



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUER

LES TECHNOLOGIES DE SANTÉ

AVIS ECONOMIQUE

Oxlumo (lumasiran)

Traitement des patients atteints
d'hyperoxalurie primitive de type 1

Validé par la CEESP le 11 mai 2021

Sommaire

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé	3
1.1. Avis de la CEESP	3
1.1.1. Sur le contexte	3
1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience	4
1.1.3. Sur l'analyse de l'impact budgétaire	6
1.1.4. Conclusion de la commission	6
1.1.5. Données complémentaires	7
1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP	8
2. Complément A. Contexte de la demande	9
3. Complément B. Tableaux de synthèse	11
3.1. Étude d'efficience : synthèse de l'analyse critique	11
3.2. Étude d'efficience : synthèse des résultats et de l'analyse de l'incertitude	27
4. Complément C. Analyse de l'efficience. Matériel complémentaire	33
4.1. Modélisation	33
4.1.1. Population simulée	33
4.1.2. Présentation de l'essai clinique ILLUMINATE A	39
4.1.3. Estimation des probabilités de transitions	44
4.1.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents	54
4.1.5. Mesure et valorisation des états de santé en utilité	59
4.1.6. Mesure et valorisation des coûts	68
4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude	78
4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence	78
4.2.2. Analyse de l'incertitude dans l'analyse de référence	80
Table des annexes	87
Table des illustrations et des tableaux	106
Références bibliographiques	111
Abréviations et acronymes	120

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

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

Haute Autorité de santé – Service communication et information

5 avenue du Stade de France – 93218 SAINT-DENIS LA PLAINE CEDEX. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00

© Haute Autorité de santé – mai 2021 – ISBN :

1. Avis de la CEESP relatif aux produits de santé

1.1. Avis de la CEESP

1.1.1. Sur le contexte

1.1.1.1. Informations générales

L'évaluation, présentée par la société Alnylam, soutient une demande d'inscription d'Oxlumo (lumasiran) sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics et sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

La demande de remboursement concerne la population des patients dans le « traitement de hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) dans tous les groupes d'âge » équivalent à l'indication de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) obtenue le 19/11/2020 en procédure centralisée.¹ Lumasiran a été désigné médicament orphelin le 21 Mars 2016 par l'Agence européenne des médicaments (EMA) et le 8 février 2016 par l'Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA) dans l'HP1.

L'industriel estime la population cible entre 200 et 450 patients par an.

Des autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives et de cohorte ont été octroyées dans la même indication, respectivement, à partir de décembre 2019 et novembre 2020.²

Le montant de l'indemnité maximale en ATU/post-ATU publiée sur le site du CEPS au 24/12/2020 était de 69 330,10 € TTC (67 904,11 € HT).³

1.1.1.2. Revendications de l'industriel

L'industriel revendique :

- un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu importante (ASMR II) pour lumasiran dans la stratégie thérapeutique du traitement de l'HP1 chez les patients de tous âges ;
- un RDCR de 2 429 397 €/QALY *versus* les meilleurs soins de support (MSS) au prix de ██████████ € TTC retenu (dans la modélisation) ;

Le chiffre d'affaires prévisionnel de Oxlumo (lumasiran) pour l'ensemble de ses indications est estimé par l'industriel à ██████████ € TTC sur la période correspondant à la 2^e année pleine de commercialisation.

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

Impact revendiqué sur l'organisation des soins : Selon l'industriel, en normalisant ou quasi-normalisant l'oxalate, le lumasiran devrait retarder ou arrêter la progression vers l'IRT. L'industriel s'attend à

¹ Agence européenne des médicaments (EMA). Oxlumo. 2020. Disponible sur <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/oxlumo>

² Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). LUMASIRAN 94,5 mg/0,5 mL, solution injectable. 2020. Disponible sur <https://ansm.sante.fr/tableau-atu-rtu/lumasiran-94-5-mg-0-5-ml-solution-injectable>

³ <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/atu-autorisations-temporaires-d-utilisation>

ce que cela réduise le besoin de dialyse, le besoin de transplantation rénale et hépatique, ainsi que la fréquence et l'intensité de la prise en charge de soutien actuelle.

Impact revendiqué sur les pratiques professionnelles : Selon l'industriel, les recommandations de prise en charge des patients seront impactées. Actuellement, une transplantation hépatique préventive est envisagée pour les patients à haut risque de progression vers l'IRT, y compris certains enfants. La transplantation rénale et hépatique est également considérée comme la pratique de traitement établie pour les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Selon l'industriel, avec l'introduction du lumasiran, les recommandations de prise en charge devraient s'éloigner de la transplantation.

Impact revendiqué sur les conditions de prise en charge des malades : Selon l'industriel, les pratiques professionnelles pourront impacter la prise en charge. En instaurant lumasiran pour normaliser ou quasi-normaliser les taux des oxalates urinaires afin de stopper l'évolution de la maladie la prise en charge pourrait être modifiée. L'industriel estime que la place des traitements de support ainsi que la dialyse et la transplantation serait reconsidérée.

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

L'industriel mentionne qu'il n'existe pas d'études en cours qui sont susceptibles de donner lieu à des extensions d'indication.

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

Une contribution d'association de patients a été transmise dans le cadre de ce dossier par l'association AIRG-France (Association pour l'information et la recherche sur les maladies rénales génétiques). L'enquête a été développée en collaboration avec un groupe de néphrologues et de néphro-pédiatres. Douze patients (5 dossiers adultes, 7 dossiers enfants) ont répondu à cette enquête, et à partir de cette enquête, le questionnaire a été complété. La synthèse de cette contribution est présentée ci-dessous :

- « *L'Hyperoxalurie primitive de type 1 est une maladie grave nécessitant très souvent des dialyses ou des transplantations hépatiques et rénales, largement craintes par les malades et parents de malades. Cette maladie évolutive peut toucher d'autres organes, et éventuellement entraîner le décès chez certains patients, comme en témoigne une maman ayant perdu 2 de ses filles par le passé et craignant pour une troisième enfant malade.*
- *Aussi, l'angoisse liée à ces complications ou à la diminution de l'espérance de vie est très présente dans les témoignages. Au quotidien, les patients se plaignent d'une hyperhydratation contraignante, jour et nuit pour tenter de ralentir la progression de la maladie. L'espoir d'un traitement pour apaiser ces angoisses et retrouver « une vie normale » est marqué.*
- *Le ressenti des patients avec le lumasiran est très positif, en raison de sa bonne tolérance, de la diminution de l'hyperhydratation ou du retrait du bouton de gastrostomie chez certains patients. Ceux chez qui l'hyperhydratation est encore maintenue voient tout de même leurs taux d'oxalate diminuer et la disparition de calculs. L'espoir d'un avenir serein est de mise, la qualité de vie est retrouvée pour des familles entières ».*

1.1.2. Sur l'analyse de l'efficience

L'analyse présentée a pour objectif d'évaluer l'efficience du lumasiran en considérant toutes les options cliniquement pertinentes chez les patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1) dans tous les groupes d'âge.

1.1.2.1. En ce qui concerne la conformité méthodologique

La méthode sur laquelle repose l'analyse coût-résultat du produit dans la population de l'indication est acceptable, bien qu'elle soulève 2 réserves importantes (cf. tableau de synthèse des réserves) portant sur les éléments suivants :

- L'absence de données d'efficacité chez les patients avec un stade d'insuffisance rénale (IR) supérieur ou égal à 4 ne permet pas de répondre à l'objectif d'analyser l'efficacité du produit dans la totalité de la demande de remboursement ;
- Le recours à la relation entre le taux d'oxalate plasmatique (POx) et l'évolution du débit de filtration glomérulaire (DFG) issue de la publication Shah et al. 2020 afin de dériver les probabilités de transition du bras MSS qui est incertaine et non validée.

1.1.2.2. En ce qui concerne l'efficacité

Au prix revendiqué de ████████ € TTC, et sous les hypothèses et choix méthodologiques proposés par l'industriel, le RDCR de la stratégie lumasiran *versus* les MSS est de 2 429 397 €/QALY sur un horizon temporel vie entière. Ces résultats sont difficilement applicables aux patients atteints d'un stade ≥ 4 , en raison de l'absence de données d'efficacité robustes à ce jour.

Selon les analyses de sensibilité probabilistes (ASP), la disposition à payer (DAP) pour laquelle lumasiran a une probabilité de 80% d'être coût-efficace par rapport aux MSS est de 2 749 000 €/QALY. La DAP pour laquelle lumasiran a une probabilité d'environ 50 % d'être coût-efficace par rapport aux MSS est de 2 410 952 €/QALY.

Les choix, hypothèses et sources qui influencent le plus les résultats sont : la méthode permettant d'estimer le taux de réduction du DFG (+86 % avec la publication Fargue et al. 2009, +35 % avec la publication Milliner et al. 2001), l'horizon temporel (+54 % en supposant un horizon temporel de 30 ans) ; l'évolution de la fonction rénale dans le bras MSS (+51 % en supposant que la fonction rénale ne se détériore plus après 5 ans chez une partie des patients (25 %) sous MSS).

Les résultats de l'analyse produite par l'industriel sont à interpréter au regard de plusieurs limites et sources d'incertitudes, susceptibles de biaiser leur transposabilité en vie réelle, notamment :

- L'hypothèse d'une généralisation de l'efficacité du bras MSS des patients atteints d'un stade d'IR 1 à 3 dans l'essai ILLUMINATE A aux patients avec un stade d'IR égal à 4, et le recours à la littérature pour les patients évoluant vers un stade d'IRT ;
- Le recours au POx pour dériver les probabilités de survenue des événements de morbi-mortalité. Ce critère, bien que pertinent cliniquement, est un critère secondaire de l'essai, et ne peut être considéré comme un critère de substitution direct de la dégradation de la fonction rénale.
- La méthode pour dériver les probabilités de transition entre état de santé pour les 2 comparateurs :
 - Lumasiran : en analyse de référence, l'industriel retient l'hypothèse qu'il n'est pas possible d'avoir une amélioration du stade de l'insuffisance rénale : le modèle considère que les patients du bras lumasiran ont une stabilisation du DFG au cours du temps et restent dans leur état de santé. Ainsi, l'estimation des probabilités de transition des patients sous lumasiran ne repose pas directement sur les données d'efficacité de lumasiran observée dans les essais cliniques ;
 - MSS : aucune modélisation dans l'HP1 n'a été identifiée dans la littérature ; aussi, selon l'industriel, les données de morbi-mortalité dans cette pathologie ne sont pas suffisantes pour estimer directement les probabilités de survenue de ces événements. L'industriel a alors choisi l'approche suivante :

- Les probabilités de transition entre états sont calculées en considérant les valeurs moyennes de chaque stade d'IR en termes de DFG⁴ ;
- Un taux de réduction annuel moyen du DFG de -3,18 mL/min/1,73m² est utilisé pour dériver les probabilités de transiter d'un stade d'IR à l'autre à chaque cycle.

Cette valeur (-3,18/an) est elle-même estimée en fonction de l'augmentation de la concentration de POx observée dans l'essai ILLUMINATE A dans le bras MSS, et ce à partir d'une équation issue de la publication par Shah et *al.* 2020. Il est important de noter que cette publication n'a pas pour objectif d'évaluer cette relation⁵. L'équation reliant l'augmentation du POx et la réduction du DFG⁶ est un résultat secondaire de la publication non discuté par les auteurs et non repris dans les conclusions.

La méthode globale pour dériver les probabilités de transitions dans le bras MSS est donc particulièrement fragile et génère d'autant plus d'incertitude que lorsque d'autres sources sont utilisées pour estimer la relation entre le DFG à partir du POx, le RDCR est fortement modifié (entre +35 % et +86 %).

- Finalement, selon l'industriel, les données observées à partir des différents registres existants (RKSC, OxalEurope) ne permettent pas de valider l'évolution du DFG issue du modèle, ni de la fonction rénale, et *in fine* ni de la survenue d'événements de morbi-mortalité (p.ex. évolution des stade d'IR, survenue d'IRT, greffe, décès, etc.), ce qui augmente d'autant plus l'incertitude autour des résultats.

Enfin, tout paramètre susceptible d'allonger ou réduire la durée de traitement, toute chose égale par ailleurs dans le modèle, a un impact important sur le RDCR. En effet, le traitement par lumasiran est un traitement administré à vie. A ce titre, la transposabilité des résultats en conditions réelles d'utilisation dépend de l'âge de l'initiation au traitement, de l'observance, des arrêts de traitements.

1.1.3. Sur l'analyse de l'impact budgétaire

D'après l'accord cadre du 05 mars 2021 conclu entre le Comité économique des produits de santé (CEPS) et les entreprises du médicament (LEEM), lorsque le chiffre d'affaires (CA) prévisionnel en 2^e année de commercialisation est estimé inférieur à 50 millions d'euros hors taxe, le choix d'intégrer dans le dossier une analyse d'impact budgétaire (AIB) est laissé à la libre appréciation de l'industriel. Dans le cadre de ce dossier, aucune analyse d'impact budgétaire n'a été fournie par l'industriel.

Le CA toutes indications est évalué par l'industriel à [REDACTED] TTC en 2^e de commercialisation du lumasiran. Considérant la fragilité de l'estimation de la population cible, ce montant pourrait être sous-estimé. Une analyse d'impact budgétaire aurait été utile pour documenter les impacts financiers attendus de l'introduction du produit sur le marché pour l'Assurance maladie.

1.1.4. Conclusion de la commission

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

- Sous les hypothèses retenues par l'industriel, lumasiran est associé à un RDCR de 2 429 397 € par QALY gagné (6 621 794 €/AV gagnée) *versus* les MSS sur un horizon vie entière. Ce niveau

⁴ Pour les stades d'IR 1-2, le DFG moyen est supposé de 90 mL/min/1,73m², pour les stades d'IR 3a-3b, il est de 43,6 mL/min/1,73m², et pour le stade d'IR4 de 22 mL/min/1,73m.

⁵ La publication porte principalement sur l'estimation de *hazard ratios* (HR) associés au risque de développer une insuffisance rénale terminale (IRT, ou en anglais *end-stage kidney disease* (ESKD)) en fonction du stade d'IR, du niveau de POx au sein de chaque stade d'IR (« quartile ») et des caractéristiques des patients. Les auteurs concluent que chez les patients atteints d'HP1 une concentration plus élevée de POx (c.à.d. « quartile 4 ») était un facteur de risque d'IRT, en particulier pour les stades avancés d'IR.

⁶ C.à.d. une augmentation en POx de 1 µmol/L entraîne une diminution linéaire de 1,27 mL/min/1,73m du DFG.

de RDCR, bien qu'il soit incertain, est extrêmement élevé, y compris pour un médicament orphelin. La CEESP rappelle également qu'un besoin médical non couvert ne préjuge pas du caractère acceptable par la collectivité d'un tel niveau de RDCR.

