caractéristiques de la population rejointe sont attendues être définies par les orientations prises en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire en cours de mise en place par la filière des maladies rares des globules rouges (MCGRE).

Tableau 28. Parts de marchés dans le scénario avec Zynteglo™

Part de marché	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Justification
Population prévalente						
Zynteglo™	■	■	■	■	■	Hypothèse
Soins de support	■	■	■	■	■	
Population incidente						
Zynteglo™	■	■	■	■	■	Hypothèse

Soins de support	■	■	■	■	■	
------------------	---	---	---	---	---	--

Tableau 29. Evolution de la population cible et de la population rejointe dans le scénario avec Zynteglo™

Année	Population cible	Population rejointe
Année 1	121 patients	■
Année 2	■	■
Année 3	■	■
Année 4	■	■
Année 5	■	■

Analyse HAS - Méthode

Le rationnel qui sous-tend les hypothèses concernant les parts de marché est explicite. Les priorisations définies par les centres pluridisciplinaires pourraient toutefois avoir un impact sur les résultats attendus en vie réelle selon les orientations définies (patients jeunes, patients dans des états de santé les plus dégradés considérant les taux de surcharge en fer atteints, etc.).

Par ailleurs, l'industriel ne discute pas si la production de Zynteglo™ pourrait être un frein à la disponibilité du traitement pour les patients (ex. limite dans les capacités de production).

8.4 Mesure et valorisation des coûts

Coûts pris en compte

Les coûts pris en considération sont les mêmes que ceux estimés dans le cadre de l'analyse de l'efficience. Pour rappel, les figures représentant le parcours de soins des patients générant des coûts pris en compte dans le modèle.

Figure 8. Parcours de soins des patients pris en charge par Zynteglo™

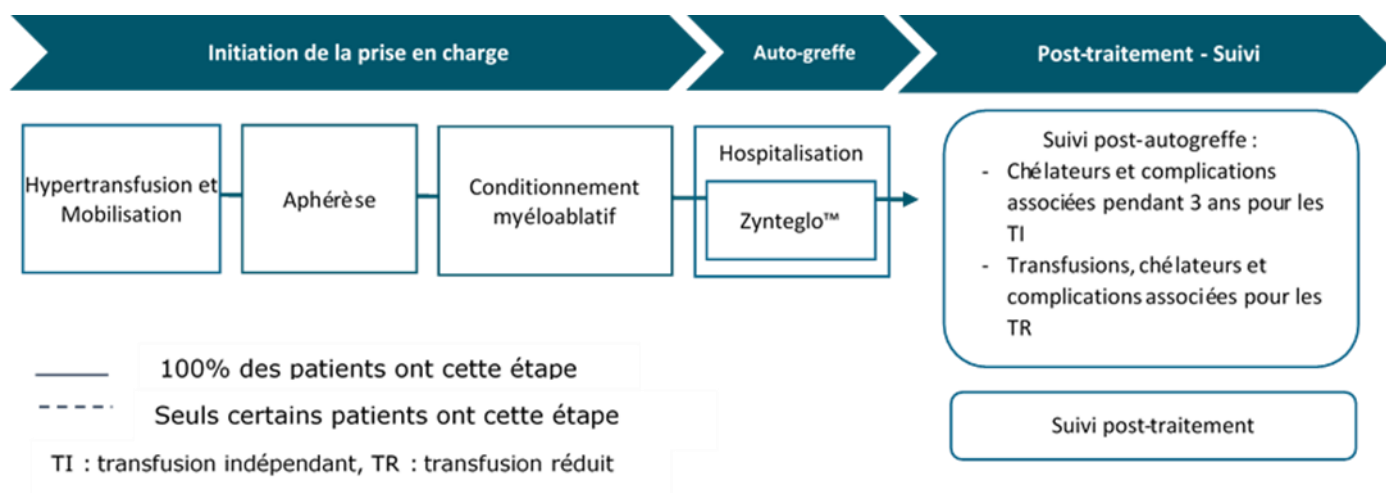
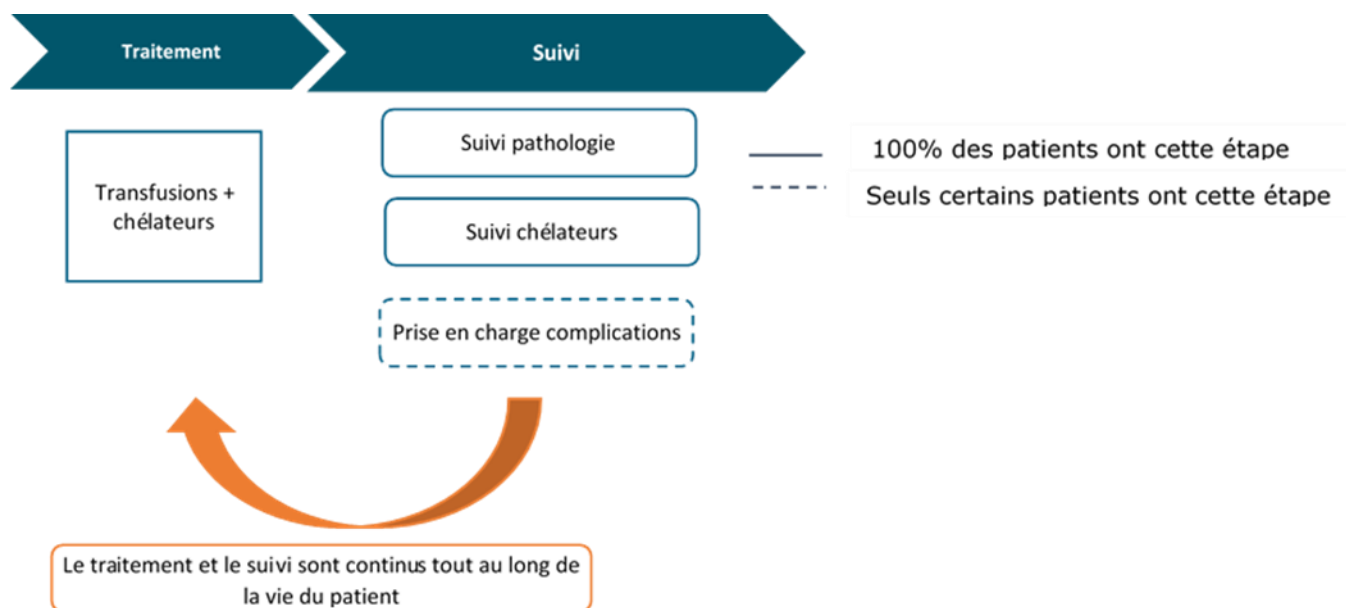


Figure 9. Parcours de soins des patients pris en charge par BSC

Méthode

Les patients atteints de β -thalassémie, maladie génétique acquise, étant en affection de longue durée (ALD 10), un taux de remboursement à 100% est considéré.

Pour certaines ressources, dans une perspective assurance maladie, la valorisation des coûts unitaires diffère de celle retenue dans l'analyse de l'efficience (perspective collective) :

- La valorisation des hospitalisations se fait à travers les tarifs de la T2A ainsi le coût d'une transfusion est estimé à 616,36 €, le coût d'une aphérèse est estimé à 1 229,14 €, le coût d'administration du Zynteglo™ est estimé à 18 578,88€, la prise en charge du coût des EI associés à Zynteglo™ est estimée à 1 625,63 €.
- La valorisation des consultations se fonde sur le tarif de la consultation de l'assurance maladie, ainsi, le coût de la préservation de la fertilité chez la femme est estimé à 1 195,84€ et chez l'homme à 1 034,25€. Le tableau ci-dessous reprend la valorisation des consultations incluses dans le suivi de la maladie.