- Bien que ces résultats couvrent la totalité de la demande de remboursement, il existe cependant une forte incertitude concernant les patients avec un stade d'IR égal ou supérieur à 4 (estimés à environ 30 % de la population cible) pour lesquels les données d'efficacité du produit sont manquantes. Ces dernières ont été extrapolées par l'industriel à partir des données portant sur des patients en stade d'IR 1 à 3 ou issues de la littérature.
- Pour le bras lumasiran, en analyse de référence, l'industriel retient l'hypothèse qu'il n'est pas possible d'avoir une amélioration du stade de l'insuffisance rénale : le modèle considère que les patients du bras lumasiran ont une stabilisation du DFG au cours du temps et restent dans leur état de santé. Ainsi, l'estimation des probabilités de transition des patients sous lumasiran ne repose pas directement sur les données d'efficacité de lumasiran observée dans les essais cliniques.
- Pour le bras MSS, la survenue des événements de morbi-mortalité (p.ex. stade IR, IRT, décès) a été modélisée à partir d'un critère biologique intermédiaire (POx) afin d'en dériver la réduction du DFG via une équation non validée et ni discutée. La réduction moyenne de DFG ainsi obtenue est alors utilisée pour estimer les probabilités de survenue des événements. Cette approche est particulièrement fragile ; elle est décorrélée de l'efficacité relative du lumasiran, et génère d'autant plus d'incertitude que les données observées dans les registres historiques pour le bras MSS ne permettent pas de valider les résultats en termes d'événements issus du modèle.
- L'utilisation d'autres sources pour relier le POx avec le DFG peut faire varier le RDCR de +35 % à +86 % ;
- La disposition à payer (DAP) pour laquelle lumasiran a une probabilité de 80% d'être coût-efficace par rapport aux MSS est de 2 749 000 €/QALY.

La commission souhaite attirer l'attention du décideur sur le fait que le traitement par lumasiran est un traitement administré sur vie entière. En l'analyse de référence, le coût total moyen associé à la stratégie de traiter avec lumasiran est évalué par l'industriel à environ 40 millions d'euros par patient dont [REDACTED] pour le coût d'acquisition du traitement, soit environ 23,5 millions d'euros dont [REDACTED] pour lumasiran après actualisation.

1.1.5. Données complémentaires

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

- L'efficacité relative du traitement lumasiran chez les patients atteints d'HP-1 avec un stade d'insuffisance rénale avancé (stade ≥ 4) ;
- La qualité de vie des patients, ainsi que celle de leurs aidants ;
- L'impact du traitement sur la dialyse et la transplantation à long terme ;
- L'efficacité du traitement à plus long terme ;
- La corrélation entre les critères biologiques observés et la morbi-mortalité ;
- L'adhérence au traitement au long terme.

1.2. Synthèse des réserves émises par la CEESP

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

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

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

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

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

Libellé de la réserve	-	+	++
Objectifs			
Portée de l'analyse chez les patients initiant lumasiran en stade d'IR ≥ 4 incertaine (les données d'efficacité des patients HP-1 en stade 1-3 généralisées aux patients en stade 4 et recours à la littérature en stade IRT).		+	
Modélisation			
Manque de justification sur les estimations des probabilités de transition associées au bras lumasiran.	-		
Relation de Shah et <i>al.</i> 2020 utilisée pour estimer les probabilités de transition du bras MSS incertaine et non validée		+	
Absence de discussion sur la plausibilité clinique des extrapolations retenues dans le modèle	-		
Mesure et valorisation des états de santé			
Regroupement des stades d'insuffisance rénale 3a-b insuffisamment justifié	-		
Mesure et valorisation des coûts			
Fragilité de l'estimation des ressources consommées reposant majoritairement sur avis d'experts	-		

2. Complément A. Contexte de la demande

Tableau 2. Contexte administratif

Objet	Description
Traitement	Lumasiran 94,5 mg/0,5 mL, solution injectable sous-cutanée, flacon de 0,5 ml
Laboratoire	Alnylam
Domaine thérapeutique	Digestif et du métabolisme
Motif de l'examen	Primo-inscription
Listes concernées	Spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux et Collectivités et divers services publics (CSP L.5123-2)
Indication de l'AMM	AMM centralisée en date du 19/11/2020, désignation « Prime », procédure accélérée Lumasiran est indiqué dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 dans tous les groupes d'âge
Indication demandée au remboursement	Lumasiran est indiqué dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 dans tous les groupes d'âge
SMR revendiqué	Important
ASMR revendiquée	Importante (II)
Statut particulier	Lumasiran a été désigné orphelin le 21 mars 2016 par l'EMA et le 8 février 2016 par la FDA dans l'HP1
ATU ou RTU	<ul style="list-style-type: none"> – ATU nominative depuis le décembre 2019 (Nombre de patients traités non fourni) – ATU de cohorte accordée le 28/10/2020 octobre et débutée le 24/11/2020 (29 patients traités) – Indication : traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 dans tous les groupes d'âge
Prix revendiqué	<ul style="list-style-type: none"> – Indemnité maximale d'ATU : coût pour un flacon de 94,5 mg : ████████ € TTC (██████ € HT) – Coût de traitement annuel équivalent : ████████ TTC
Population cible	– Population cible : Entre 200 et 450 patients
Montant remboursable	– Montant remboursable dans l'indication : Inconnu
CA annuel	– CA annuel en 2 ^e année de commercialisation dans l'indication : ████████ d'euros par an
Commercialisation et prise en charge à l'étranger dans l'indication, telle que déclarée par l'industriel	<ul style="list-style-type: none"> – Allemagne : non commercialisé – Espagne : non commercialisé – Italie : non commercialisé – Royaume-Uni : non commercialisé

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

Tableau 3. Contexte clinique

Objet	Description (source industrielle)
Mécanisme d'action du produit évalué	Le lumasiran est un petit acide ribonucléique interférent (RNAi) double brin qui réduit les niveaux de l'enzyme glycolate oxydase (GO) en ciblant l'acide ribonucléique messager (ARNm) du gène de l'hydroxyacide oxydase 1 (HAO1) dans les hépatocytes ¹ par interférence ARN. La diminution des taux de l'enzyme GO réduit la quantité de glyoxylate disponible, un substrat pour la production d'oxalate. Cela entraîne une réduction des taux urinaires et plasmatiques d'oxalate, la cause sous-jacente des manifestations de la maladie chez les patients atteints de HP1. L'enzyme GO étant en amont de l'enzyme déficiente alanine glyoxylate aminotransférase (AGT) à l'origine de la HP1, le mécanisme d'action du lumasiran est indépendant de la mutation du gène AGXT sous-jacente.
Pathologie concernée	Hyperoxalurie primitive de type 1
Prise en charge thérapeutique	<ul style="list-style-type: none"> – Traitements conservateurs : hyperhydratation, qui est à appliquer en priorité pour diluer les urines ; l'inhibition de la cristallisation de l'oxalate de calcium, vitamine B6 (pyridoxine) – Dialyse – Transplantation rénale et hépatique
Place revendiquée dans la stratégie thérapeutique	Lumasiran est indiqué dans le traitement de l'hyperoxalurie primitive de type 1 dans tous les groupes d'âge

Tableau 4. Essais cliniques en cours

Essais en cours
Aucune étude susceptible de donner lieu à une demande d'extension d'indication dans les prochaines années n'a été déclarée par l'industriel dans le dossier déposé. Toutefois, il est mentionné l'étude clinique ILLUMINATE C en cours dans l'indication faisant l'objet de la demande, et une étude de phase 2 est prévue en 2021 afin d'explorer l'efficacité, la sécurité, la pharmacodynamique et la pharmacocinétique du traitement par lumasiran chez les patients atteints de calculs rénaux récidivants.

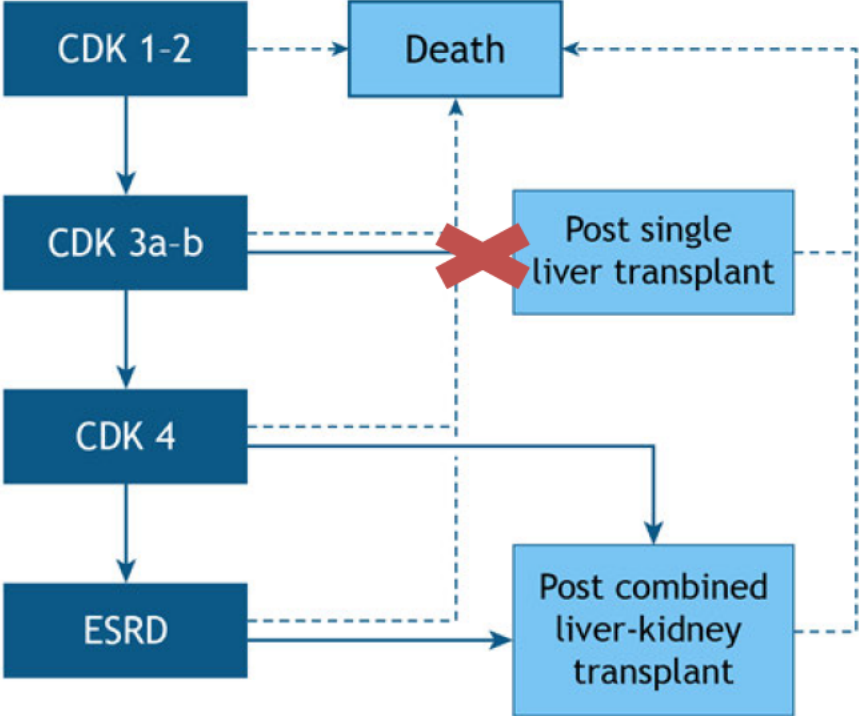
3. Complément B. Tableaux de synthèse

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

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
Objectif		
L'objectif de cette évaluation médico-économique est d'évaluer l'efficacité de lumasiran en considérant toutes les options cliniquement pertinentes chez les patients atteints d'HP1 dans tous les groupes d'âge.	<p>L'objectif est cohérent avec la demande de remboursement.</p> <p>Toutefois, les données d'efficacité sur lesquelles reposent le modèle ne concernent que des patients HP-1 avec une insuffisance rénale (IR) de stade <4, en raison des critères d'inclusion de l'essai ILLUMINATE A. La répartition des patients selon le stade d'insuffisance rénale est en revanche issue des données d'ATU, qui incluait des patients de tout stade. L'industriel justifie la portée de cette analyse par l'étude ILLUMINATE C, en faisant l'hypothèse d'une efficacité similaire quel que soit le stade de l'insuffisance rénale. Il convient néanmoins de souligner que ce sont des résultats intermédiaires de l'efficacité non directement exploitables dans cet avis.</p> <p>Des données d'efficacité chez les patients initiant lumasiran en stade d'IR ≥ 4 sont donc attendues pour évaluer l'efficacité du produit dans l'intégralité de son indication.</p>	Réserve importante
Choix structurants		
Type d'analyse : analyse coût-utilité (QALY) et analyse coût-efficacité (Années de vie)	Le choix d'une analyse de référence coût-utilité et analyse coût-efficacité est cohérent avec les données disponibles, ainsi que l'histoire naturelle de la pathologie. Ce choix est conforme aux recommandations de la HAS.	Aucune
Perspective : financeur de soins (restreinte à l'Assurance maladie et patients)	Lorsqu'une perspective collective ne peut être adoptée, il est acceptable de recourir à une perspective restreinte, sous réserve de justification. Dans le cadre de ce dossier, le manque de données solides de désutilités de la pathologie engendrées chez les aidants peut être considéré comme une justification recevable.	Aucune
Horizon temporel : vie entière <i>Analyses de sensibilité</i> : 10 ans (RDCR +254 %), 30 ans (RDCR +54 %)	Un horizon temporel vie entière est cohérent au regard de la nature évolutive de la pathologie, l'âge des patients relativement jeune, du mécanisme d'action du lumasiran, et un potentiel maintien de l'effet de traitement décrit par l'industriel. Il est supposé par l'industriel que le traitement évalué a un	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
	effet jusqu'au décès du patient. Il est noté qu'une incertitude persiste inhérente à l'extrapolation des données observées sur la vie entière, bien que jugée acceptable dans le cadre de ce dossier. Des analyses de sensibilité sur un horizon temporel plus courts ont été menées, montrant un impact important sur les résultats.	
<p>Actualisation : 2,5% jusqu'à 30 ans puis décroissance linéaire jusqu'à 1,5% à la fin de l'horizon temporel sur les coûts et les résultats en santé</p> <p><i>Analyses de sensibilité</i> : 0 % (RDCR -16 %), 4,5% (RDCR + 30 %)</p>	En analyse de référence, le choix du taux d'actualisation est conforme aux recommandations de la HAS.	Aucune
<p>Population d'analyse : population des patients atteints de HP1</p> <p>Sous-population d'analyse : Aucune analyse n'a été effectuée à partir de l'un des sous-groupes exploratoires pré-spécifiés évalués dans ILLUMINATE A et ILLUMINATE B</p>	<p>La population d'analyse correspond à la population d'AMM et la population demandée au remboursement.</p> <p>Des analyses en sous-population pour la population pédiatrique et la population adulte auraient été pertinentes (p.ex. en supposant un âge moyen chez les enfants et un âge moyen chez les adultes en fonction des données ATU). Néanmoins, au regard des données disponibles, les analyses en sous-populations non stratifiées de l'essai ILLUMINATE A portent sur des effectifs très réduits, ce qui aurait augmenté l'incertitude autour des résultats.</p>	Aucune
<p>Options comparées</p> <ul style="list-style-type: none"> – Intervention évaluée : lumasiran – Comparateurs inclus : meilleurs soins de support (MSS, ou <i>best supportive care</i> en anglais– MSS) – Comparateurs exclus : la transplantation et la dialyse, présentés comme des traitements « de sauvetage » sont intégrés dans le modèle comme un état de santé et comme un traitement additif à la prise en charge 	Le comparateur d'intérêt a été intégré dans le modèle. La non-inclusion de la dialyse et de la transplantation en tant que comparateurs dans l'évaluation est acceptable.	Aucune
Modélisation		
<p>Population simulée : population de l'ATU (n=29 patients) et utilisation des caractéristiques d'âge (âge moyen de tous les patients : 18,9 ans) et de poids (poids moyen des adultes : 71,8 kg) des patients dans l'ATU. La répartition des patients à l'entrée du modèle selon le stade de la fonction rénale est renseignée à partir des données observées chez les patients bénéficiant de l'ATU, à savoir 54 % en stade 1-2, 18 % en stade 3a-b, 7 % en stade 4 et 21 % en stade IRT [cf. Complément C - Tableau 18 à Tableau 22].</p>	La population simulée inclut des patients dans l'ensemble des différents stades de l'insuffisance rénale, en cohérence avec la population demandée au remboursement. La répartition des patients selon l'essai clinique ILLUMINATE A limitait la portée de l'analyse aux patients atteints d'une IR de stade < 4.	Aucune

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve										
<p>Tableau 5 : Synthèse des caractéristiques de la population simulée en analyse de référence</p> <table border="1" data-bbox="147 284 952 679"> <thead> <tr> <th>Paramètres</th> <th>Caractéristiques (Source : Données ATU)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Âge moyen (ans)</td> <td>18,90</td> </tr> <tr> <td>Poids moyen (Kg)</td> <td>71,81</td> </tr> <tr> <td>Répartition des stades de l'insuffisance rénale*</td> <td> <ul style="list-style-type: none"> - Stade 1-2 : 54% - Stade 3 : 18% - Stade 4 : 7% - Stade 5 : 21% </td> </tr> <tr> <td>Proportion d'homme</td> <td>59,60%</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Répartition des stades de l'IR sur la base de 28 patients</p> <p>Analyse de la représentativité : comparaison avec la population française à l'aide des données disponibles.</p> <p><i>Analyses de sensibilité :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Âge et poids moyens de la population pédiatrique de l'ATU. À partir de 18 ans, le poids de la population adulte de l'ATU s'applique. Prise en compte des utilités d'ILLUMINATE-A avec séparation selon l'âge (RDCR -24 %) - Distribution des patients à l'entrée du modèle observée dans Shah et al. 2020 (en stade 1-2 : 68 %, 32 % en stade 3a-b, et 0 % en stade 4 (RDCR -24 %) ; distribution observée dans l'essai clinique ILLUMINATE A (en stade 1-2, 82 %, 18 % en stade 3a-b, et 0 % en stade 4) (RDCR -20 %) ; 100 % de la cohorte débute dans le stade 1-2 (RDCR -15 %) ; 100 % de la cohorte débute dans le stade 3 (RDCR -40 %). 	Paramètres	Caractéristiques (Source : Données ATU)	Âge moyen (ans)	18,90	Poids moyen (Kg)	71,81	Répartition des stades de l'insuffisance rénale*	<ul style="list-style-type: none"> - Stade 1-2 : 54% - Stade 3 : 18% - Stade 4 : 7% - Stade 5 : 21% 	Proportion d'homme	59,60%	<p>Dans l'analyse principale, il a été choisi de refléter les caractéristiques des patients inclus dans l'ATU, afin de représenter les caractéristiques des patients français traités par lumasiran. L'approche consistant à retenir le poids moyen des adultes est un choix conservateur.</p> <p>Les données d'efficacité dans l'essai ILLUMINATE A correspondent à des patients en stade d'IR <4, il existe donc une forte incertitude sur l'efficacité du produit concernant la partie de la population avec un stade d'IR 4 et 5 à l'entrée du modèle.</p>	
Paramètres	Caractéristiques (Source : Données ATU)											
Âge moyen (ans)	18,90											
Poids moyen (Kg)	71,81											
Répartition des stades de l'insuffisance rénale*	<ul style="list-style-type: none"> - Stade 1-2 : 54% - Stade 3 : 18% - Stade 4 : 7% - Stade 5 : 21% 											
Proportion d'homme	59,60%											
<p>Modèle : modèle de cohorte de Markov à 6 états de santé</p> <p>Etats du modèle : 4 états en fonction du stade de la fonction rénale (stade 1-2 ; stade 3a-b ; stade 4 et IRT), 1 état après une double transplantation et le décès.</p>	<p>Le choix du modèle est acceptable.</p> <p>La structure du modèle en général est cohérente avec l'histoire naturelle de la pathologie, et son évolution vers un stade d'insuffisance rénale terminale. Une revue de littérature a été menée, mais aucun modèle dans l'HP1 n'a pu être identifié.</p>											

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Figure 1 : Structure du modèle développé [source : dossier industriel Mars 2021]</p>  <pre> graph TD CDK12[CDK 1-2] --> CDK3ab[CDK 3a-b] CDK3ab --> CDK4[CDK 4] CDK4 --> ESRD[ESRD] CDK12 -.-> Death[Death] CDK3ab -.-> Death CDK4 -.-> Death ESRD -.-> Death CDK3ab --> PostSingle[Post single liver transplant] CDK4 --> PostCombined[Post combined liver-kidney transplant] ESRD --> PostCombined PostSingle -.-> Death PostCombined -.-> Death </pre> <p>CDK : "chronic kidney disease"; ESRD : "end-stage renal disease"</p>	<p>Les différents états du modèle permettent de décrire convenablement l'évolution des patients atteints d'HP 1 en fonction du traitement reçu.</p> <p>Le recours à la transplantation hépatique seule a été retirée du modèle, faute de preuve robuste permettant de soutenir cette hypothèse.</p> <p>La justification du regroupement des stades d'IR 1 et 2 est justifiée en lien avec le faible effectif dans l'essai et des recommandations d'OxalEurope dans lesquelles ces 2 stades sont regroupés. Cependant, au regard des choix méthodologiques de l'industriel, il peut être noté que dans la littérature l'écart des valeurs médianes du POx entre les stades d'IR 1 et 2 observé peut être plus important qu'entre les stades 2 et 3 (c.à.d. POx médian : stade 1 = 3,1 $\mu\text{mol/L}$; stade 2 = 4,1 $\mu\text{mol/L}$; stade 3 = 4,8 $\mu\text{mol/L}$; Shah et al. 2020).</p> <p>En revanche, la simplification du modèle pour le stade 3 (regroupement des stades a et b) pourrait ne pas être adaptée, en raison des ressources associées au suivi des patients et de la qualité de vie pouvant être différentes entre les deux stades. Le manque de données d'efficacité par stade peut justifier ce choix, cependant aucun scénario faisant varier les ressources utilisées entre les stades 3a vs. 3b n'a été conduit.</p>	<p>Réserve mineure</p>
<p>Événements intercurrents</p> <ul style="list-style-type: none"> – Calculs rénaux : l'incidence des calculs rénaux a été estimée sur la base de la relation observée entre le taux d'oxalate urinaire (UOx) et l'incidence des calculs rénaux dans l'essai clinique ILLUMINATE A 	<p>Les approches proposées sont acceptables.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>– Oxalose systémique : à chaque cycle, la prévalence des manifestations en lien avec l'oxalose systémique a été appliquée à la proportion de patients dans les états IR, avec une hypothèse d'une prévalence équivalente pour les patients ayant un stade 4 et une IRT</p> <p>Evènements indésirables EI liés au traitement signalés chez au moins 10 % des patients de l'un ou l'autre groupe ont été inclus.</p> <p>Arrêts de traitement : arrêts observés dans l'essai clinique ILLUMINATE A (période en double aveugle et période d'extension), définis par une interruption non planifiée du traitement pour quelque raison que ce soit.</p>		
<p>Gestion de la dimension temporelle</p> <p>Durée de simulation : 80 ans (160 cycles)</p> <p>Cycles : 6 mois, avec correction de demi-cycle</p>	<p>La durée de simulation est acceptable au regard de la justification de l'horizon temporel.</p> <p>La durée des cycles est adaptée aux données disponibles.</p>	Aucune
<p>Méthodes d'estimation des probabilités de transition</p> <p>L'estimation des probabilités de transition est détaillée dans le complément C.</p> <p>Sources de données : essai clinique ILLUMINATE A [cf. Complément C - section 4.1.2] ; données de la littérature [cf. Complément C - Tableau 29]</p> <p>Les données cliniques permettant de renseigner le modèle ont été obtenues à partir de l'analyse de la POx prévue au protocole de l'essai clinique ILLUMINATE A – évolution de la POx entre l'inclusion et la moyenne entre le mois 3 et le mois 6 sur la population d'analyse de l'oxalate plasmatique. La cohorte de patients entre dans le modèle dans les états de santé selon la répartition observée chez les patients actuellement en ATU. Le modèle utilise la relation entre les niveaux d'oxalate dans le plasma (une mesure de la production d'oxalate hépatique) et le débit de filtration glomérulaire (DFG) établi dans la littérature pour modéliser le déclin du DFG dans le temps (Shah <i>et al.</i> 2020). En d'autres termes, les transitions entre les états de santé sont modélisées en fonction de l'évolution de la POx selon la relation déterminée dans l'étude Shah <i>et al.</i> 2020, ce qui signifie qu'une augmentation d'une unité de POx (1µmol/L) entraîne une diminution de 1,27 mL/min/1.73 m² du DFG [cf. Complément C - Tableau 30, Tableau 32 et Tableau 33].</p>	<p>Les données d'efficacité mobilisées dans le modèle ne reposent pas sur le critère de jugement principal de l'essai clinique ILLUMINATE A. Par ailleurs, la modélisation n'intègre aucun effet relatif du traitement lumasiran par rapport aux MSS. L'hypothèse qu'il n'est pas possible d'avoir une amélioration du stade de l'insuffisance rénale engendre le fait que les patients du bras lumasiran restent dans le même état de santé. Ainsi, l'estimation des probabilités de transition des patients sous lumasiran ne repose pas directement sur les données d'efficacité de lumasiran observée dans les essais cliniques. Ce point n'est pas clairement justifié ni testé en analyse de référence.</p> <p>La justification de ne pas retenir les publications de Milliner <i>et al</i> et Fargue <i>et al</i> semble apporter de la confusion : « <i>Comme indiqué ailleurs, les publications de Milliner et al. et de Fargue et al. font état de taux de diminution du DFG, qui pourraient - en principe - être utilisés pour modéliser la progression des patients à travers les stades de l'IRC précédant l'IRT. Cependant, l'utilité des taux médians de diminution de la fonction rénale rapportés pour représenter le taux moyen de diminution dans la cohorte du modèle est limitée en raison de l'asymétrie connue de la distribution des taux de diminution du DFG dans l'HP1 et de la non-linéarité de la diminution de la fonction rénale dans le temps</i> ».</p>	<p>Réserve mineure</p> <p>Réserve importante</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																																
<p>Estimation des probabilités de transition entre les stades de l'insuffisance rénale</p> <ul style="list-style-type: none"> – Probabilité de transition entre les stades de l'insuffisance rénale du bras lumasiran [cf. Complément C - Tableau 34]. <p>Matrice de transition du bras lumasiran</p> <table border="1" data-bbox="147 387 1059 603"> <thead> <tr> <th>De↓ \ Vers→</th> <th>Stade 1-2</th> <th>Stade 3a-b</th> <th>Stade 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stade 1-2</td> <td>1,000*</td> <td>0,000</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Stade 3a-b</td> <td>0,000</td> <td>1,000*</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Stade 4</td> <td>0,000</td> <td>0,000</td> <td>1,000*</td> </tr> </tbody> </table> <p><i>*Hypothèse : Le modèle considère que les patients du bras lumasiran ont une stabilisation du DFG sur l'horizon temporel.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> – Probabilité de transition entre les stades de l'insuffisance rénale du bras comparateur [cf. Complément C - Tableau 35]. <p>Matrice de transition du bras placebo</p> <table border="1" data-bbox="147 810 1059 1026"> <thead> <tr> <th>De↓ \ Vers→</th> <th>Stade 1-2</th> <th>Stade 3a-b</th> <th>Stade 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Stade 1-2</td> <td>0,965</td> <td>0,035</td> <td>0,000</td> </tr> <tr> <td>Stade 3a-b</td> <td>0,000</td> <td>0,923</td> <td>0,077</td> </tr> <tr> <td>Stade 4</td> <td>0,000</td> <td>0,000</td> <td>1,000</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> – Délais jusqu'à l'insuffisance rénale terminale (IRT) <p>Source de données : littérature ; les données de l'étude Harambat <i>et al.</i> ont été appliquées à la proportion de patients, dans les deux bras de traitement, atteignant le stade 4 de l'insuffisance rénale. La fonction paramétrique de Gompertz a été retenue pour ajuster les données [cf. Tableau 36, Figure 7 et Figure 8].</p> <p>Estimation des probabilités de transition vers les états post-transplantation</p> <ul style="list-style-type: none"> – Transplantation combinée foie-rein 	De↓ \ Vers→	Stade 1-2	Stade 3a-b	Stade 4	Stade 1-2	1,000*	0,000	0,000	Stade 3a-b	0,000	1,000*	0,000	Stade 4	0,000	0,000	1,000*	De↓ \ Vers→	Stade 1-2	Stade 3a-b	Stade 4	Stade 1-2	0,965	0,035	0,000	Stade 3a-b	0,000	0,923	0,077	Stade 4	0,000	0,000	1,000	<p>La relation de substitution entre la POx et le DFG de Shah <i>et al.</i> 2020 est toutefois considérée comme linéaire. La rapidité de la progression de la pathologie selon les stades de l'insuffisance rénale est difficilement analysable dans le modèle. Les données de l'essai clinique ILLUMINATE A portent sur des patients atteints d'une IRC de stade 1-3. La même relation issue de Shah <i>et al.</i> est appliquée pour estimer la probabilité de transition entre le stade d'IR 3 et 4. Toutefois, aucune discussion sur la rapidité d'évolution entre les stades d'insuffisance rénale n'est apportée, introduisant une incertitude difficilement quantifiable sur les résultats de santé. Cette équation reliant la POx au DFG demeure incertaine malgré les éléments justificatifs présentés et non validée.</p> <p>En ce qui concerne le risque d'IRT (le principal facteur de morbidité dans le modèle), il n'y a pas suffisamment de données pour faire une distinction adéquate entre les patients n'atteignant pas un UOx normal sous traitement et ceux ayant un UOx normalisé. Pour cette raison, exceptée une probabilité plus élevée de calculs rénaux, aucune morbidité supplémentaire n'a été incorporée dans le modèle en association avec des niveaux d'UOx non normaux. Une incertitude persiste sur la prise en charge des patients non quantifiable.</p> <p>L'estimation des probabilités entre les stades d'IR avant l'IRT repose sur la relation de substitution issue de la publication de Shah <i>et al.</i> L'estimation de l'occurrence de l'IRT repose quant à elle sur des données de l'histoire naturelle de la pathologie. Il convient néanmoins que dans le contexte de cette pathologie, peu de données sont disponibles.</p> <p>De façon générale, il peut donc être souligné que pour le bras lumasiran les données de l'essai ILLUMINATE A ne sont pas utilisées pour dériver les probabilités de transition, et que pour le bras lumasiran l'estimation de ces probabilités ne reposent pas sur le critère de jugement principal de l'étude. L'équation reliant les variations du taux d'oxalate à l'évolution du DFG, pour obtenir la probabilité de progression pour le bras MSS dans les stades d'IR demeure une approche incertaine et non validée. L'approche dans son ensemble génère une forte incertitude sur les résultats de santé obtenus sur une durée de simulation longue.</p>	
De↓ \ Vers→	Stade 1-2	Stade 3a-b	Stade 4																															
Stade 1-2	1,000*	0,000	0,000																															
Stade 3a-b	0,000	1,000*	0,000																															
Stade 4	0,000	0,000	1,000*																															
De↓ \ Vers→	Stade 1-2	Stade 3a-b	Stade 4																															
Stade 1-2	0,965	0,035	0,000																															
Stade 3a-b	0,000	0,923	0,077																															
Stade 4	0,000	0,000	1,000																															