Tableau 30. Tarifs des consultations

Médecin	Tarif consultation (en € 2019)
ORL	30 €
Médecin généraliste	25 €
Cardiologue	51 €
Rhumatologue	30 €
Ophtalmologue	30 €
Hématologue	30€

Les ressources consommées correspondent à celles estimées dans le cadre de l'analyse d'efficience (à l'exception des ressources consommées pour les complications liées à la surcharge en fer, dont la méthode est décrite ci-après). Les mêmes hypothèses et données d'efficacité sont utilisées pour estimer les ressources consommées :

- La probabilité de devenir transfusions-indépendants après Zynteglo™ : 78,6% (pool d'essais cliniques HGB-204 et HGB-205).
- Le pourcentage de diminution du nombre de transfusions pour les patients transfusions-réduits : 57,6% appliqué chez 100% des patients (pool d'essais cliniques HGB-204 et HGB-205).
- Le temps de normalisation de la surcharge en fer : 4 ans (essai clinique HGB-204 et la littérature (Inati A 2017) (Chaudhury S 2017)).
- Les évènements indésirables : liés au traitement par Zynteglo™ survenant en dehors des périodes d'hospitalisation (où leur prise en charge est intégrée dans l'estimation du coût) comprennent le risque de thrombocytopenie de grade 3 ou plus) et d'infertilité (48% des hommes et 77% des femmes).
- Considérant l'absence de données précisant leur grade, les EI relatifs aux chélateurs ne sont pas pris en compte.
- La prise en charge de l'infertilité chez 47,8% des patients recevant les soins de support uniquement en lien avec les complications endocriniennes (incluant préservation de l'infertilité).
- La prise en compte de l'infertilité liée à Zynteglo™ en raison de l'utilisation du busulfan (avec préservation de la fertilité pour 100% des patients).
- Le taux de recours à la PMA en cas d'infertilité (12%).
- Les taux de complications sont directement estimés à partir des résultats du modèle d'efficience.
- Mesure et valorisation des complications liées à la surcharge en fer

Pour rappel, seules les trois principales complications liées à la surcharge en fer sont considérées dans le modèle : complications cardiaques, hépatiques et endocriniennes.

Par souci de simplification, les coûts issus du modèle coût-efficacité pour chaque stratégie sur les années 1 à 5 sont pris en compte. Afin de récupérer le coût moyen par année et par patient de la prise en charge des complications, plusieurs modifications ont été faites dans le modèle coût-efficacité :

- Implémentation des coûts dans une perspective Assurance Maladie (identique pour les soins de ville, mais valorisation différente pour la prise en charge à l'hôpital cf. Tableau 31),
- Suppression du taux d'actualisation,
- Modification de l'horizon temporel (1 an, 2 ans, 3 ans, 4 ans et 5 ans).

Tableau 31. Valorisation de la prise en charge des complications à l'hôpital

Complications	Coût moyen par an par patient (basé sur les tarifs)
Cardiaque	3 571 €
Hépatique	11 312 €
Endocrinienne	2 137 €

Tableau 32. Coût des complications par an et par patient

Complications	Coût moyen par an par patient				
	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Bras Zynteglo™					
Cardiaque	725€	1 357€	1 890€	2 363€	2 775€
Hépatique	5€	133€	351€	571€	816€
Endocrinienne	396€	1 049€	1 880€	2 934€	4 071€
Bras BSC					
Cardiaque	725€	1 357€	1 890€	2 363€	2 788€
Hépatique	5€	133€	351€	571€	901€
Endocrinienne	396€	1 049€	1 880€	2 934€	4 130€

Coûts totaux par poste appliqués dans l'analyse d'impact budgétaire

Tableau 33. Coûts par patient par composante de coûts par année

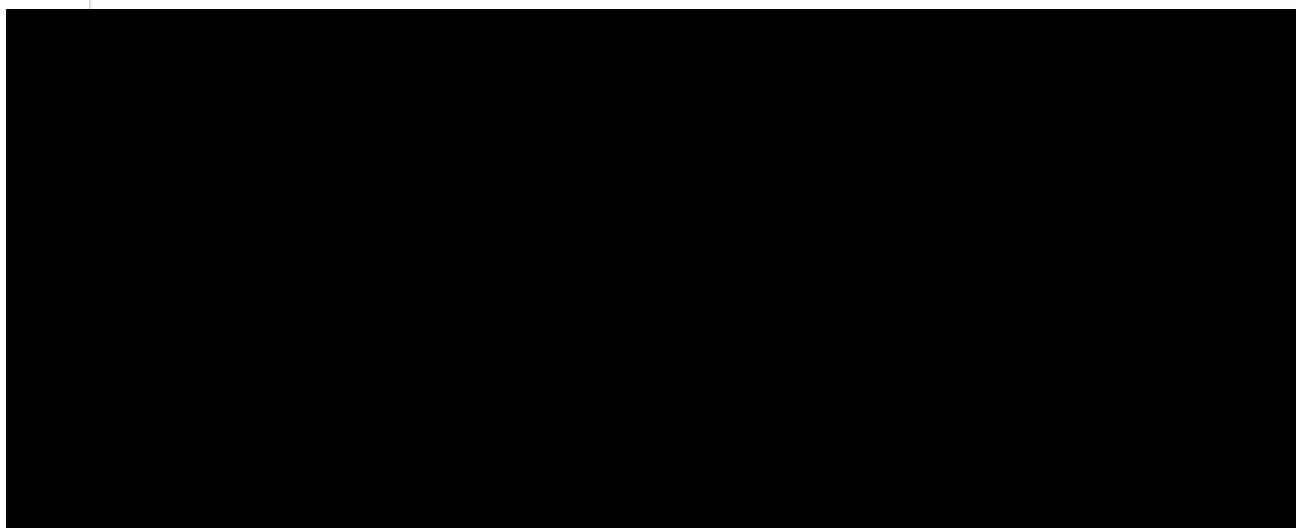
Poste de coût	Zynteglo	BSC
Pré-traitement	██████████	█
Acquisition de Zynteglo™	██████████	█
Acquisition des chélateurs	██████████	██████████
Administration (de Zynteglo™, des transfusions et des chélateurs)	██████████	██████████
Suivi	████████████████████ ██████████████████	██████████
Prise en charge des complications	█ ██████████ █ ██████████ █ ██████████ █ ██████████	█ ██████████ █ ██████████ █ ██████████ █ ██████████
Prise en charge des événements indésirables (comprenant la PMA)	██████████	██████████

Le coût d'acquisition de Zynteglo™ est le coût le plus important. Le coût de pré-traitement et de prise en charge des événements indésirables n'apparaît que pour la stratégie Zynteglo™ car aucun pré-traitement n'a lieu et aucun événement indésirable n'a été considéré pour les soins de support uniquement (hypothèse conservatrice).

Le coût d'administration est plus important pour Zynteglo™ car il comprend, en plus du coût d'administration des transfusions et des chélateurs du fer sur 4 ans ainsi que le coût de la procédure d'autogreffe durant la phase de traitement.

Le coût de suivi est plus important les 4 années post-traitement pour Zynteglo™ car il est composé du coût de suivi lié à Zynteglo™, lié à la pathologie et lié aux chélateurs du fer (pour les patients qui ne sont pas devenus transfusions-indépendants sur les 5 ans et pour les patients transfusions-indépendants le temps de la normalisation du fer). Après 4 ans, ce coût devient inférieur pour les patients traités par Zynteglo™ car la normalisation du fer est atteinte pour la majorité des patients et le coût de suivi lié aux chélateurs n'est plus appliqué à ces patients.

Figure 10. Répartition des coûts



Analyse HAS

Les modifications introduites pour prendre en compte le changement de perspective par rapport à l'analyse de référence sont décrites. La mesure des ressources consommées pour les patients transfusions-réduits n'est pas suffisamment détaillée.

Comme dans le modèle d'efficience, l'introduction de la prise en compte de l'infertilité liée aux complications endocriniennes chez les patients recevant uniquement des soins de support n'est pas suffisamment justifiée, et favorable au produit évalué. Par ailleurs, la mesure des coûts associés manque de clarté. Le taux de recours à la PMA pour 12% des patients infertiles est une hypothèse arbitraire et non testée. L'estimation des taux de complications est fragile, néanmoins sur un horizon temporel de 5 ans, ces taux ont très peu d'influence sur les résultats. Le différentiel total associé aux complications est de ■■■ € sur 5 ans.

Il est noté que l'analyse d'impact budgétaire est réalisée en se fondant sur le prix moyen revendiqué de ■■■ €. Telle que l'analyse est réalisée, le coût est pris en compte par année calendaire.