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Source de données : littérature ; la probabilité a été estimée à partir de l'étude Compagnon et al. 2014., sur la base du nombre de doubles transplantations rapporté dans cette étude de suivi à long terme de patients français atteints d'HP1 après une greffe. Application dans les états de santé de la stade 4 et IRT dans les deux bras de traitement.</p> <p>– Evènements en lien avec les transplantations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Probabilité d'échec de la greffe [Complément C - Tableau 37, Figure 9 et Figure 10] Source de données : littérature ; la probabilité a été estimée à partir de l'étude Compagnon et al., qui fournissait les estimateurs de KM en lien avec l'échec de la double greffe au cours du temps. La fonction paramétrique Weibull a été retenue pour extrapoler les résultats. Des états tunnels ont été inclus dans le modèle. • Probabilité de re-transplantation : Source de données : littérature ; la probabilité de re transplantation a été estimée à partir de l'étude Compagnon et al. 2014., sur la base du nombre de re-transplantations déclarées qui ont eu lieu au cours de la période de suivi, appliquée à chaque cycle. <p>Mortalité :</p> <p>– <i>Mortalité associée aux stades de la maladie rénale</i> : taux de mortalité toutes causes confondues par âge et par sexe, sur la base de tables de mortalité spécifiques à la France. Puis, application d'une surmortalité associée au stade de l'insuffisance rénale obtenue à partir de l'analyse rétrospective de la base de données de Go et al. 2004 [cf. Complément C - Tableau 38].</p> <p>– <i>Mortalité post-transplantation</i> : l'étude Compagnon et al. 2014. fournissait les estimateurs de KM des patients ayant eu une double transplantation. La distribution log-normale a été retenue pour extrapoler les données de survie post-transplantation [cf. Tableau 40, Figure 11 et Figure 12].</p> <p><i>Analyses de sensibilité [cf. Complément C - Tableau 31] : Changement absolu de la POx de référence au mois 6, POx de référence $\geq 1.5 \cdot \text{LLOQ}$, ILLUMINATE-A (RDCR – 13 %) ; variation absolue de la POx du mois de référence au mois 6, POx de référence $\geq 1.5 \cdot \text{LLOQ}$, mis en commun ILLUMINATE-A et ILLUMINATE-B (RDCR – 13 %) ; changement absolu de la POx du début de l'étude au mois 6, tous les patients sauf les cas aberrants, regroupés ILLUMINATE-A et ILLUMINATE-B (RDCR – 16 %) ; estimation des seuils de DFG entres les états de santé : point médian des points inférieur et supérieur du DFG définissant cliniquement les stades de l'IR (RDCR + 0 %) ; réduction annuelle du DFG chez les patients</i></p>		

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>atteints d'HP1 signalée par Milliner et al. 2001 (-1,7 ml/min/1,73 m² par an) (RDCR + 35 %) ; réduction annuelle du DFG chez les patients atteints d'HP1 signalée par Fargue et al. 2009 (-1 ml/min/1,73 m² par an) (RDCR + 86 %) ; non prise en compte de la transplantation (RDCR -4 %) ; distribution log-normale (échec du greffon) (RDCR +0 %) ; distribution Gompertz survie post-transplantation (RDCR +0 %) ; distribution Weibull (délai d'apparition de l'IRT) (RDCR +2 %) ; utilisation de la courbe KM (délai d'apparition de de l'IRT) (RDCR - 1 %).</p>		
<p>Hypothèses d'extrapolation :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hypothèse d'un maintien de l'effet du traitement au-delà du suivi sur l'horizon temporel. Après arrêt du traitement, les probabilités de transition du bras MSS sont appliquées, mais il n'y a pas de perte de l'effet acquis par le traitement ; - Effet <i>post-discontinuation</i> : effet du MSS ; - Hypothèse d'une non-amélioration de la fonction rénale : les patients ne peuvent pas avoir une augmentation du DFG (amélioration) mais uniquement une stabilisation de celui-ci. Les patients ne peuvent transiter d'un état de santé avancé vers un état de santé moins avancé ; - Détérioration de la fonction rénale : 100% de la cohorte reçoit l'augmentation de la POx observée dans ILLUMINATE-A à chaque cycle. <p><i>Analyses de sensibilité : diminution de l'effet de 20 % de l'efficacité du traitement après 5 ans (RDCR + 10 %) ; Probabilité d'amélioration de la fonction rénale basée sur l'inversion de la relation entre POx et le DFG de Shah et al. 2020 (c'est-à-dire qu'une diminution de 1 unité de POx entraîne une augmentation de 1,27 du DFG) (RDCR -38 %) ; après 5 ans, 75% de la cohorte ne subit aucune augmentation de la POx (stable) (RDCR + 51 %)</i></p>	<p>L'hypothèse d'un maintien d'effet traitement est acceptable. Toutefois, compte tenu de la durée de suivi limitée dans les études cliniques, cette dernière devrait être étayée par des données en vie réelle.</p> <p>L'hypothèse que la fonction rénale ne peut s'améliorer est un choix conservateur, en l'absence de preuve robuste quant à la restauration de la fonction rénale par le traitement lumasiran à ce jour.</p> <p>Il convient de noter que le choix des extrapolations repose sur une validation statistique et visuelle. Toutefois, la plausibilité clinique n'a pas été discutée avec des experts cliniciens, ce qui fragilise les choix retenus.</p>	<p>Réserve mineure</p>
<p>Méthodes d'estimation des événements intercurrents</p> <ul style="list-style-type: none"> - Calculs rénaux : <p>Pour les stades 1-3b : Les taux de calculs rénaux annualisés par niveaux d'oxalate urinaire ont été calculés en regroupant les données des bras lumasiran et placebo à l'inclusion jusqu'au 6ème mois de l'essai clinique ILLUMINATE A et la période d'extension.</p> <p>Pour les stades 4 et IRT : Il a été supposé que les patients n'ayant pas des taux d'oxalate normaux, le taux d'évènements appliqué est celui observé chez les patients ayant des niveaux d'oxalate « non normaux ».</p>	<p>L'approche proposée pour estimer les taux de calculs rénaux et les prévalences des symptômes liées à l'oxalose systémique au regard des données disponibles est acceptable. Des sources alternatives de données ont été testées en analyse de sensibilité, permettant d'apprécier la variabilité des résultats.</p> <p>Toutefois, des données à plus long terme ayant permis de documenter de manière plus robuste ces événements de morbidité auraient été pertinentes.</p> <p>Etant donné la durée de traitement, des données de vie réelle pourront permettre de documenter l'adhérence au traitement dans le temps. La prise en compte des événements indésirables est acceptable.</p>	<p>Aucune</p>

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
-------------------------------------	------------------------	---------

Tableau 6 : Taux de calculs rénaux annualisé par niveau d'oxalate urinaire dans les stades 1-3b et répartition des patients dans le bras placebo et lumasiran selon le niveau UOx

	Moyenne	Borne basse 95% CI	Borne haute 95% CI	Répartition des patients selon le niveau UOx (essai)	
				bras placebo	bras lumasiran
Normal UOx	0,660	0,249	1,765	0 %	52 %
Quasi normal UOx	0,893	0,401	1,987	0 %	32 %
Non normal UOx	2,207	1,809	2,693	100%	16 %

Analyse de sensibilité : utilisation des taux d'évènements et des HR associés à l'essai clinique (RDCR -3 %)

- **Oxalose systémique** : à chaque cycle, la prévalence des manifestations en lien avec l'oxalose systémique a été appliquée à la proportion de patients dans les états IR de stade 4 et IRT [Complément C - Tableau 41].

Tableau 7 : Prévalence des symptômes liés à l'oxalose systémique utilisée en analyse principale

	Analyse principale
Manifestations/Source	Garrefels et al. 2016
	All patients (at follow-up)
Os	30,30%
Cardiaque	15,20%
Cutanée and vasculaire	15,40%
Ophtalmologique	12,90%
Neurologique	8,30%

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve																			
<ul style="list-style-type: none"> — Evènements indésirables : EI liés au traitement signalés chez au moins 10 % des patients de l'un ou l'autre groupe ont été inclus. Aucun évènement indésirable sévère n'est survenu durant l'essai clinique ILLUMINATE A (période en double aveugle). Impact sur l'utilité et les coûts modélisé en une fois à chaque cycle sous traitement. 																					
<p>Tableau 8 : Evènements indésirables inclus dans le modèle</p> <table border="1" data-bbox="147 432 1095 892"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 432 495 533">Evènement indésirable</th> <th data-bbox="495 432 775 533">Lumasiran (incidence par cycle)</th> <th data-bbox="775 432 1095 533">MSS (incidence par cycle)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="147 533 495 587">Réaction au site d'injection</td> <td data-bbox="495 533 775 587">0,35</td> <td data-bbox="775 533 1095 587">0,00</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 587 495 641">Maux de tête</td> <td data-bbox="495 587 775 641">0,12</td> <td data-bbox="775 587 1095 641">0,23</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 641 495 695">Erythème au site d'injection</td> <td data-bbox="495 641 775 695">0,12</td> <td data-bbox="775 641 1095 695">0,00</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 695 495 750">Douleur au site d'injection</td> <td data-bbox="495 695 775 750">0,35</td> <td data-bbox="775 695 1095 750">0,00</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 750 495 804">Rhinite</td> <td data-bbox="495 750 775 804">0,08</td> <td data-bbox="775 750 1095 804">0,15</td> </tr> <tr> <td data-bbox="147 804 495 892">Infection des voies aériennes supérieures</td> <td data-bbox="495 804 775 892">0,08</td> <td data-bbox="775 804 1095 892">0,15</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> — Arrêt de traitement : Une courbe du temps de traitement (ToT) est utilisée dans l'analyse pour simuler la proportion de la cohorte qui cesse le traitement par lumasiran à chaque cycle du modèle. Les arrêts observés dans l'essai clinique ILLUMINATE A (période en double aveugle et période d'extension), définis par une interruption non planifiée du traitement pour quelque raison que ce soit. La fonction Log-Normale est retenue pour l'extrapolation de la durée de traitement au-delà de la période d'essai. Hypothèse après l'interruption du traitement : la cohorte subit l'effet clinique observé dans le bras placebo, en particulier en ce qui concerne les probabilités de transition entre tous les états de santé antérieurs à l'IRT ainsi que le taux d'évènements liés aux calculs rénaux [cf. Complément C - Tableau 42 et Figure 13]. — Compliance : pourcentage de compliance au traitement de 96,2% (sur la base des données rapportées dans le CSR de l'essai clinique ILLUMINATE-A) appliqué dans la modélisation, qui n'impacte que les coûts, compte tenu que les données cliniques intégrées dans le modèle considèrent ce paramètre. 			Evènement indésirable	Lumasiran (incidence par cycle)	MSS (incidence par cycle)	Réaction au site d'injection	0,35	0,00	Maux de tête	0,12	0,23	Erythème au site d'injection	0,12	0,00	Douleur au site d'injection	0,35	0,00	Rhinite	0,08	0,15	Infection des voies aériennes supérieures
Evènement indésirable	Lumasiran (incidence par cycle)	MSS (incidence par cycle)																			
Réaction au site d'injection	0,35	0,00																			
Maux de tête	0,12	0,23																			
Erythème au site d'injection	0,12	0,00																			
Douleur au site d'injection	0,35	0,00																			
Rhinite	0,08	0,15																			
Infection des voies aériennes supérieures	0,08	0,15																			

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Analyses de sensibilité [cf. Complément C - Tableau 43] : calculs rénaux avec les HR observés dans l'essai (RDCR -3 %) ; prévalence de l'oxalose systémique observée dans Garrefels et al. avec un doublement de la prévalence pour l'IRT par rapport au stade 4 (RDCR - 4 %) ; prévalence de l'oxalose systémique selon avis d'experts (RDCR -12 %) ; extrapolation de la durée de traitement par une fonction exponentielle (RDCR +0 %) ; extrapolation de la durée de traitement par une fonction Weibull (RDCR + 4 %).</p>		

Estimation de l'utilité

Sources de données [cf. Complément C - Tableau 44] : recueil de données au cours de l'essai ILLUMINATE A via le questionnaire EQ-5D-5L. les scores EQ-5D-5L issus de l'essai ont été converti en 3L et valorisé à partir de la matrice française EQ-5D-3L, à des fins d'harmonisation avec les autres sources. Aucune donnée d'utilité n'a été collectées dans l'essai ILLUMINATE B. Des données de la littérature ont été identifiées en complément.

Intégration dans le modèle [cf. Complément C - Tableau 46 à Tableau 57] : Concernant les utilités liées aux états de santé stade 1-3, un regroupement des utilités des stades 1-2 et 3 a été fait. De plus, intégration des valeurs d'utilités moyennes de l'essai ILLUMINATE A (base, mois 6 et mois 12) de tous les patients.

Application de scores de désutilité sur les évènements de calculs rénaux, d'oxalose systémique, en lien avec la transplantation et les EI.

Tableau 9 : Scores d'utilité introduits dans le modèle

Etat de santé	Utilité	Source
Utilité Stade 1-2 et stade 3	0,893	Essai ILLUMINATE A
Utilité Stade 4	0,71	Littérature non spécifique aux patients HP 1, Neri et al
Utilité IRT	0,28	Littérature non spécifique aux patients HP 1, Neri et al
Utilité Post-transplantation - Transplantation simple : <ul style="list-style-type: none"> - 6^e mois après - 12^e mois après - 24^e mois après 	<ul style="list-style-type: none"> - 0,66 - 0,72 - 0,73 	Littérature non spécifique aux patients HP 1, Ratcliffe et al

De manière générale, les données d'utilité sont issues de sources hétérogènes :

- Seules les données d'utilités liées aux états de santé stades 1-3 sont issues de l'essai clinique ILLUMINATE A.
- La revue de la littérature n'a pas permis d'identifier toutes les données nécessaires au modèle, ainsi l'industriel a dû avoir recours à d'autres sources ad hoc.
- Par ailleurs, les données extraites de la littérature ne portent pas sur une population française ni sur des patients atteints de la pathologie d'intérêt.
- Les valorisations des scores d'utilités sont hétérogènes (française, anglaise et américaine). Aussi, faute de données d'utilité chez les patients atteints d'HP1 au stade d'IR 4 et d'IRT, l'industriel estime ces valeurs à partir des données dans la néphropathie chronique à la suite d'une allogreffe (Neri *et al.* 2012).

Les différentes analyses de sensibilité présentent des résultats similaires.

Aussi, par soucis de cohérence avec d'autres sources, l'industriel a choisi de convertir les données de l'essai de l'EQ-5D-5L en EQ-5D-3L. Il a été conduit des analyses des sensibilité en utilisant la matrice de pondération française avec l'EQ-5D-5L pour les stades d'IR 1 à 3. Cette analyse ne montre pas d'impact sur les résultats termes de RDCR.

Aucune

Évaluation déposée par l'industriel		Analyse critique SEESP	Réserve
Utilité Post-transplantation - Double transplantation : – 6e mois après – 12e mois après – 24e mois après	 – 0,66 – 0,72 – 0,73		
Désutilités liées aux calculs rénaux	- 0,07	Littérature non spécifique aux patients HP 1, Modersitzki et al	
Désutilités liées aux dialyses	- 0,16	Littérature non spécifique aux patients HP 1, Lee et al	
Désutilités liées aux manifestations de l'oxalose systémique : – Osseuse – Cardiaque – Cutanée et vasculaire – Ophtalmologique – Neurologique TOTAL	 – - 0,10 – - 0,10 – - 0,07 – - 0,04 – - 0,23 - 0,08	Littérature non spécifique aux patients HP 1, ni à l'impact des manifestations de l'oxalose sur la qualité de vie, Sullivan et al, Torrance et al.	
Désutilités liées aux retransplantations	- 0,19	Perl et al	
Désutilités liées aux échecs de transplantation	- 0,07	Ratcliffe et al	
Désutilités liées aux évènements indésirables – Réaction au site injection – Maux de tête – Erythème au site injection – Douleur au site injection – Rhinite	 – - 0,027 – - 0,027 – - 0,001 – - 0,027 – - 0,001 – - 0,037	Sullivan et al.	

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>– Infection respiratoire voies respiratoires</p> <hr/> <p><i>Analyses de sensibilité [cf. Complément C - Tableau 45] : Valeurs moyennes d'ILLUMINATE-A EQ-5D (à l'inclusion) de tous les patients (RDCR + 0 %) ; Valeurs moyennes de EQ-5D ILLUMINATE-A (base, mois 6 et 12) stratifiées par stade 1-2 et stade 3 (RDCR + 1 %) ; Valeurs moyennes du EQ-5D ILLUMINATE-A (à l'inclusion) stratifiées par stade 1-2 et stade 3 (RDCR + 2 %) ; EQ-5D5-5L (RDCR + 0 %) ; désutilités des aidants incluses (RDCR -12 %).</i></p>		

Estimation des coûts

L'estimation des coûts est détaillée dans le complément C.

Coûts d'acquisition des traitements [cf. Complément C - Tableau 58] : aucun coût d'acquisition n'a été pris en compte dans le bras comparateur MSS. Pour les patients sous lumasiran, il est considéré un prix par flacon de 94,5 mg de [REDACTED] € TTC [source interne de l'industriel] (prix d'acquisition du traitement fixe sur l'horizon temporel). Aucune réutilisation des reliquats n'a été intégrée dans le modèle. L'utilisation d'un flacon entraîne la facturation d'un flacon entier.

Tableau 10 : coûts d'acquisition du lumasiran

	Coûts d'acquisition du lumasiran (€)
1er cycle	[REDACTED]
2e cycle	[REDACTED]

Coût d'administration [cf. Complément C- Tableau 60] : aucun coût d'acquisition n'a été pris en compte dans le bras comparateur MSS. Pour les patients sous lumasiran, il a été appliqué le coût d'une injection sous-cutanée. Valorisation sur la base de la NGAP, auquel il est ajouté la majoration pour réalisation d'un acte unique, de l'indemnité forfaitaire de déplacement, ainsi que du taux de dépassement d'honoraires des auxiliaires médicaux ;

Coûts de suivi médical [cf. Complément C - Tableau 62 à Tableau 65] : consultations de suivi, actes biologiques et actes techniques. Fréquences reprises de l'étude TRUC et des RCP. Valorisation grâce aux codes NABM, CCAM et données de l'Assurance maladie ;

Coûts de la dialyse [cf. Complément C - Tableau 66 à Tableau 69] : valorisation via l'ENC

Le coût d'acquisition du lumasiran dépend du poids des patients, et cela a un très fort impact sur les résultats.

Bien que le regroupement des stades 1-3a n'ait pas été explicitement validé par les experts cliniciens pour la collecte des ressources, ce dernier a été jugé acceptable. En revanche le regroupement 3a-b ne semble pas justifié (cf section sur la structure du modèle).

Il a été choisi d'exclure le recours à la dialyse à domicile. Toutefois, les arguments fournis pour soutenir ce choix sont recevables, et l'analyse de sensibilité déterministe montre que l'impact sur les résultats est faible.

De façon générale, l'estimation des ressources consommées est fragile et repose majoritairement sur avis d'experts.

Réserve mineure

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve						
<p>Coûts des transplantations [cf. Complément C - Tableau 70 à Tableau 78] : valorisation via l'ENC, codes NABM, CCAM, données de l'Assurance maladie et la « Base des médicaments et informations tarifaires » ;</p> <p>Coûts des complications de l'oxalose systémique [cf. Complément - Tableau 79] : complications neurologiques selon une revue de la littérature. Les coûts liés à la prise en charge des autres complications ont été tirés des « Rapports charges et produits de l'Assurance Maladie » de 2016 et de 2020 ;</p> <p>Coûts des événements indésirables [cf. Complément C - Tableau 80 et Tableau 81] : valorisation via ENC ;</p> <p>Coût du transport sanitaire [cf. Complément C - Tableau 61]: 103,05 € ; Rapport Inspection générale des finances 2016. Le coût de transport moyen aller-retour a été appliqué à certains déplacements à l'hôpital, notamment dans le cadre des transplantations, des séances de dialyse et des hospitalisations liées aux calculs rénaux sévères ;</p> <p>Coûts liés à la fin de vie [cf. Complément C - Tableau 82] : valorisation via ENC.</p> <p>Les coûts en lien avec les calculs rénaux, la transplantation, l'échec de la greffe, de re transplantation de décès ont été appliqués une seule fois à la proportion de patients ayant l'un de ces événements.</p> <p>Les coûts en lien avec l'oxalose systémique ont été appliqués à la proportion de patients subissant les manifestations à chaque cycle.</p> <p>Les autres coûts calculés ont été intégrés dans le modèle à chaque cycle de la simulation.</p>								
Validation								
<p>Validation interne : Vérification technique de la validité du modèle :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Contrôles de cohérences, que ce soit pour l'analyse principale, les analyses de sensibilité déterministes ou probabilistes ; – L'analyse déterministe paramètre par paramètre, pour vérifier la cohérence des variations induites sur la base des effets attendus. <p>Validation externe : les sorties du modèle sur la survie et la survie sans l'ESSD pour le bras MSS ont été comparées aux données disponibles dans la littérature.</p> <p>Tableau 11 : Comparaison des sorties du modèle aux données de la littérature (survie).</p> <table border="1" data-bbox="147 1385 1099 1437"> <thead> <tr> <th data-bbox="147 1385 680 1437">Survie</th> <th data-bbox="680 1385 889 1437"></th> <th data-bbox="889 1385 1099 1437"></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Survie						<p>Validation interne : acceptable.</p> <p>Validation externe :</p> <p>Au regard des données présentées de 4 études, la survie et la survie sans insuffisance rénale du bras MSS semblent surestimées dans la modélisation. Toutefois, il est difficile d'attribuer ces écarts à la modélisation ou aux données utilisées pour la validation (les caractéristiques des patients sont différentes). La forte incertitude inhérente à la modélisation proposée du fait du caractère orphelin de la pathologie et de l'absence d'étude médico-économique dans la HP1 est d'autant plus limitante que les transitions entre états de santé dans le modèle reposent sur une équation reliant le taux de réduction du DFG en fonction du POx issue Shah et <i>al.</i> 2020. Les</p>	Aucune
Survie								

Évaluation déposée par l'industriel			Analyse critique SEESP		Réserve
Année dans le modèle	11	31	éléments de validation externe apportés au dossier par l'industriel ne permettent pas de lever l'incertitude sur les résultats modélisation associées aux choix méthodologiques retenus pour dériver les probabilités de transition entre les états de santé.		
Age (ans)	30	50			
Zhao 2016 (registre RKSC)	NR	NR			
Hopp 2016 (registre RKSC)	NR	NR			
Mandrile 2014 (registre OxalEurope)	85%	74%			
Harambat 2010	86%	74%			
Modèle MSS	98%	88%			
<i>NR : non reporté</i>					
Tableau 12 : Comparaison des sorties du modèle aux données de la littérature (survie sans IRT)					
Survie sans insuffisance rénale terminale					
Année dans le modèle	1	11	21	31	
Age (ans)	20	30	40	50	
Zhao 2016 (registre RKSC)	61%	43%	NR	NR	
Hopp 2016 (registre RKSC)	76%	NR	43%	NR	
Mandrile 2014 (registre OxalEurope)	NR	NR	NR	NR	
Harambat 2010	62%	49%	NR	10%	
Modèle MSS	78%	71%	56%	40%	
<i>NR : non reporté</i>					

Analyse de l'incertitude

Choix structurants : horizon temporel (10 et 30 ans), taux d'actualisation (0 % ; 4,5 % ; 1,5 % pour les résultats de santé et 4 % pour les coûts ; 1,5 % pour les résultats de santé et 2,5 % pour les coûts).

Évaluation déposée par l'industriel	Analyse critique SEESP	Réserve
<p>Hypothèses et choix méthodologiques de modélisation : Distribution des patients dans les états de santé à l'entrée du modèle, distribution de la cohorte à l'entrée et critère d'efficacité, choix de la population d'analyse pour l'évaluation de la POx dans les essais cliniques, extrapolation des données d'efficacité et effet de traitement, choix de l'extrapolation du temps jusqu'à l'IRT, choix de l'extrapolation pour survie post-transplantation, choix de l'extrapolation pour l'échec du greffon, méthode de calcul des calculs rénaux, estimation de la prévalence de l'oxalose systémique, non prise en compte des transplantations, choix de l'extrapolation pour les arrêts de traitement, estimation des scores d'utilité, désutilité des aidants variation du prix.</p> <p>[cf. Complément C - Tableau 86 et Tableau 87]</p> <p>Analyse déterministe sur les paramètres : bornes des IC95%, si non disponibles : bornes arbitraires (+/- 20%). 156 Variables testées : Poids, probabilités de transition, scores d'utilité, distribution des patients dans les états de santé à l'entrée du modèle...</p> <p>Analyse probabiliste (liste des variables incluses) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paramètres des fonctions paramétriques : distribution normale multivariée - Age : distribution gamma - Proportion d'hommes : distribution beta - Distribution du poids : distribution dirichlet - Distribution des stades d'IR à l'entrée du modèle : distribution dirichlet - Variable sur la progression de la pathologie : distribution normal et beta - Variable sur l'amélioration de la pathologie (bras lumasiran) : distribution beta - Variable sur le niveau de normalisation du taux UOx : distribution dirichlet - Risque de décès : distribution normale - Variables sur la transplantation rénale et hépatique : distribution beta - Taux annuel des calculs rénaux : distribution normale - Manifestations de l'oxalose systémique et dialyse à haute intensité : distribution beta - Scores d'utilité : distribution Beta - Scores de désutilités : distribution normale - Coûts : distribution gamma, excepté distribution dirichlet pour la répartition par type de la dialyse dans la population pédiatrique 		

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

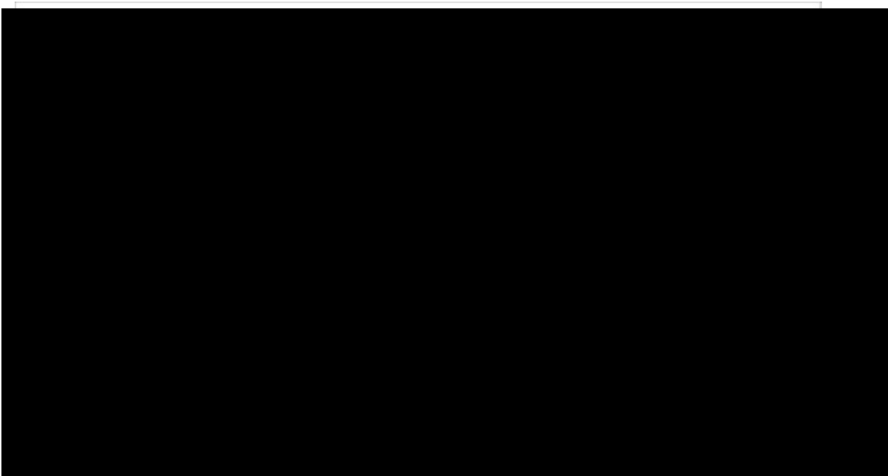
Résultats de l'analyse de référence

Tableau 13 : RDCR de lumasiran vs « placebo » en années de vie gagnée et en QALY actualisés

Stratégie	Coûts (€)	QALYs	AV	RDCR (€/AV)	RDCR (€/QALY)
Placebo	2 404 066	12,17	29,28	-	-
Lumasiran	23 551 792	20,87	32,47	6 621 794	2 429 397

Ainsi, le RDCR (Rapport Différentiel Coûts Résultats) de la stratégie lumasiran *versus* prise en charge usuelle est de 2 429 397 €/QALY.

Figure 2 : Présentation du bénéfice net monétaire



[cf. Complément C - Tableau 83, Tableau 84 et Tableau 85 pour le détail des postes de coûts]

Analyse probabiliste associée

La disposition à payer (DAP) pour laquelle lumasiran a une probabilité de 80% d'être coût-efficace par rapport aux MSS est de 2 749 000 €/QALY. La DAP pour laquelle lumasiran a une probabilité d'environ 50 % d'être coût-efficace par rapport aux MSS est de 2 410 952 €/QALY. Cette probabilité est inférieure à 1 % pour toutes les dispositions à payer inférieures à 1 000 000 €/QALY.