8.5 Résultats de l'analyse d'impact budgétaire

8.5.1 Analyse de référence

► Populations rejointes simulées par le modèle

Tableau 34. Populations rejointes

Population d'intérêt	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Population cible	121	126	131	136	141
Population rejointe pour le scénario sans Zynteglo™, scénario 1					
Zynteglo™	0	0	0	0	0
BSC	121	126	131	136	141
Population rejointe pour le scénario avec Zynteglo™, scénario 2					
Zynteglo™ traité en année n	■	■	■	■	■
Rejointe en n-1	■	■	■	■	■
Rejointe en n-2	■	■	■	■	■
Rejointe en n-3	■	■	■	■	■
Rejointe en n-4	■	■	■	■	■
BSC	■	■	■	■	■

► Coûts totaux par poste selon la population rejointe

Tableau 35. Coûts par scénario et par poste de coûts

Type de coût	Scénario	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Coût de pré-traitement	Scénario sans Zynteglo™	■	■	■	■	■
	Scénario avec Zynteglo™	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
	Incrémental	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Coût d'acquisition de Zynteglo™	Scénario sans Zynteglo™	■	■	■	■	■
	Scénario avec Zynteglo™	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■

Coût d'acquisition des chélateurs	Incrémental	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Scénario sans Zynteglo™	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Scénario avec Zynteglo™	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût d'administration	Incrémental	█ █	█ █	█ █	█ █	██████████
	Scénario sans Zynteglo™	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Scénario avec Zynteglo™	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût de suivi	Incrémental	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Scénario sans Zynteglo™	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Scénario avec Zynteglo™	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût des complications	Incrémental	██████	██████	██████	██████	██████████
	Scénario sans Zynteglo™	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Scénario avec Zynteglo™	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Coût des événements indésirables	Incrémental	█ █	█ █	█ █	█ █	██████████
	Scénario sans Zynteglo™	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Scénario avec Zynteglo™	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	Incrémental	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

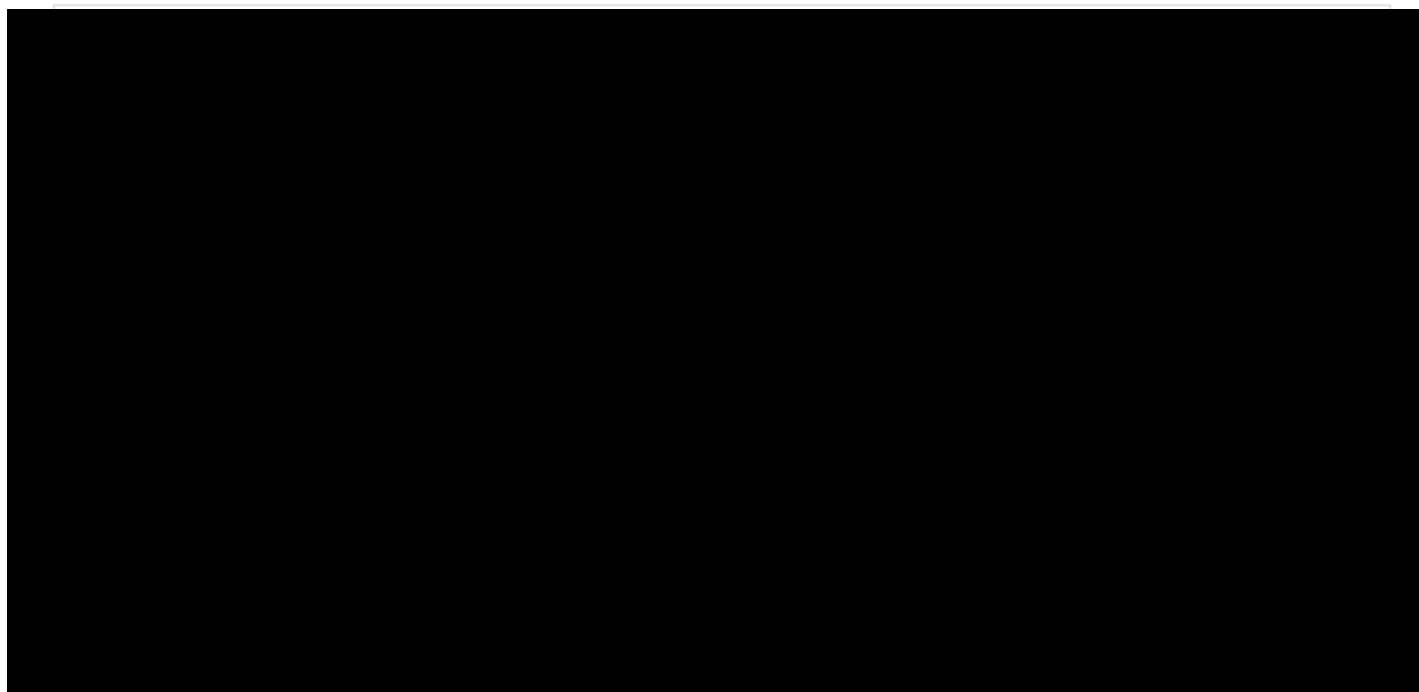
Les postes de coûts les plus importants sont les coûts d'acquisition de Zynteglo™ et des chélateurs du fer. Le coût d'acquisition cumulé à 5 ans de Zynteglo™ est de [REDACTED] d'euros.

Les coûts de pré-traitement ([REDACTED] sur 5 ans), prise en charge de l'infertilité pour davantage de patients ([REDACTED] sur 5 ans) et de la prise en charge des événements indésirables engendrent également des dépenses supplémentaires.

A l'inverse, quatre postes de coûts engendrent des économies après normalisation du niveau de fer :

- Coût d'acquisition des chélateurs ([REDACTED] sur 5 ans, la dernière année) ;
- Coût des complications ([REDACTED] sur 5 ans, la dernière année) ;
- Coût d'administration ([REDACTED] sur 5 ans, la dernière année) ;
- Coût de suivi ([REDACTED] sur 5 ans la dernière année).

Figure 11. Coût total par scénario et par année



► **Impact budgétaire**

L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans est de [REDACTED] d'euros pour traiter [REDACTED] patients, ce qui correspond à un [REDACTED]. Cet impact budgétaire est très fortement lié au coût d'acquisition de Zynteglo™ qui représente 99% de l'impact budgétaire.

Tableau 36. Impacts budgétaires annuels et cumulé

	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5	Cumul
Scénario sans	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scénario avec	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Incrémental	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Dans le cadre d'un traitement à visée curative et à administration unique, pour chaque patient ayant atteint l'indépendance transfusionnelle, l'impact budgétaire constaté ces 5 premières années génèrerait des économies tout au long des années suivantes.