Figure 3 : Courbe d'acceptabilité de lumasiran vs placebo

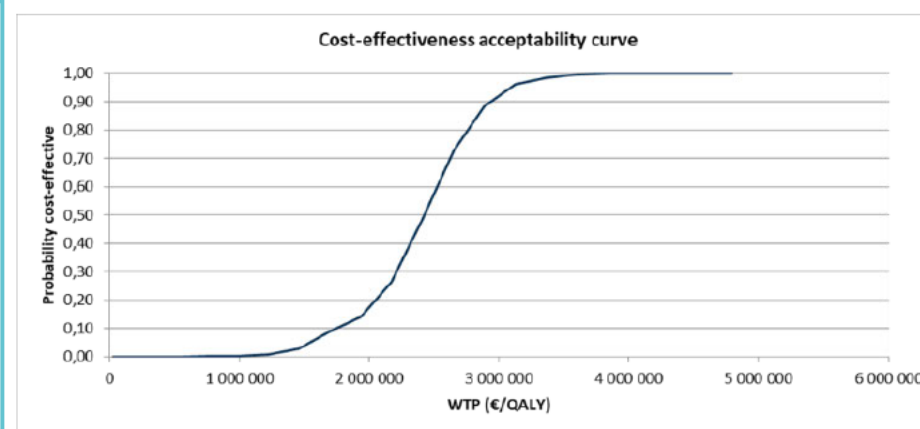


Tableau 14 : Résultats de l'analyse probabiliste

	Coûts (EUR)			QALY			RDCR (EUR/QALY)
	Lumasiran	Placebo	Incremental	Lumasi-ran	Pla-cebo	Incre-mental	
Référence	██████████	█ █████	36 084 710	20,87	12,17	8,70	2 429 397
PSA moyenne	██████████	█ █████	20 197 311	20,88	12,22	8,65	2 333 750

PSA 95%CI basse	██████████	█ █████	12 701 151	16,98	9,60	6,39	1 355 811
PSA 95%CI haute	██████████	█ █████	22 693 908	23,85	14,90	10,90	3 190 820

Variation du RDCR en fonction du prix

Figure 4 : RDCR = ██████████

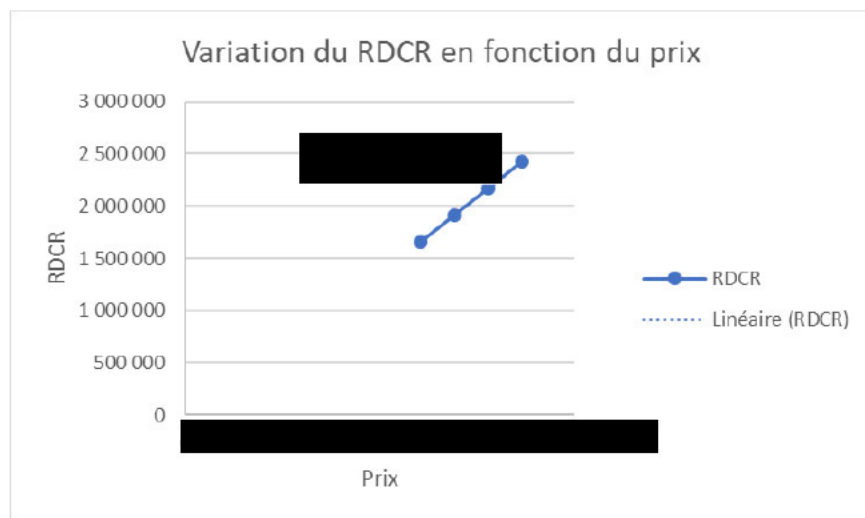


Tableau 15 : Résultats principaux en fonction de la variation de prix du lumasiran

Variation du prix	-30%	-20%	-10 %	Référence
RDCR lumasi- ran vs MSS	1 659 363	1 916 041	2 172 719	2 429 397
% de variation	-32 %	-21 %	-11 %	/

Analyse de l'incertitude

Analyses en scénario présentées par l'industriel

Au total, 34 analyses en scénario sur les choix structurants et les hypothèses ont été menées afin de tester les hypothèses et choix de modélisation [présentées dans le Complément C].

Les analyses n'ont pas mené à une modification des conclusions, lumasiran est toujours plus efficace et plus cher que la prise en charge habituelle.

- Analyses de sensibilité déterministes : les 5 paramètres les plus influents : la répartition des patients à l'entrée du modèle, l'effet du traitement après 5 ans et les utilités associées au stade 4.
- Analyses de sensibilité probabilistes : réalisées sur 1 000 itérations.

Principales hypothèses sources d'incertitude

Tableau 16 : Principales hypothèses sources d'incertitude [source : rapport technique de l'industriel – mars 2021]

	Hypothèse testée	RDCR	Variation
Horizon temporel	10 ans	8 597 830	254%
	30 ans	3 745 309	54%
Actualisation	Taux fixé à 4,5%	3 161 411	30%
Amélioration de la fonction rénale	Probabilité d'amélioration de la fonction rénale basée sur l'inversion de la relation entre POx et le DFG de Shah et al. 2020 (c'est-à-dire qu'une diminution de 1 unité de POx entraîne une augmentation de 1,27 du DFG)	1 512 750	-38%
Modification du DFG	Réduction annuelle du DFG chez les patients atteints d'HP1 signalée par Milliner et al. 2001 (-1,7 ml/min/1,73 m ² par an)	3 271 668	35%
	Réduction annuelle du DFG chez les patients atteints d'HP1 signalée par Fargue et al. 2009 (-1 ml/min/1,73 m ² par an)	4 528 057	86%
Détérioration de la fonction rénale dans le bras MSS	Après 5 ans, 75% de la cohorte ne subit aucune augmentation de la POx (stable)	3 658 928	51%

Principales variables sources d'incertitude statistique

Figure 5 : Diagramme en tornade de l'analyse de référence

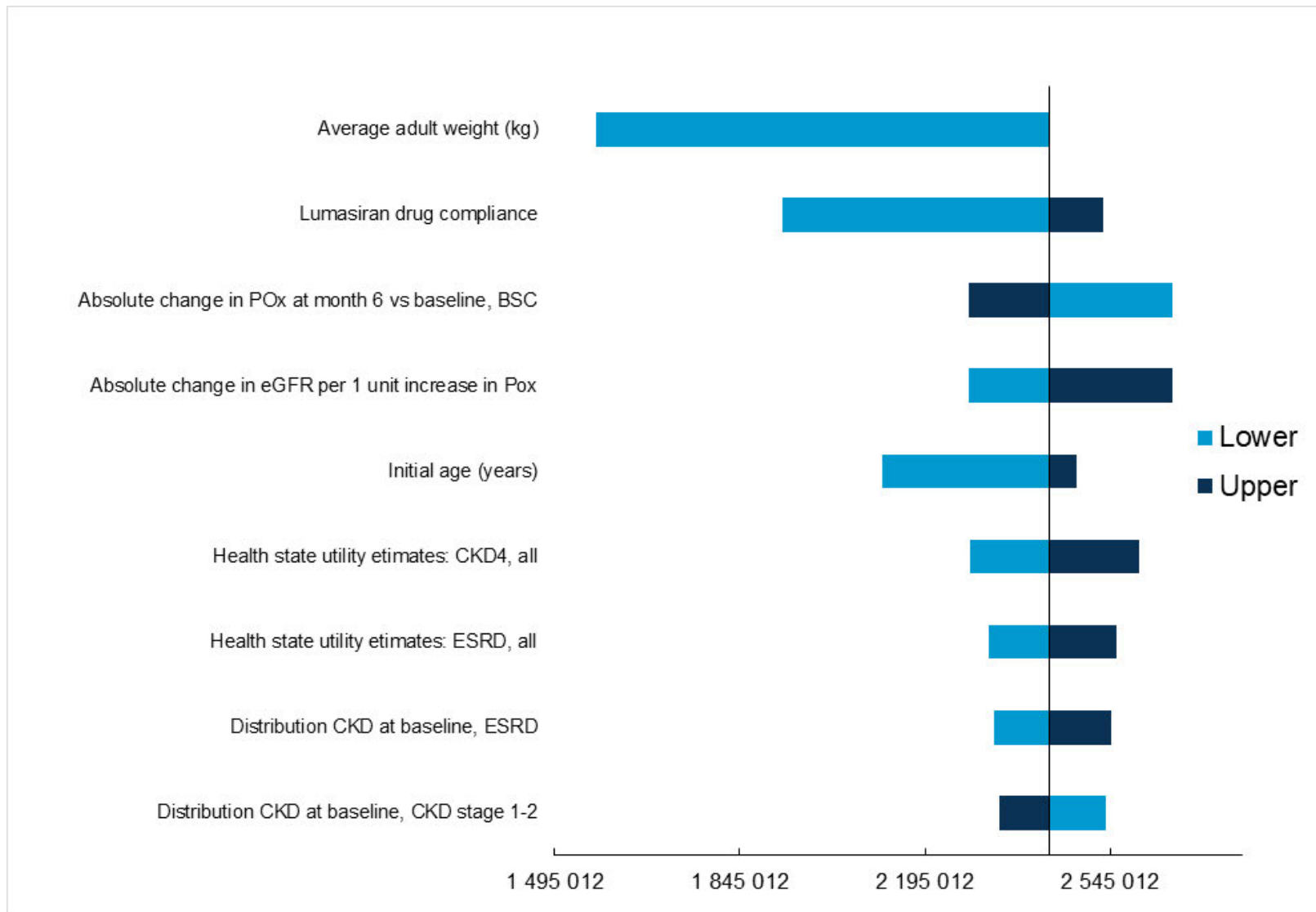


Tableau 17 : Analyses de sensibilité déterministes sur les variables du modèle : RDCR de Lumasiran vs placebo en QALY (25 paramètres influençant le plus les résultats)
 [source : rapport technique de l'industriel – mars 2021]

Paramètres	Référence	Borne basse	RDCR (€/QALY)	Variation vs Ref	Borne haute	RDCR (€/QALY)	Variation vs Ref
<i>Average adult weight (kg)</i>	71,81	57,74	1 573 697	-35%	85,88	2 429 397	0%
<i>Lumasiran drug compliance</i>	0,96	0,77	1 926 245	-21%	1,00	2 532 081	4%
<i>Absolute change in POx at month 6 vs baseline, MSS</i>	1,25	1,01	2 661 251	10%	1,50	2 277 719	-6%
<i>Absolute change in eGFR per 1 unit increase in Pox</i>	-1,27	-1,52	2 277 719	-6%	-1,02	2 661 251	10%
<i>Initial age (years)</i>	18,90	13,02	2 113 451	-13%	24,78	2 481 659	2%
<i>Health state utility estimates: CKD4, all</i>	0,72	0,58	2 281 012	-6%	0,86	2 598 431	7%
<i>Health state utility estimates: ESRD, all</i>	0,41	0,33	2 314 098	-5%	0,49	2 556 788	5%
<i>Distribution CKD at baseline, ESRD</i>	0,21	0,17	2 325 485	-4%	0,26	2 545 077	5%
<i>Distribution CKD at baseline, CKD stage 1-2</i>	0,54	0,43	2 536 598	4%	0,64	2 334 101	-4%
<i>Annualized rate of RSE in CKD1-3 , Normal UOx</i>	0,66	0,25	2 384 275	-2%	1,77	2 559 411	5%
<i>High-intensity dialysis disutility</i>	-0,16	-0,19	2 349 147	-3%	-0,13	2 515 324	4%
<i>MSS maintenance of observed change in POx, Period 2</i>	1,00	0,80	2 566 290	6%	1,00	2 429 397	0%
<i>Distribution CKD at baseline, CKD stage 3</i>	0,18	0,14	2 498 744	3%	0,21	2 363 754	-3%
<i>Annualized rate of RSE in CKD1-3 , Quasi-normal UOx</i>	0,89	0,40	2 396 041	-1%	1,99	2 507 015	3%
<i>MSS maintenance of observed change in POx, Period 1</i>	1,00	0,80	2 503 826	3%	1,00	2 429 397	0%
<i>RSE, Disutility per event</i>	-0,07	-0,09	2 397 087	-1%	-0,06	2 462 590	1%
<i>RSE, Event duration (days)</i>	182,64	146,84	2 462 590	1%	218,44	2 397 087	-1%

<i>Proportion on high intensity dialysis, ESRD</i>	1,00	0,80	2 492 811	3%	1,00	2 429 397	0%
<i>Health state utility estimates: CKD1-2, all</i>	0,89	0,86	2 462 664	1%	0,92	2 404 463	-1%
<i>High-intensity dialysis cost (€), per cycle, Adults</i>	60202,00	48402,40	2 454 964	1%	72001,59	2 403 830	-1%
<i>Annualized rate of RSE in late advanced stages , ESRD</i>	2,21	1,81	2 451 514	1%	2,69	2 402 929	-1%
<i>Dialysis distribution by type, adults, HD 6 x week, %</i>	1,00	0,80	2 381 743	-2%	1,00	2 429 397	0%
<i>Proportion on high intensity dialysis, CKD 4</i>	1,00	0,80	2 476 470	2%	1,00	2 429 397	0%
<i>CKD multiplier for background mortality, ESRD</i>	5,90	4,74	2 451 987	1%	7,06	2 410 451	-1%
<i>Annualized rate of RSE in CKD1-3 , Not normal UOx</i>	2,21	1,81	2 446 316	1%	2,69	2 409 056	-1%

4. Complément C. Analyse de l'efficacité. Matériel complémentaire

4.1. Modélisation

4.1.1. Population simulée

Analyse de la représentativité de la population simulée

Tableau 18. Répartition des patients français selon le stade de l'insuffisance rénale [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	ATU* (n=28)	ILLUMINATE-A (n=4)	ILLUMINATE-B (n=5)	ALN-GO1-001 (n=7)
Stade 1	34%	25%	80%	42.8%
Stade 2	21%	50%	20%	57.1%
Stade 3	17%	25%	-	-
Stade 4	7%	-	-	-
Stade 5	21%	-	-	-

Note industriel : « *Dernière mise à jour du 5 Février 2021 – 29 patients inclus mais seulement 28 avec des données concernant le stade de l'insuffisance rénale »

Tableau 19 : Caractéristiques des patients inclus dans les registres, l'ATU et essais cliniques, études retrouvées dans la littérature [Sources : Dossier industriel – mars 2021]

		Cochat (N=90)	1999 Mandrile 2014 (N=526)	Zhao (N=297)	2016 ATU (N=24)	ILLUMINATE A (N=39)	ILLUMINATE B (N=16)
Age au diagnostic	Moyenne	10 ans (n = 83) :	8 ans			9 ans	18,1 mois
	Distribution	0-10 ans : 52%					
		11-20 ans : 13%					
		21-30 ans : 17%					
		31-40 ans : 10%					
		>40 ans : 8%					
	Médiane			8,1 ans			
	Interquartile		2,6-22,2				
Min-Max			4,0-18,2		0-59		
Age moyen au consentement					18,91	18,1 ans (6-60)	41,5 mois (3-72)
Sexe, masculin, n (%)			300 (57)			26 (66,7)	7 (44)
UOx moyen sur 24 heures sur surface corporelle (ET) (mmol/24 hr/1,73 m ²)	Médiane			1,64 (1,11 ; 2,44)		1,723	
	Min-max					0,68-3,05	
	≤ 1,70					18 (46,2)	
	> 1,70					21 (53,8)	
DFG (mL/min/1,73 m ²)	Moyenne (ET)			73 (56,4 ; 97,5) *		81,6 (25,7)	116,0 (28,2)
	Stade IR 1 : ≥90				0,54	13 (33,3)	
	Stade IR 2 : 60 to <90	21** (70%***)				19 (48,7)	
	Stade IR 3a : 45 to <60	8** (27%***)			0,18	3 (7,7)	
	Stade IR 3b 30 to <45	1** (3%***)			0	4 (10,3)	

	Stade IR 4 : 15–29			0,07		
	Stade IR 5 (IRT) : <15			0,21		
	Asymptomatique (dépistage familial)		19 (4%)		5 (12,8)	4 (25,0)
Complications	Calcul rénal	0,82	171 (32%)		28 (71,8)	5 (31,3)
	Néphrocalcinose		88 (17%)		17 (43,6)	7 (43,8)
	Calcul rénal et Néphrocalcinose		111 (21%)			
	Autres		137 (26%)		7 (17,9)	5 (31,3)

DFG : débit de filtration glomérulaire ; ET : écart type ; IR : insuffisance rénale ; UOx : taux d'oxalate urinaire

Notes industriel :

- a. Analyse intérimaire
- *Exclusion des patients avec une insuffisance rénale terminale
- **Parmi 86 patients, 33 (38%) n'avaient jamais été sous dialyse : 31 suivaient un traitement conservateur (DFG>60ml/min/1,73m²=21,10<DFG<60ml/min/ 1,73 m²=8, DFG<10ml/min/1,73m² = 1, DFG inconnu = 1) et deux ont subi une transplantation préventive ; les 53 autres patients (62%) ont eu besoin d'un traitement de remplacement rénal (dialyse 23, transplantation 30).
- ***Calculé sur la base des 30 patients recevant un traitement conservateur

Tableau 20. Description des registres [Sources : Dossier industriel - Réponse échange technique – mars 2021]

Registre	Généralité	Critère d'inclusion	Patient Population	Données collectées	Publications / Données disponibles
Rare Kidney Stone Consortium (RKSC)	Registre en ligne sécurisé de la Fondation pour l'oxalose et l'hyperoxalurie et du RKSC, hébergé par la Clinique Mayo (Rochester, Minnesota, États-Unis)	<p>Les patients doivent répondre à ≥1 des critères suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> – La biopsie du foie a confirmé un déficit enzymatique spécifique de l'AGT, de la GR/HPR ou de la HOGA (déficits enzymatiques associés à la PH1, la PH2 et la PH3, respectivement) – Les tests de diagnostic moléculaire des gènes AGXT, GRHPR et HOGA1 ont permis d'identifier deux allèles mutants dans l'un de ces gènes 	<ul style="list-style-type: none"> – Plus de 500 patients atteints d'hyperoxalurie primitive de tout type (dont plus de 400 patients atteints de PH1) – Comprend des patients de 37 pays à la date du dernier rapport, la majorité des sites de registres étant situés aux États-Unis 	<ul style="list-style-type: none"> – Questionnaire structuré utilisé pour recueillir des données cliniques, de laboratoire et radiographiques lors de l'enregistrement initial et du suivi ultérieur – Aucun calendrier de saisie des données n'est imposé, mais la saisie des données de suivi devrait avoir lieu chaque année 	<ul style="list-style-type: none"> – Lieske et al., 2005 – Tang et al., 2014 – Zhao et al., 2016 – Hopp et al., 2016 – Shah et al, 2020 – Caractéristiques des patients et de la pathologie – Objectif – POx – DFG – Délai jusqu'à l'IRT

		<ul style="list-style-type: none"> - Excrétion urinaire d'oxalate >0,8 mmol/1,73 m² / jour en l'absence d'une cause secondaire identifiable d'hyperoxalurie - L'IRT développée, en même temps que (a) une pré-dialyse de l'oxalate plasmatique >60 mmol/L et une biopsie rénale confirmant un dépôt important d'oxalate ou (b) une oxalose systémique 			<ul style="list-style-type: none"> - Variables liées à la maladie (UOx, POx, néphrocalcinose...)
OxalEurope	<ul style="list-style-type: none"> - Registre du Consortium européen sur l'hyperoxalurie - Comité directeur présidé par le Dr Jaap Groothoff (centre médical d'Amsterdam, Amsterdam, NL) 	<ul style="list-style-type: none"> - Comprend les patients atteints de PH1 qui répondent à ≥1 des critères de diagnostic suivants : - Mutations sur les deux allèles AGXT - Réduction de l'activité catalytique des AGT - Hyperoxalurie avec acidurie hyperglycolique telle que définie par des plages de référence liées à l'âge - Autres signes d'hyperoxalurie primaire - par exemple, oxalate plasmatique > 4100 µmol/L, glycolate plasmatique élevé, un seul allèle mutant avec hyperoxalurie associée et symptômes cliniques, ou présence de cristaux d'oxalate abondants dans une biopsie rénale 	<ul style="list-style-type: none"> - Environ 1200 patients atteints d'hyperoxalurie primitive de tout type (dont plus de 1000 patients atteints de PH1) - Comprend des patients de 23 pays, la majorité des sites de registres étant situés en Europe 	<ul style="list-style-type: none"> - Méthodes de collecte des données non décrite en détails 	<ul style="list-style-type: none"> - Mandrile et al. 2014 - Caractéristiques des patients et de la pathologie - Objectif - Survie - Temps jusqu'à l'IRT

Tableau 21. Description des données issues du registre Rare Kidney Stone Consortium (RKSC) Primary Hyperoxaluria Registry [Sources : Dossier industriel - Réponse échange technique – mars 2021]

Données	Lieske et al., 2005	Tang et al., 2014	Zhao et al., 2016	Hopp et al., 2016	Shah et al., 2020
Objectif	Décrire le registre conçu à propos de patients atteints de HP, et fournir les premiers résultats de la base de données	Investiguer si les lésions rénales dues à la néphrocalcinose (NC) et/ou à des événements liés aux calculs rénaux ont contribué au stade final de la maladie rénale	Analyse rétrospective pour identifier des facteurs prédictifs de la fonction rénale des patients atteints d'HP	Evaluer les relations génotype-phénotype des patients atteints de HP	Déterminer si la POx représente un biomarqueur pertinent pour prédire une future perte de fonction rénale chez les patients atteints de HP confirmée à différents stades d'IRC
Caractéristiques de la population	95 patients : <ul style="list-style-type: none"> - Age moyen au diagnostic 15.0 ans (± 15.2) - Age moyen au début des symptômes 9.5 ans (± 10.2) 	101 patients HP1 sans néphrocalcinose <ul style="list-style-type: none"> - 53% homme - Age diagnostic : 11.5 ans (5.6, 30.7) 	297 patients sans IRT : <ul style="list-style-type: none"> - 192 HP1, 35 HP2, 38 HP3, 32 non classifiés - Age médian au diagnostic 8.1 ans (4, 18.2) 	355 patients : <ul style="list-style-type: none"> - 320 avec 2 allèles mutés : 247 HP1, 35 HP2, 38 HP3 	227 patients inclus : <ul style="list-style-type: none"> - 118 IRC1 : âge médian au diagnostic 5.4 ans (2.7, 11.1), 57.6% hommes, 56.8% HP1

	<p>Au diagnostic :</p> <p>84 patients atteints de HP (79% HP1, 9% HP2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - 15% asymptomatiques - 48% avec néphrocalcinose - 90% avec urolithiase 	<ul style="list-style-type: none"> - Âge dernier suivi : 25.7 (13.2, 44.8) - Calculs rénaux/an : 0.16 (0.05, 0.45) <p>69 patients HP1 avec néphrocalcinose</p> <ul style="list-style-type: none"> - 56% homme - Age diagnostic : 4.2 (1.9, 9.4)* - Âge dernier suivi : 15.1 (5.8, 22.6)* - 0.28 (0.00, 0.59) 	<ul style="list-style-type: none"> - Age médian au début des symptômes 4.5 ans (1.7, 11.3) - 57.2% hommes <p>112 patients avec IRT :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 105 HP1, 4 HP2, 3 non classifiés 	<ul style="list-style-type: none"> - 35 avec phénotype d'HP sans connaissance de la mutation - Age médian des patients HP1 au début des symptômes 5.2 ans (2, 14) - Age au dernier contact 21 ans (9, 43) - 30.6% patients HP1 avec néphrocalcinose 	<ul style="list-style-type: none"> - 135 IRC2 : âge médian au diagnostic 7.9 ans (4, 23.9), 56.3% hommes, 73.3% HP1 - 72 IRC3a : âge médian au diagnostic 10.7 ans (4.6, 26.4), 54.2% hommes, 86.1% HP1 - 45 IRC3b : âge médian au diagnostic 16 ans (7, 41.7), 51.1% hommes, 84.4% HP1
POx	<p>Patients PH1, Uox : 2.14 ± 1.29 mmol/1.73 m²/24 h</p>	<p>101 patients HP1 sans néphrocalcinose</p> <ul style="list-style-type: none"> - P[ox], µmol/L : 6.6 (3.0, 15.6) - 69 patients HP1 avec une néphrocalcinose - P[ox], µmol/L : 8.8 (4.1, 17.6) 	<p>Patients PH, Uox : 1.64 (1.11, 2.44) mmol/1,73 m²/24h</p>	<p>Patients PH1, Uox : 1.8 (1.2, 2.7) mmol/1.73 m²/24h</p>	<p>POx médiane au suivi en µmol/L :</p> <ul style="list-style-type: none"> - 3.0 (1.9,4.8) IRC1, - 4.1 (2.1, 7.1) IRC2, - 7.0 (4.2, 12.9) IRC3a, - 15.2 (9.9, 18.0) IRC3b
DFG	<p>74 patients avec fonction rénale intacte DFG : 99.0 ± 29.1 ml/min/1.73 m²</p> <p>43 patients avec DFG > 60 ml/min/1.73 m² a dernier point de suivi</p>	<p>101 patients HP1 sans néphrocalcinose</p> <ul style="list-style-type: none"> - DFG au diagnostic : 68.9 (51.8, 89) - DFG dernier suivi : 67.3 (44.2, 86.9) - 51 patients HP1 avec NC prévalente - DFG au diagnostic : 64.2 (46.8, 85.3) - DFG dernier suivi : 64.2 (34.5, 91.7) - 18 patients HP1 avec NC incidente - DFG au diagnostic : 69.8 (56.7, 90.2) - DFG dernier suivi : 54.9 (28.5,85.3) 	<ul style="list-style-type: none"> - DFG médian au diagnostic, patients HP1 sans IRT : 69.2 (54.8, 86.7) ml/min/1,73m² - DFG médian au diagnostic, patients HP2 sans IRT : 77.4 (69.7, 96) ml/min/1,73m² - DFG médian au diagnostic, patients HP3 sans IRT : 78.9 (66.2, 126.9) ml/min/1,73m² 	/	<ul style="list-style-type: none"> - DFG significativement plus faible chez les patients ayant des taux de POx plus élevés - (DFG réduit de 1,27 mL/min/1,73 m² pour 1 mol/L d'augmentation de POx ; (p < 0,001)

DFG : débit de filtration glomérulaire ; HP : hyperoxalurie primitive ; IRC : insuffisance rénale chronique ; IRT : insuffisance rénale terminale ; NC : néphrocalcinose ; POx : taux d'oxalate plasmatique

Tableau 22. Description des données du registre OxalEurope [Sources : Dossier industriel - Réponse échange technique – mars 2021]

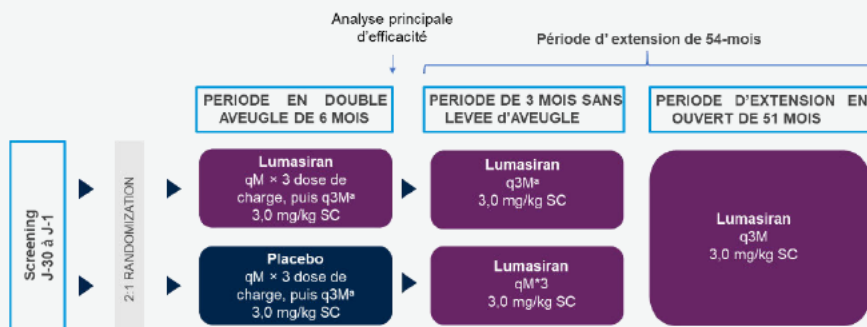
Données	Mandriale et al. 2014
Objectif	Etudier une large cohorte Européenne de patients atteints d'HP1 afin de présenter un aperçu des potentiels effets génotypiques et des informations supplémentaires sur les points cliniquement pertinents pour la pathologie
Caractéristiques de la population	<p>526 patients</p> <ul style="list-style-type: none"> – Age median au diagnostic : 8.1 ans (2.6, 22.2) – Age aux premiers symptômes : 3.9 ans (0.7, 9.3) – 57% hommes – 43% avec IRT au diagnostic (195 patients, âge médian 31.2 ans (11.5, 40)) – 19 patients asymptomatiques, 171 avec urolithiase, 88 avec néphrocalcinose
Survie	<ul style="list-style-type: none"> – 14% patients décédés – Age au moment du décès (pour les patients décédés) : 15,5 ans (2.35, 33.9) – Survie cumulée 95% à 5 ans, 93% à 10 ans, 85% à 30 ans et 74% à 50 ans
Temps jusqu'à l'IRT	267 patients en IRT au dernier suivi (58%)
Survie	La survie cumulée des patients était de 95, 93, 85 et 74 % à 5, 10, 30 et 50 ans, respectivement

4.1.2. Présentation de l'essai clinique ILLUMINATE A

Tableau 23. Présentation de l'essai clinique ILLUMINATE A [Source : Dossier industriel – Mars 2021]

Référence	Etude ILLUMINATE A
Clinicaltrials.gov	N° d'enregistrement : NCT03681184
Objectif principal de l'étude	L'objectif principal de l'étude était de démontrer la supériorité du lumasiran en association au traitement conservateur par rapport à un placebo, en association au traitement conservateur en termes de pourcentage de réduction de l'excrétion d'oxalate urinaire mesurée sur 24 heures et rapportée à la surface corporelle.
Type de l'étude	<p>Étude de phase III, de supériorité, multicentrique, contrôlé, randomisé en double-aveugle, en groupe parallèle, comparatif versus Placebo.</p> <p>La randomisation a été stratifiée sur le taux urinaire d'oxalate : $>1,70$ vs $\leq 1,70$ mmol/24hr/1,73m² en prenant la moyenne des 2 premiers échantillons urinaires adéquats à l'inclusion.</p>
Date et durée de l'étude	<p>Début du recrutement (1er patient inclus) : 13 Décembre 2018</p> <p>Date de l'extraction des données pour l'analyse principale : 06 Novembre 2019 (dernière visite du dernier patient pour la période en double aveugle).</p> <p>Etude conduite dans 16 centres dans 8 pays (dont 2 centres en France ayant inclus 4 patients)</p>
Principaux critères d'inclusion	<p>Les principaux critères d'inclusion étaient :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Âge de 6 ans ou plus. 2. Documentation ou confirmation de l'HP1 telle que déterminée par l'analyse génétique avant la randomisation. 3. Excrétion urinaire moyenne d'oxalate mesurée sur les 2 premiers recueils valables sur 24 heures $\geq 0,70$ mmol/24hr/1,73m². 4. En cas de prise de pyridoxine (vitamine B6) pour le traitement de l'HP1, la posologie devait avoir été stable pendant au moins 90 jours avant la randomisation, et les patients devaient être prêts à rester sous cette posologie stable pendant 12 mois à partir de la première administration du médicament de l'étude. 5. patient capable de comprendre les exigences de l'étude et disposé et capable de s'y conformer et de fournir un consentement éclairé écrit. <p>Pour les patients d'âge inférieur à l'âge légal de consentement, le(s) tuteur(s) légal(aux) devait fournir un consentement éclairé et le patient devait donner son assentiment conformément aux exigences locales et nationales.</p>
Schéma de l'étude	Au cours de la période de la DB, les patients ont été randomisés (2:1) pour recevoir une dose de 3 mg/kg du lumasiran ou un placebo, avec une administration mensuelle pendant 3 mois (dose de charge ; au jour 1, au mois 1 et au mois 2), suivie d'une administration trimestrielle de 3 mg/kg (dose d'entretien ; à partir du troisième mois).