8.5.2 Analyses de sensibilité sur l'impact budgétaire

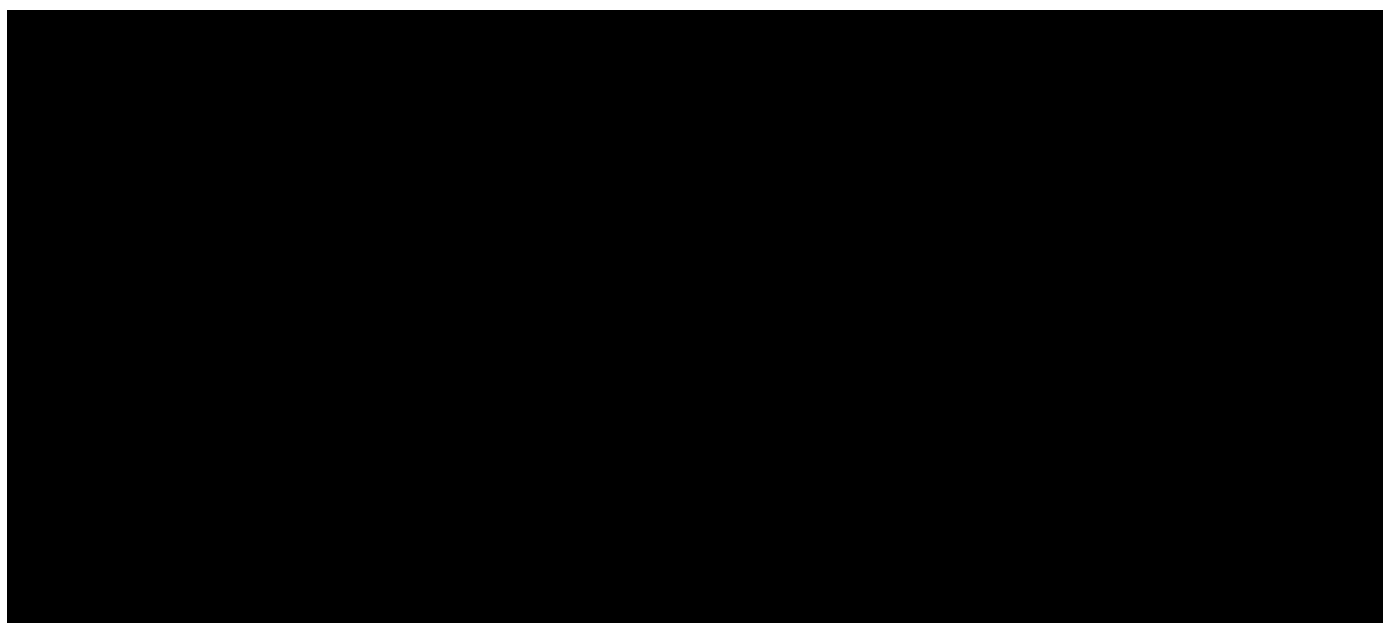
► Analyses de sensibilité déterministe

Tableau 37. Liste des paramètres testés en analyse de sensibilité déterministe

Paramètres	AR	Valeurs de la variable		Impact budgétaire		Variation	
		Borne basse	Borne Haute	Borne basse	Borne Haute	Borne basse	Borne Haute
Répartition hommes/femmes	64% de femmes	Registre français : 49%	+20%			-0,01%	0,01%
Répartition enfants/adultes	29% d'enfants	SNDS : 15,3%	+20%			-0,01%	0,01%
Population prévalente	121	101	151			-14,2%	21,3%
Probabilité de succès (Zynteglo)	78,6%	-20% : 63%	+10% : 86%			-14,8%	7,4 %
Nombre de transfusions par an chez les patients transfusions-réduits	5	4	6			-0,1%	0,1%
Horizon temporel	5 ans	3 ans	4 ans			-41,4%	-13,1%
Coût de l'hypertransfusion	1 849,08€	-20%	+20%			-0,01%	0,01%
Coût de la mobilisation	14 753,09 €	-20%	+20%			-0,2%	0,2%
Coût de l'aphérese	2 985,05€	2 388,04€	3 582,06€			-0,1%	0,1%
Coût du conditionnement	271,98€	-20%	+20%		M€	-0.01%	0.01%
Coût d'administration de Zynteglo™	19 551,69 €	-20%	+20%		M€	-0.3%	0.3%
Coût de préservation de la fertilité chez les femmes	1 195,84€	-20%	+20%		M€	-0.01%	0.01%
Coût de préservation de la	1 034,25€	-20%	+20%		M€	-0.01%	0.01%

fertilité chez les hommes							
Coût des EI	1 625,63€	-20%	+20%			-0.01%	0.01%
Transport	79,88€	-20% : 63,90€	+20% : 95,86€			0.01%	-0.01%
Coût d'une transfusion	616,37€	-20% : 493,10€	+20% : 739,64€			0.3%	-0.3%
Coût de suivi soins de support	1 577,08€	-20% : 1 261,66€	+20% : 1 892,50€			0.01%	-0.01%
Coût de suivi pour Zynteglo™	16,47€	-20% : 13,18€	+20% : 19,76€			-0.01%	0.01%
Coût de suivi pour la pathologie	674,61€	-20% : 539,69€	+20% : 809,53€			0%	0%
Coût de la PMA chez les femmes	855,08€	-20% : 684,06€	+20% : 1 026,10€			-0,01%	0,01%
Coût de la PMA chez les hommes	577,99€	-20% : 462,39€	+20% : 693,59€			-0,01%	0,01%

Figure 12. Diagramme de Tornado de l'analyse de sensibilité déterministe (analyse de référence)



Les paramètres qui influencent le plus les résultats sont :

- L'horizon temporel ;
- La taille de la population prévalente ;
- La probabilité de succès de Zynteglo™.

Les autres paramètres testés dans l'analyse de sensibilité déterministe (coût, caractéristiques de la population...) ont un faible impact sur l'impact budgétaire ($\leq 5\%$).

► Analyses de sensibilité en scénario

Tableau 38. Liste des paramètres testés en analyse de scénarios

Paramètre	Valeur AR	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute	Borne basse	Borne haute
Perspective	Assurance maladie	Sociétale : perte de productivité		██████████		-0,4%	
		Sociétale : perte de productivité avec considération de la perte d'activité		██████████		-2%	
Parts de marché	Population prévalente : ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	Population prévalente : ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	Population prévalente : ██████████ ██████████ ██████████ ██████████	██████████	██████████	-21,6%	+0,1%
	Population incidente : ██████████ ██████████	Population incidente : Idem		Population incidente : Idem			
Temps de normalisation du fer	4 ans	3 ans	5 ans	██████████	██████████	-0,7%	+0,3%
% de patients transfusions-réduits après l'échec de Zynteglo™	100%	-10% (impact le coût des transfusions et des complications dans le bras Zynteglo™)		██████████		+0,02%	
Nombre de transfusions/an chez les patients transfusions-dépendants	Etude SNDS : 11	Pool d'essais cliniques 204/205 : 13,07		██████████		-0,03%	
Répartition des chélateurs	77% Oral, 10% SC et 13% mixte	62% Oral, 17% SC et 21% mixte	93% Oral, 3% SC et 4% mixte	██████████	██████████	0,01%	-0,01%
Dose des chélateurs pour les patients transfusions-réduits	Même dose que les patients transfusions-dépendants	Dose diminuée (cf. littérature)		██████████		-0,8%	

Prix de Zynteglo™	██████████	██████████		██████████		+14,8%	
		██████████		██████████		-14,8%	
		██████████		██████████		-24,7%	
Coût d'acquisition et d'administration des chélateurs	Coût d'acquisition : 38 363,93€ et coût d'administration : 254,38€	-20%	+20%	██████████	██████████	+0,1%	-0,1%
Coût des complications cardiaques dans les deux bras, toute année confondue	Données provenant du modèle CE	-20%	+20%	██████████	██████████	+0,01%	-0,01%
Coût des complications hépatiques dans les deux bras, toute année confondue	Données provenant du modèle CE	-20%	+20%	██████████	██████████	+0,01%	-0,01%
Coût des complications endocriniennes dans les deux bras, toute année confondue	Données provenant du modèle CE	-20%	+20%	██████████	██████████	+0,01%	-0,01%
Patients nécessitant 2 cycles de mobilisation	21% : essai clinique	17%	25%	██████████	██████████	-0,04%	+0,03%

Les paramètres suivants qui ont le plus d'impact sur l'impact budgétaire sont :

- Le prix de Zynteglo™ ;
- Les parts de marché de Zynteglo™

Les autres paramètres testés ont faible impact sur l'impact budgétaire (≤3%).

Le coût d'acquisition de Zynteglo™ est le poste de coût le plus important, et reflète l'impact budgétaire.

Pour l'industriel, la limite de ce modèle d'impact budgétaire est qu'un horizon temporel de 5 ans ne permet pas de capter les bénéfices attendus du traitement. [REDACTED]

L'analyse ne permet pas d'inclure les gains indirects d'une guérison. Qu'ils soient au niveau individuel, familial ou collectif, ces bénéfices sociétaux ont une valeur qui ne peut être ignorée. Le scénario intégrant les coûts indirects en tenant compte de l'activité professionnelle de ces patients, permet d'en considérer une partie seulement. L'épargne en poches de sang que permet la guérison d'un malade et qui pourront servir pour d'autres malades n'est pas prise en compte par exemple.

Analyse HAS

L'introduction du Zynteglo™ dans le panier de soins, au prix revendiqué, quadruple le coût total annuel de prise en charge de la population cible pour l'assurance maladie les 5 premières années.

Le coût total annuel moyen de prise en charge d'une population prévalente de [REDACTED] patients, calculé sur 5 ans, passe de [REDACTED]

L'impact budgétaire cumulé sur 5 ans est estimé à [REDACTED]

Ces résultats sont en partie expliqués par le passage d'un traitement symptomatique à un traitement attendu curatif mais dont les effets sur la normalisation du fer sont attendus à 4 ans. L'horizon temporel et la population rejointe sont les paramètres qui influencent le plus l'impact budgétaire avec le prix du Zynteglo™. Sous l'hypothèse d'un paiement à la performance, le taux de patients indépendants des transfusions a également un impact très important.

[REDACTED] Tous les patients traités ne sont toutefois pas guéris. La question de savoir si ces patients seront retraités ou non en vie réelle n'a toutefois pas été discutée dans le cadre du dossier.

Par ailleurs, la population à traiter pourrait être plus importante si, en vie réelle, le Zynteglo™ était préféré à une greffe allogénique avec un appariement non optimal ou proposé en cas d'échec de greffe (même si l'indication demandée au remboursement ne porte pas sur ces cas).

9. Annexe 7. Echange avec l'industriel

La liste de questions techniques ci-dessous a été adressée à l'industriel le 11 octobre 2019. L'industriel a adressé des réponses écrites à la HAS le 4 novembre 2019.

Lors de cet échange technique, les auteurs sont invités à expliquer ou justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier dans l'analyse de référence.

Les éléments en gras doivent être traités en priorité. Lorsque des modifications de l'analyse de référence sont demandées dans le modèle d'efficacité, l'ensemble des analyses de sensibilité doivent être mises à jour ainsi que le modèle d'impact budgétaire le cas échéant.

Le(s) rapport(s) technique(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s), en identifiant clairement les éléments modifiés, ainsi que le(s) modèle(s) Excel/TreeAge.

Synthèse des modifications attendues

- 1. En analyse de référence (AR) : les auteurs sont invités à justifier certains choix, et faute d'arguments solides, à les modifier en AR. Les demandes de modification de l'AR sont résumées dans le**
- 2. Tableau 41 ci-dessous.**

Le ou les numéro(s) de la ou des question(s) posée(s) correspondante(s) sont reportés dans la colonne de droite.

Tableau 41. Résumé des demandes de modifications de l'AR

AR actuelle	AR recommandée	Question
Horizon temporel vie entière	Horizon temporel de 15 ans	Q. 11
Normalisation de la surcharge en fer à 3 ans pour les transfusions-indépendants	Normalisation de la surcharge en fer à 4 ans pour les transfusions-indépendants	Q. 0
ACU avec méthode de valorisation des utilités non recommandée en analyse de référence + ACE en analyse complémentaire	ACE avec année de vie comme critère de résultat en analyse de référence + ACU en analyse complémentaire ou ACU en analyse de référence avec une autre méthode de valorisation + ACE en analyse complémentaire	Q. 0
Prix conditionné à l'efficacité avec paiement étalé sur 5 ans maximum	Prix revendiqué à réception du traitement	Q. 29
Prise en compte des coûts de préservation de la fertilité	Prise en compte des coûts de préservation de la fertilité et de PMA	Q. 30

Contexte

3. Pouvez-vous préciser si d'autres essais cliniques sont en cours concernant le Zynteglo™ susceptibles de donner lieu à des futures demandes d'extension ?
4. Pouvez-vous préciser si le Zynteglo™ modifie la prise en charge attendue d'un patient pour lequel un donneur compatible pour une greffe serait identifié après démarrage du traitement (ex. agrandissement de la fratrie) ? Si le traitement est en échec, la greffe peut-elle être encore envisagée ?
5. Il est attendu plus de précisions sur le parcours des patients, notamment concernant les points suivants :
 - a. Il est mentionné p. 26/27 que le problème de la surcharge en fer affecte l'ensemble des patients, indépendamment de la dépendance à la transfusion. La transfusion est-elle un facteur aggravant des complications ou le principal facteur ? L'allogreffe permet-elle de réduire l'impact de ces complications ?
 - b. p. 31 du rapport technique, il est indiqué : « *En France, la survie globale à 15 ans après une allogreffe chez les patients β thalassémiques est de 87% et une survie sans thalassémie de 69%². Au niveau international, la mortalité post-greffe est estimée entre 5 et 25% chez l'enfant et entre 25 et 30% chez l'adulte³.* », Pouvez-vous détailler davantage les données disponibles, en précisant notamment si les 69% reportés sont également à 5 ans et à quel point de temps la mortalité post-greffe est mesurée ?
 - c. Pouvez-vous discuter dans quelle mesure les résultats d'une autogreffe avec Zynteglo™ sont attendus plus favorables à long terme que ceux d'une allogreffe ?
 - d. Il est mentionné que l'allogreffe chez les adultes est moins bonne que celle réalisée chez les enfants, l'âge est-il attendu un facteur influençant les résultats de Zynteglo™ ?
6. Pouvez-vous préciser la situation géographique du centre n'étant pas à Marseille ou Paris (4 seulement sont situés dans la note) et préciser aujourd'hui la répartition des centres prenant en charge le suivi des patients atteint de β thalassémie dépendants de transfusions ?

Population

7. Pouvez-vous discuter la représentativité des patients des essais concernant le poids moyen de 52,65 kg par rapport aux patients français pour un âge comparable ?
8. Pouvez-vous préciser à quoi correspondent les taux d'infertilité (50% chez les hommes et 77% chez les femmes) ? S'agit-il du taux de personnes ne pouvant concevoir un enfant même avec protocole PMA ou du taux de personnes ayant recours à la PMA ?

² Galambrun C, Pondarré C, Bertrand Y, Loundou A, Bordigoni P, Frange P, et al. French Multicenter 22-Year Experience in Stem Cell Transplantation for Beta-Thalassemia Major: Lessons and Future Directions. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. janv 2013;19(1):62-8.

³ Thalassaemia International Federation. Recommandations pour la prise en charge des thalassémies dépendantes des transfusions (TDT). 2014.

Données cliniques

9. Pouvez-vous préciser combien de patients ont reçu Zynteglo™ ? Il est mentionné 29 patients page 38 et 28 patients dans le tableau 3, page 41 ?
10. **Pouvez-vous discuter l'hypothèse selon laquelle le taux de réduction de transfusion observé dans les essais s'applique de façon linéaire sur les taux de surcharge en fer ?**

Choix structurant

11. **Le choix de l'horizon temporel doit être cohérent avec l'impact attendu de l'intervention de santé et en adéquation avec les données disponibles. En analyse de référence, un horizon temporel de 15 ans semble approprié pour prendre en compte les bénéfices attendus de l'intervention évaluée avec un degré d'incertitude raisonnable, considérant :**
 - a. **Un recul de 5 ans maximum pour un très faible nombre de patients dans les essais cliniques ;**
 - b. **Les données concernant l'allogreffe issue de la littérature ont un suivi médian de 17,5 ans ;**
 - c. **Les données à 30 ans concernent un patient unique ;**
 - d. **L'analyse vie entière est à documenter en analyse de sensibilité.**

Modélisation

12. De manière générale, il est attendu plus d'informations sur la modélisation en explicitant les événements occurrents, les déterminants des durées entre événements, les méthodes et les données mobilisées pour l'estimation des paramètres.

Explication : L'annexe 2 est peu lisible, il est attendu une présentation des paramètres du modèle de manière à éclairer ce qui est présenté dans la figure 2 annexe 1. Par exemple, vous pouvez décrire le parcours simulé d'un patient en détaillant son évolution dans le temps selon ses conditions et ses événements en précisant la manière dont ils sont modélisés (exemple : évolution des risques au cours du temps).

13. Pouvez-vous expliquer la définition des interventions dans le modèle Excel ? Dans la feuille « Model settings », les interventions sont distinguées en % de patients recevant Zynteglo™ et % recevant des chélateurs de fer. Dans le bras Zynteglo™, les chélateurs sont à 0%, les patients sous Zynteglo™ reçoivent également des chélateurs (a minima, jusqu'à 3 ans au moins pour certains) ?
14. Pouvez-vous préciser la méthode de détermination de la répartition des chélateurs de fer ? Les résultats de l'étude SNDS tableau 1 page 18, annexe 3 reporte des résultats différents de ceux présentés dans le rapport.
15. Pouvez-vous comparer la répartition des chélateurs de fer simulée à celle présentée dans le registre français ?
16. **Pouvez-vous discuter les hypothèses faites concernant l'évolution dans le temps des taux de surcharge en fer selon le parcours des patients ?**

Explication : il est mentionné que les données proviennent des essais HGB 204 et 205, ces essais ont un recul de 5 ans maximum. La répartition des taux de surcharge en fer des patients entre 3 niveaux à l'entrée des essais est utilisée pour définir le taux de surcharge des patients transfusions

dépendants. Cette répartition ne varie pas sur l'horizon temporel pour les patients BSC, ne change pas au moment de l'hyper transfusion pour les patients du bras Zynteglo™ ni après la greffe jusqu'à normalisation. Il est attendu que ces hypothèses soient discutées, notamment concernant le caractère conservateur ou non sur les résultats du modèle. Les taux de surcharge en fer à la date dernière date de suivi des essais pourraient être par exemple utilisés. Par ailleurs, il est indiqué que les taux des patients ayant une réduction de leur dépendance à la transfusion (mais non indépendant) ont une surcharge en fer diminuée par rapport à ceux du bras BSC, mais les mêmes risques de complications. Ce point n'est pas clair considérant la façon dont les risques de complications sont estimés (à partir des taux).

17. Pouvez-vous indiquer si les patients dans les essais HGB 204, 205 présentent des complications préexistantes liées à la surcharge en fer ? Le cas échéant il est attendu que ces complications soient intégrées dans le modèle.

Explication : L'étude du registre français stipule que 28% des patients entre 12-17 ans et 45% des patients de plus de 18 ans ont au moins une complication. Pouvez-vous discuter la représentativité des taux de complications des patients à l'entrée dans l'essai par rapport à la population à traiter considérant les données françaises disponibles ?

18. Il est attendu une modification du délai avant normalisation du niveau de fer à 4 ans après le traitement par Zynteglo™ au lieu des 3 ans proposé actuellement.

Explication :

- Pour les 3 patients des essais pour lesquels il existe un recul de 48 mois, la surcharge en fer diminue significativement par rapport à Baseline à partir de 48 mois. Considérant les taux à Baseline, une diminution de 50% du taux initial ne permet pas une normalisation (figure 14 p.71).
- Patients recevant Zynteglo™ subissent un régime d'hyper transfusion obligatoire entraînant un apport en fer important et donc une normalisation plus lente que les patients B-thalassémique recevant une greffe.
- L'étude de Chaudhury⁴ indique une diminution de la surcharge en fer après une période de 4 ans et non de 3 ans comme indiqué dans le dossier.

19. Concernant la détermination des différents taux de complications, merci de préciser les points suivants :

- a. D'après la revue de la littérature fournit en annexe, 5 études traitaient des complications cardiaques, 2 études traitaient des complications hépatiques et 5 études traitent des complications endocriniennes. **Sur quels critères avez-vous sélectionné les études servant à déterminer les taux de complications du modèle ?**
- b. **Des détails sur la détermination des équations des taux de complications à partir des publications sélectionnées sont attendus.**
- c. **Des précisions sur la façon dont sont déterminées les proportions de patients avec et sans complication et la survie mesurée au temps t, utilisées dans les équations des taux annuels de complication cardiaque et hépatique sont attendues.**
- d. **Une validation des taux de complications modélisés est attendue.**
- e. **Pouvez-vous confirmer que les mêmes taux de complications sont appliqués aux bras Zynteglo™ et BSC avant la normalisation du fer ?**

⁴ Chaudhury S, Ayas M, Rosen C, Ma M, Viqaruddin M, Parikh S, et al. A Multicenter Retrospective Analysis Stressing the Importance of Long-Term Follow-Up after Hematopoietic Cell Transplantation for β -Thalassemia. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. oct 2017;23(10):1695-700.

20. Pouvez-vous préciser quel est le taux de prise de greffe observé avec les allogreffes et appliquer ce taux en analyse de sensibilité ?

Explication : Il est mentionné que dans les essais cliniques le taux de prise de greffe est de 100%. Les essais portent cependant sur un très faible nombre de patients. Quels arguments permettent de soutenir que ce taux de 100% soit transposable en vie réelle ?

21. Pour les patients dépendants des transfusions, une revue systématique de la littérature a été effectuée pour déterminer le risque de surmortalité. Pouvez-vous présenter le détail de l'étude bibliographique ?

22. Pouvez-vous justifier davantage le choix de la source pour le taux de mortalité associé aux complications cardiaques ?

Explication : Des sources différentes ont été utilisées pour estimer le taux de mortalité cardiaque et le coefficient de surmortalité non cardiaque alors qu'il est mentionné dans l'étude Delea et al. qu'il est préférable de garder la même source : « Because the Delea study (like the Karnon study) calibrate the non-cardiac mortality based on the rates of cardiac mortality, it judged essential to keep the same source for cardiac mortality as the source study for non-cardiac mortality »⁵.

23. Pouvez-vous préciser quel coefficient de mortalité est appliqué aux patients indépendants aux transfusions avant la normalisation de la surcharge en fer ? Sauf argument contraire, il est attendu qu'un coefficient de surmortalité similaire à celui des patients dépendants des transfusions soit appliqué pendant cette période.

24. Pouvez-vous comparer les résultats du tableau 23 indiquant la mortalité prise en compte dans le modèle avec la mortalité du registre français de B-thalassémie ?

25. Pouvez-vous indiquer la source utilisée pour estimer la mortalité par âge de la population générale, dans le modèle Excel il est fait référence à des tables de mortalité de la population anglaise ?

26. Pouvez-vous indiquer à quoi correspond le taux de décès de 54% en cas d'échec ? Est-il appliqué dans une des analyses proposées ?

Utilité

27. Pouvez-vous discuter la pertinence de réaliser en analyse de référence une ACU considérant les données disponibles (méthode non recommandée pour documenter les désutilités associées aux états de santé) ? Le cas échéant, la possibilité de produire une ACU robuste pourra être remise en question au profit d'une ACE sur les années de vie.

Explication : La méthode d'un TTO en population générale reposant sur des états de santé fictifs (décrits par des vignettes) n'est pas recommandée. En outre, dans le cas présent, des utilités et désutilités estimées sur différentes populations et par différentes méthodes sont utilisées. Cette hétérogénéité génère une forte incertitude sur l'estimation des différentiels. Le manque de sensibilité ne peut être le seul argument retenu pour légitimer le recours à une autre approche que l'EQ5D. Il est fait référence à différentes sources utilisant l'EQ5D*, il est attendu que la plus pertinente de ces sources soient utilisées en analyse de référence. Ce choix doit être justifié en se fondant sur une présentation détaillée des données disponibles et de la façon dont elles ont été obtenues.

⁵ Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi J-F, Phatak PD, Coates TD. Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective. *Pharmacoeconomics*. 2007;25(4):329-42.

Par ailleurs, il est attendu de limiter autant que possible l'hétérogénéité introduite dans le modèle. La valorisation des désutilités est attendue reposer sur une même méthode. A ce titre, il est attendu que soit précisée la méthode de valorisation des désutilités liées aux complications associées aux surcharges en fer dans les publications mentionnées (Karnon et al., 2012 ; Fryback et al., 1993). Et, sauf argument contraire, qu'une autre référence soit identifiée pour documenter l'impact de l'infertilité.

En définitive, bien qu'il soit évident que la qualité de vie est affectée par la maladie et les traitements évalués, si l'analyse critique des données disponibles devait montrer qu'aucune mesure de l'utilité associée aux états de santé ne peut être produite de façon robuste, alors l'analyse principale devrait être une analyse coût efficacité prenant l'année de vie comme critère de résultat. Dans ce cas, l'analyse coût utilité serait conduite en analyse complémentaire à titre informatif.

*Source mentionnée :

- une étude rétrospective menée au Royaume-Uni récemment par Bluebird bio avec le questionnaire EQ-5D ;
- Keshtkaran A, Javanbakht M, Salavati S, Mashayekhi A, Karimi M, Nuri B. Cost-utility analysis of oral deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent β-thalassemia patients: Cost Utility of deferasirox vs. deferoxamine. Transfusion. août 2013;53(8):1722-9.
- Seyedifar. Health-Related Quality of Life and Health Utility Values in Beta Thalassemia Major Patients Receiving Different Types of Iron Chelators in Iran [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5139942>.

Coûts

28. Pouvez-vous préciser quelle est l'hypothèse retenue en analyse de référence : avec ou sans partage de flacon ?

29. Il est attendu que l'analyse de référence porte sur un prix revendiqué appliqué à l'année 1 en une seule fois au moment de la réception du traitement. Merci d'indiquer clairement le prix revendiqué pour le traitement en retenant les hypothèses de votre choix concernant la prise en compte ou non de l'efficacité attendue du traitement dans la détermination de ce dernier.

Explication : Le prix revendiqué avec étalement du paiement sur 5 ans conditionné par l'efficacité entre l'année 2 et l'année 5 soulève des questions de mises en œuvre que l'analyse de l'efficience n'a pas pour objet de prendre en compte ou discuter. Il n'a pas à être retenu en analyse de référence. Il peut être présenté à titre informatif dans une analyse complémentaire.

30. Pouvez-vous expliquer pourquoi seuls les coûts liés à la préservation de la fertilité sont pris en compte ? **Sauf argument contraire, il est attendu que les coûts liés à la PMA auxquels les patients devront forcément faire appel s'ils désirent concevoir un enfant soient pris en compte.**

31. Pouvez-vous préciser quels coûts de suivis sont appliqués aux patients indépendants des transfusions, dépendants après Zynteglo™ et ceux du bras sans Zynteglo™ en indiquant sur quelle durée sont appliqués ces coûts ? (par exemple sous la forme de tableau ci-dessous pour les indépendants)

Statut Indépendants	Coût annuel	Durée	Appliqué dans le modèle (En une fois ?)
Coût de suivi de la maladie			

Coût de suivi des chélateurs		4 ans ? ou y compris après arrêt ?	
Coût transfusion post traitement		1 an	
Coût de suivi particulier du traitement		15 ans	

Explication : Il est notamment attendu que soit présenté plus clairement le suivi après Zynteglo™ par rapport aux patients ne l'ayant pas reçu et comment cela s'articule avec le suivi standard de la maladie. Le suivi de la maladie s'applique-t-il bien également aux patients indépendants ? Le coût de surveillance des chélateurs est-il bien appliqué sur les 4 ans post traitement ? Il est fait référence à un hémogramme/1 an. S'agit-il d'un hémogramme supplémentaire par rapport au suivi (valorisé à 7,02€) ? Il n'y a pas de consultation prévue supplémentaire ?

32. Pouvez-vous actualiser l'estimation des coûts de transport en utilisant les données les plus récentes et vérifier que ce coût est appliqué à l'identique pour toutes administrations en IV, hospitalisation ou survenue d'un événement indésirable ?

Explication : Commission des comptes de la Sécurité sociale (2016, juin). Les comptes de la Sécurité sociale, résultats 2015, prévisions 2016. Éclairage 3.2 « Les dépenses de transport et leurs disparités régionales », p. 108. Par ailleurs, dans le rapport technique différents coûts de transport sont présentés (77,07€ p. 103 vs 79,88 p. 105).

33. Pouvez-vous donner d'autres justifications que les dire d'un expert concernant l'injection du déféroxamine par une IDE ou non ?

Explication : L'estimation peut être discutée avec la pratique des patients diabétiques dépendant à l'insuline qui réalisent eux aussi des injections journalières sous-cutanées. A minima, des analyses de sensibilités sont attendues sur ce paramètre toutes choses égales par ailleurs.

- 34. Pouvez expliquer précisément comment à partir de l'étude SNDS, le coût des complications est déterminé ?**

Validation

35. Pouvez-vous présenter de façon plus détaillée ce qui a été fait pour assurer la validité technique et interne du modèle ?
36. Des données externes sont-elles disponibles pour valider les taux de complications modélisés ?
37. Pouvez-vous discuter de la validité des coefficients de surmortalité introduits ? Est-ce que des données sont disponibles pour estimer le gain de survie attendu après une allogreffe ? Si oui, peuvent-elles être utilisées pour tester le choix des coefficients de surmortalité reposant sur des hypothèses fortes ?
38. Pouvez-vous discuter de la validité des taux de surcharges en fer sur l'horizon temporel ?

Résultats et analyses de sensibilité

39. Le tableau ci-dessous indique les analyses de sensibilité supplémentaires souhaitées :

Paramètre à tester	Explication
Taux de prise de greffe	Peu de patients dans les essais, si ce taux pourrait ne pas être de 100% en vie réelle, il devra faire l'objet d'une AS
% de patients nécessitant 2 cycles de mobilisation	Trop peu de patients dans les essais pour assurer la transposabilité de ce taux en vie réelle
Faire varier indépendamment dans différents scénarios : <ul style="list-style-type: none"> a. Proportion de femmes SNDS, b. Répartition par âge SNDS, c. % de complications de départ SNDS ; d. Distribution des niveaux de fer pour les patients dépendants (registre français) pour la ferritine et la LIC seulement (et 100% de patients T2 cardiaque à un niveau faible). 	Le scénario a un impact très important sur les résultats, il s'agit de comprendre quels paramètres ont le plus d'influence pour interpréter les résultats.
Scénario utilisant les données disponibles du registre français	L'étude SNDS présente des limites qui ne permettent pas de capter la population de l'indication de Zynteglo™. Néanmoins les caractéristiques des patients de l'étude SNDS font varier considérablement le RDCR.
% de patients ayant recours à une IDE pour les chélateurs administrés en sous cutanée toutes choses égales par ailleurs	Donnée qui repose sur 1 avis d'expert

40. Pouvez-vous préciser les valeurs testées dans l'analyse en scénario fondée sur les valeurs d'utilité de l'étude EQ5D Chart Review UK ?

IMPACT BUDGETAIRE

Synthèse des modifications proposées pour l'analyse d'impact budgétaire

Analyse de référence actuelle	Modifications proposées	Question
Eléments relevant de l'analyse d'efficacité	Prendre en compte les résultats de la nouvelle analyse de référence demandée	Q1
Population cible	Revoir la formule utilisée	Q3

Contexte général

1. Il est attendu que l'ensemble des modifications demandées et prises en compte dans l'analyse de l'efficacité s'appliquant à l'analyse d'impact budgétaire soient également considérées comme une demande de modification pour cette analyse (ex. prix revendiqué, prise en compte des coûts de fertilité etc.).
2. Existe-t-il une capacité maximale de production du traitement par an ? Si oui, comment la sélection des patients est-elle envisagée ? Sur quels critères les patients seront prioritaires les premières années de commercialisation ?

Population

3. Pouvez-vous expliquer ou corriger le calcul de la population cible (formule page 21) concernant le retrait de 5 patients correspondant aux patients recevant une greffe de cellules souches ?

Explication : Dans le calcul de la population cible, 5 patients sur 234 ont été identifiés via le registre SNDS comme ayant bénéficié d'une greffe soit 2,1% des patients TDT de plus de 12 ans. Pour le calcul de la population cible, il est attendu l'utilisation de ce même pourcentage et non du retrait de 5 patients comme effectué.

Modélisation

4. Pouvez-vous expliciter les hypothèses qui ont participé à définir les parts de marché dans le scénario avec Zynteglo™ en précisant notamment le rationnel [REDACTED] ?

Mesure et valorisation des coûts

5. Dans une perspective assurance maladie, pouvez-vous confirmer que 100% des patients voient leurs coûts de transport pris en charge ?
6. Pouvez-vous expliquer les différences de coûts de prise en charge des complications liées aux surcharges en fer entre les 2 bras les premières années ?

Explication : Il est attendu des taux de complications identiques (voir supérieurs après l'hyper transfusion) dans le bras Zynteglo™ par rapport au bras BSC. Merci de confirmer l'absence de différence introduite entre les deux bras durant la phase de normalisation et d'expliquer la différence de coût observée.

7. Pouvez-vous fournir un tableau indiquant les coûts moyens par patient et par année pour les deux bras pour chacun de l'ensemble des postes de coûts ?

Présentation des résultats

8. Pouvez-vous présenter les résultats de coûts associés au bras Zynteglo™ en les décomposant en fonction de l'année à laquelle les patients ont reçu le traitement (exemple de tableau ci-dessous)?

Population d'intérêt	Année 1	Année 2	Année 3	Année 4	Année 5
Population cible	121	126	131	136	141
Coût annuel associé au Zynteglo™ selon l'année de traitement					
Zynteglo™ traité en année n					
en n-1					
en n-2					
en n-3					
en n-4					
Total					

Bibliographie

► 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 2 août 2019) ;
- Rapport technique de l'évaluation médico-économique (version actualisée novembre 2019) ;
- Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée novembre 2019)
- Rapport technique de l'analyse d'impact budgétaire (version actualisée novembre 2019) ;
- Version électronique du modèle d'impact budgétaire au format Excel (version actualisée novembre 2019) ;
- Réponses aux questions techniques adressées le 4 novembre 2019.

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence;
- Annexes des rapports techniques ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique.

L'analyse critique évalue la recevabilité de l'évaluation économique au regard du guide méthodologique en vigueur (HAS, 2011) (HAS, 2016).

► Références citées

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'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

10. Bibliographie

- Afmps. «Information destinée aux prescripteurs pour le suivi des patients traités par Exjade®.» 2013.
- Ang. «History of myocardial iron loading is a strong risk factor for diabetes mellitus and hypogonadism in adults with β thalassemia major.» *European Journal of Haematology*, 2014: 92(3):229-36.
- Angelucci E, Muretto P, Lucarelli G, Ripalti M, Baronciani D, Erer B, et al. «Phlebotomy to reduce iron overload in patients cured of thalassemia by bone marrow transplantation. Italian Cooperative Group for Phlebotomy Treatment of Transplanted Thalassemia Patients.» *Blood*, 1997: 90(3):994-8.
- Angelucci, E. «Effects of iron overload and hepatitis C virus positivity in determining progression of liver fibrosis in thalassemia following bone marrow transplantation.» *Blood*, 2002: 100(1):17-21. .
- Angelucci, E. «Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Thalassemia.» *Hematology*, 2010: (1):456-62.
- Baerlocher GM, Rovo A, Muller A, Matthey S, Stern M, Halter J, et al. «Cellular senescence of white blood cells in very long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: the role of chronic graft-versus-host disease and female donor sex.» 2009 : 114(1):219-22.
- Bluebirdbio. «A phase 1/2 open label study evaluating the safety and efficacy of gene therapy of the β -hemoglobinopathies (sickle cell anemia and β -thalassemia major) by transplantation of autologous CD34+ stem cells transduced ex vivo with a lentiviral β A-T87Q-globin v.» 2018.
- BluebirdBio. «A Phase 1/2, Open Label Study Evaluating the Safety and Efficacy of Gene Therapy in Subjects with β -Thalassemia Major by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral β A-T87Q-Globin Vector (LentiGlobin BB305 Drug Prod.» 2018.
- BluebirdBio. «A Phase 3 Single Arm Study Evaluating the Efficacy and Safety of Gene Therapy in Subjects with Transfusion-dependent β -Thalassemia, who do not have a β 0/ β 0 Genotype, by Transplantation of Autologous CD34+ Stem Cells Transduced Ex Vivo with a Lentiviral β A.» *Rapport intermédiaire*, 2018.
- BMTinfonet.org. « Longest living transplant survivor: Nancy's story. [Internet].» s.d. <https://www.bmtinfonet.org/story/longest-living-transplant-survivor-nancys-story>.
- Briggs A, Claxton K, Sculpher M. « Decision Modelling for Health Economic Evaluation [Internet].» *Oxford (Handbooks in Health Economic Evaluation)*. . 2006. . <https://books.google.fr/books?id=NuYRBAAAQBAJ&hl=fr>.
- Busnelli A, Papaleo E, Del Prato D, La Vecchia I, Iachini E, Paffoni A, et al. «A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria.» *Human Reproduction*. , 2015: 30(2):315-22.
- Chaudhury S, Ayas M, Rosen C, Ma M, Viqaruddin M, Parikh S, et al. «A Multicenter Retrospective Analysis Stressing the Importance of Long-Term Follow-Up after Hematopoietic Cell Transplantation for β -Thalassemia.» *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2017: 23(10):1695-700.
- Delea TE, Sofrygin O, Thomas SK, Baladi J-F, Phatak PD, Coates TD. «Cost effectiveness of once-daily oral chelation therapy with deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent thalassaemia patients: US healthcare system perspective. .» *Pharmacoeconomics*, 2007: 25(4):329-42. .
- Fryback DG, Dasbach EJ, Klein R, Klein BEK, Dorn N, Peterson K, et al. «The Beaver Dam Health Outcomes study: Initial Catalog of Health-state Quality Factors. .» *Medical Decision Making*. , 1993: 13(2):89-102.
- Harding JL, Shaw JE, Peeters A, Guiver T, Davidson S, Magliano DJ. « Mortality Trends Among People With Type 1 and Type 2 Diabetes in Australia: 1997–2010. .» *Diabetes Care*, 2014: 37(9):2579-86. .

- HAS. « Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. . » 2008.
- HAS. « Protocole national de diagnostic et de soins pour une maladie rare. Syndromes thalassémiques majeurs et intermédiaires. » 2008.
- Inati A, Kahale M, Sbeiti N, Cappellini MD, Taher AT, Koussa S, et al. « One-year results from a prospective randomized trial comparing phlebotomy with deferasirox for the treatment of iron overload in pediatric patients with thalassemia major following curative stem cell transplantation: Inati et al. » *Pediatric Blood & Cancer.*, 2017: 64(1):188-96.
- John MJ, Jyani G, Jindal A, Mashon RS, Mathew A, Kakkar S, et al. « Cost Effectiveness of Hematopoietic Stem Cell Transplantation Compared with Transfusion Chelation for Treatment of Thalassemia Major. » *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 2018: 2.
- Karnon J, Tolley K, Vieira J, Chandiwana D. « Lifetime Cost-Utility Analyses of Deferasirox in Beta-Thalassaemia Patients with Chronic Iron Overload: A UK Perspective. . » *Clinical Drug Investigation*, 2012: 32(12):805-15.
- Karnon J, Tolley K, Vieira J, Chandiwana D. « Lifetime Cost-Utility Analyses of Deferasirox in Beta-Thalassaemia Patients with Chronic Iron Overload: A UK Perspective. *Clinical Drug Investigation.* » 2012: 32(12):805-15.
- Keshtkaran A, Javanbakht M, Salavati S, Mashayekhi A, Karimi M, Nuri B. « Cost-utility analysis of oral deferasirox versus infusional deferoxamine in transfusion-dependent β -thalassemia patients: Cost Utility of deferasirox vs. deferoxamine. . » *Transfusion*, 2013: 53(8):1722-9.
- Kremastinos. « Heart Failure in beta-Thalassemia. . » *Congestive Heart Failure.* , 2001: 7(6):312-4.
- Matza L, Paramore C, Stewart Katie D, Syrad H, Jobanputra M, Dietz A. « Health State Utilities Associated With Treatment for Transfusion Dependent β -thalassemia. . » Barcelona, 2018.
- Orphanet. « Encyclopédie Orphanet grand Public. La bêta-thalassémie. » 2008.
- Pepe, A. « Prediction of cardiac complications for thalassemia major in the widespread cardiac magnetic resonance era: a prospective multicentre study by a multi-parametric approach. » *European Heart Journal- Cardiovascular Imaging.*, 2018: 19(3):299-309.
- Poomthavorn P, Chawalitdamrong P, Hongeng S, Mahachoklertwattana P, Pakakasama S, Khlairit P, et al. « Gonadal function of beta-thalassemics following stem cell transplantation conditioned with myeloablative and reduced intensity regimens. » *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism [Internet]*. 26(9-10). 2013 .
<https://www.degruyter.com/view/j/jpem.2013.26.issue-9-10/jpem-2012-0399/jpem-2012-0399.xml> (accès le mars 2019).
- Scotland GS, McLernon D, Kurinczuk JJ, McNamee P, Harrild K, Lyall H, et al. « Minimising twins in in vitro fertilisation: a modelling study assessing the costs, consequences and cost-utility of elective single versus double embryo transfer over a 20-year time horizon. » *BJOG.*, 2011: 118(9):1073-83. .
- Szende A, Janssen B, Cabases J. « Self-Reported Population Health: An International Perspective based on EQ-5D [Internet]. . » *Springer Netherlands*. 2014.
<http://www.springer.com/la/book/9789400775954> (accès le fev. 2918).
- Thuret. « Prise en charge des bêta-thalassémie. » *La revue du Praticien*, 2014.: Vol(64):1132-1137.

~



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

N° ISBN : 978-2-11-155625-6