Figure 6 : Etude ILLUMINATE A – Schéma de l'essai



<p>Traitements étudiés</p>	<p>Les patients ont été randomisés (ratio d'allocation 2:1) pour recevoir :</p> <p>Groupe lumasiran : en injections SC : 3,0 mg/kg/ mois pendant les 3 1ers mois (dose de charge) puis 3,0 mg/kg tous les 3 mois (à partir du 4ème mois).</p> <p>Groupe Placebo : en injections SC : 3,0 mg/kg/ mois pendant les 3 1ers mois (dose de charge) puis 3,0 mg/kg tous les 3 mois (à partir du 4ème mois).</p> <p>Traitements concomitants :</p> <p>Les patients pouvaient être traités pour l'HP1 selon les traitements standards locaux. Pendant les 12 premiers mois de l'étude, les patients devaient poursuivre leur traitement standard en cours, y compris :</p> <ul style="list-style-type: none"> - l'hyperhydratation, - les inhibiteurs de cristallisation - et/ou la pyridoxine pendant les 12 premiers mois de l'étude. <p>Le traitement standard pouvait être ajusté à partir du mois 12 selon le jugement clinique de l'investigateur. Si le traitement par la pyridoxine était interrompu, les concentrations plasmatiques de pyridoxine devaient être mesurées au moins lors des 2 visites de l'étude suivantes.</p> <p>Tout médicament concomitant nécessaire au bien-être du patient pouvait être administré par l'investigateur.</p>
<p>Critères de jugement</p>	<p>Critère de jugement principal</p> <p>Le critère de jugement principal de l'étude est :</p> <p>le pourcentage de variation entre la valeur basale et le mois 6 du taux d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle.</p> <p>Ce critère a été estimé à partir de la moyenne des pourcentages de variations observés entre la valeur basale de référence et les mois 3 à 6, en considérant que l'effet du traitement était stable à partir du mois 3.</p> <p>Il s'agit d'une analyse ITTm (dans la population FAS comprenant tous les patients randomisés ayant reçu au moins une administration du traitement à l'étude quelle que soit la dose reçue).</p> <p>Critères de jugement secondaires</p> <p>Les critères de jugement secondaires hiérarchisés étaient :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1-variation en valeur absolue, entre la valeur basale et le mois 6, du taux d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle (population FAS) 2- pourcentage de variation entre la valeur basale et le mois 6 du rapport oxalate/créatinine (mesuré dans les urines recueillies sur 24 heures, population FAS) 3- pourcentage de variation entre la valeur basale et le mois 6, du taux plasmatique d'oxalate (Population d'analyse de l'oxalate plasmatique) 4- Proportion de patients présentant un taux urinaire d'oxalate sur 24 heures inférieur ou égal à 1,5×LSN au mois 6 (population FAS)

5- Proportion de patients dont le taux urinaire d'oxalate sur 24 heures est inférieur ou égal à la LSN au mois 6 (population FAS)

6- variation en valeur absolue, entre la valeur basale et le mois 6, du taux plasmatique d'oxalate (Population d'analyse de l'oxalate plasmatique)

Tableau 24. Etude ILLUMINATE A – Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population FAS) [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Groupe Placebo (N=13)	Groupe Lumasiran (N=26)	Total (N=39)
Age moyen au consentement, ans (min-max)	17,0 (6–60)	18,7 (6–47)	18,1 (6–60)
Patients pédiatriques (0–18 ans), n (%)	8 (61,5)	14 (53,8)	22 (56,4)
Age par catégories			
6 to <12	7 (53,8)	9 (34,6)	16 (41,0)
12 to <18	1 (7,7)	5 (19,2)	6 (15,4)
18 to <65	5 (38,5)	12 (46,2)	17 (43,6)
Sexe, masculin, n (%)	8 (61,5)	18 (69,2)	26 (66,7)
Région, n (%)			
Europe	8 (61,5)	10 (38,5)	18 (46,2)
Amérique du Nord	2 (15,4)	11 (42,3)	13 (33,3)
Moyen Orient	3 (23,1)	5 (19,2)	8 (20,5)
Origine ethnique			
Asiatique	3 (23,1)	3 (11,5)	6 (15,4)
Caucasien	9 (69,2)	21 (80,8)	30 (76,9)
Autre	0	2 (7,7)	2 (5,1)
Plus d'une origine ethnique	1 (7,7)	0	1 (2,6)
Taux moyen d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures rapporté à la surface corporelle en mmol/24 hr/1,73 m ² , ± ET	1,79 ± 0,68	1,84 ± 0,60	1,82 ± 0,62
Médiane	1,683	1,768	1,723
Min-max	0,68-2,84	0,76-3,05	0,68-3,05
≤ 1,70	7 (53,8)	11 (42,3)	18 (46,2)
> 1,70	6 (46,2)	15 (57,7)	21 (53,8)
Oxalate plasmatique (µmol/L)			
Moyenne (ET)	15,49 (7,341)	14,77 (7,628)	15,01 (7,444)
Médiane	13,10	13,05	13,10
Min, Max	7,8, 28,4	7,0, 43,5	7,0, 43,5

DFGe moyen (ET), mL/min/1,73 m ²	78,9 ± 26,8	83,0 ± 25,5	81,6 ± 25,7
≥90	4 (30,8)	9 (34,6)	13 (33,3)
60 to <90	6 (46,2)	13 (50,0)	19 (48,7)
45 to <60	1 (7,7)	2 (7,7)	3 (7,7)
30 to <45	2 (15,4)	2 (7,7)	4 (10,3)
Prise de Pyridoxine (vitamine B6), n (%)	9 (69,2)	13 (50,0)	22 (56,4)
Nombre de patients ayant des antécédents documentés de calculs rénaux symptomatiques, n (%)			
Vie entière	10 (76,9)	23 (88,5)	33 (84,6)
12 mois avant le consentement	4 (30,8)	11 (42,3)	15 (38,5)
Nombre de calculs rénaux dans les 12 mois avant le consentement			
0	9 (69,2)	15 (57,7)	24 (61,5)
1 to 5	4 (30,8)	8 (30,8)	12 (30,8)
6 to 10	0	2 (7,7)	2 (5,1)
>10	0	1 (3,8)	1 (2,6)
Symptômes à l'inclusion			
Asymptomatique (dépistage familial)	3 (23,1)	2 (7,7)	5 (12,8)
Calcul rénal	7 (53,8)	21 (80,8)	28 (71,8)
Néphrocalcinose	7 (53,8)	10 (38,5)	17 (43,6)
Autres	3 (23,1)	4 (15,4)	7 (17,9)

Tableau 25. Etude ILLUMINATE A – Critère principal de jugement - pourcentage de variation entre la valeur basale* et le mois 6 du taux d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle pendant la période en double aveugle - MMMR (population FAS) [Source : Dossier industriel – mars 2021]

		Groupe Placebo (N=13)	Groupe Lumasiran (N=26)
Inclusion	Moyenne (ESM)	1,794 (0,1896)	1,836 (0,1170)
Pourcentage de variation entre la valeur basale et le mois 6 (moyenne des Mois 3-6)	Moyenne des MC (ESM)	- 11,838 (3,8132)	-65,385 (2,9383)
	95 % IC	(-19,531; -4,146)	(-71,317; -59,452)
	Différence de la moyenne LS (ESM) (lumasiran - pla- cebo)		-53,546 (4,3224)
	IC95%		(-62,314; -44,778)
	p		1,685E-14

* La valeur basale est la médiane de toutes les mesures valides les taux d'excrétion urinaire sur 24 heures réalisées avant la première dose du médicament à l'étude (lumasiran ou placebo).

MMMR : Modèle mixte pour mesures répétées ; FAS : Full Analysis Set ; ESM : Ecart standard à la moyenne ; MC : moindres carrés ; IC95% : intervalle de confiance à 95% ;

Tableau 26. Etude ILLUMINATE A – Critère secondaire de jugement - variation en valeur absolue, entre la valeur basale et le mois 6, du taux plasmatique d'oxalate - MMRM - Population d'analyse de l'oxalate plasmatique) [Source : Dossier industriel – mars 2021]

		Groupe Placebo (N= 10)	Groupe Lumasiran (N= 23)
Inclusion	Moyenne (SEM)	17,76 (2,167)	15,73 (1,585)
Variation en valeur absolue entre la valeur basale et le mois 6 (Moyenne des Mois 3-6)	LS Moyenne (SEM)	1,25 (1,121)	-7,46 (0,766)
	95 % IC	(-1,04 ; 3,54)	(-9,03 ; -5,90)
	Différence de la moyenne LS (MEB) (lumasiran - placebo)		-8,71 (1,338)
	95 % IC		(-11,45 ; -5,98)
	p		3,893E-07

Tableau 27. Etude ILLUMINATE A - Résumé des événements indésirables - Population de la tolérance [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Nombre de patients/ nombre total d'événements	
	Groupe Placebo (N=13)	Groupe Lumasiran (N=26)
Au moins 1 EI	9 (69,2)/18	22 (84,6)/102
Au moins 1 EI lié au traitement	1 (7,7)/1	11 (42,3)/34
Au moins 1 EIG	0	0
Au moins un EI sévère	0	0
Au moins 1 EI conduisant à l'interruption du traitement	0	2 (7,7)/4
Au moins un EI lié au traitement conduisant à l'interruption du traitement	0	2* (7,7)/4
Au moins 1 EI conduisant à l'arrêt du traitement	0	1 (3,8)/2
Au moins un EI lié au traitement conduisant à l'arrêt du traitement	0	1* (3,8)/2
Décès	0	0

* Après la date de cut-off, la causalité a été revue par l'investigateur et ces EI ont été considérés comme non liés au traitement.

Tableau 28. Etude ILLUMINATE A - Événements indésirables chez ≥10% des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement pendant la période de la DA - Population de la tolérance [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Nombre de patients/ nombre total d'événements	
	Groupe Placebo (N=13)	Groupe Lumasiran (N=26)

Au moins 1 EI	9 (69,2)/18	22 (84,6)/102
Réaction au point d'injection	0	6 (23,1)/10
Maux de tête	3 (23,1)/3	3 (11,5)/3
Érythème au point d'injection	0	3 (11,5)/3
Douleur au point d'injection	0	3 (11,5)/9
Rhinite	2 (15,4)/2	2 (7,7)/2
Infection des voies respiratoires supérieures	2 (15,4)/2	2 (7,7)/2

Aucun EI sévère n'a été rapporté. Tous les EI étaient d'une intensité légère ou modérée. Aucun EI grave n'a été signalé.

4.1.3. Estimation des probabilités de transitions

Sources de données

Tableau 29. Synthèse des sources utilisées pour dériver les probabilités de transition [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Sources
Estimation des probabilités de transition entre les stades de l'insuffisance rénale	
Probabilité de transition entre les stades de l'insuffisance rénale du bras lumasiran	Essai ILLUMINATE A ; Publication Shah et <i>al.</i>
Probabilité de transition entre les stades de l'insuffisance rénale du bras placebo	Essai ILLUMINATE A ; Publication Shah et <i>al.</i>
Délais jusqu'à l'insuffisance rénale	Etude Harambat et <i>al.</i>
Estimation de la probabilité de transition vers les états post-transplantation	
Transplantation combinée foie-rein	Etude Compagnon et <i>al.</i>
Evènements en lien avec les transplantations	Etude Compagnon et <i>al.</i>
Estimation de la mortalité :	
Mortalité associée aux stades de la maladie rénale	Tables de mortalité spécifiques à la population française Etude Go et <i>al.</i> (surrisque de mortalité)
Mortalité post-transplantation	Etude Compagnon et <i>al.</i>

Estimation des probabilités de transition entre les stades de l'insuffisance rénale

Pour le bras MSS, seules les données du bras placebo dans la période en double aveugle d'ILLUMINATE A ont été utilisées puisque tous les patients sont passés sous lumasiran pendant la période OLE.

La cohorte de patients entre dans le modèle dans les états de santé selon la répartition observée chez les patients actuellement en ATU. Par la suite, le modèle utilise la relation entre les niveaux d'oxalate dans le plasma (une mesure de la production d'oxalate hépatique) et le DFG établi dans la littérature

pour modéliser le déclin du DFG dans le temps. Ainsi, l'évolution du taux d'oxalate plasmatique a permis d'estimer les transitions entre les états de santé d'IRC sur la base de la relation entre l'oxalate plasmatique et l'évolution du DFG issue de Shah et al (cf. Tableau 30 reprenant l'ensemble des sources identifiées dans la littérature décrivant la relation entre le POx et le DFG).

Il a été appliqué un effet constant du traitement dans le temps dans analyse principale.

Tableau 30. Synthèse des données montrant une corrélation entre le DFG et POx [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Publication	Année	Pays	Population	Corrélation entre le DFG et POx (diminution du DFG par augmentation de POx)
Hoppe B et al. 1998	1998	Etats-Unis et Allemagne	17 patients atteints d'hyperoxalurie primaire et ayant une fonction rénale normale (12 filles, 5 garçons, âgés de 2,5 à 16,4 ans), et chez 54 enfants souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée due à diverses maladies sans rapport avec l'hyperoxalurie (18 filles, 36 garçons, âgés de 0,8 à 18,8 ans). Tous les patients ont été admis dans des hôpitaux pour enfants à Chicago, en Illinois, aux États-Unis, et à Hambourg et Hanovre, en Allemagne.	-3.83
Morgan SH et al. 1987	1987	Royaume-Uni	8 patients atteints d'hyperoxalurie primaire, 20 patients avec différents degrés d'insuffisance rénale chronique et 7 sujets normaux (témoins)	La corrélation n'est pas clairement décrite et les informations fournies sont limitées.
Watts RWE et al. 1983	1983	Royaume-Uni	5 patients diagnostiqués avec une hyperoxalurie primaire et 5 sujets témoins.	Le coefficient de corrélation entre POx et le DFG est égal à -0,333 – non statistiquement significatif (valeur $p > 0,1$)
Perinpam M et al. 2017	2017	Etats-Unis	Les données ont été obtenues à partir de mesures de POx sur tous les patients de la clinique Mayo entre 2005 et 2015. Un total de 39 PH (avec 175 observations), 151 EH, 80 USD (une observation chacun) et 77 sans USD.	Non linéaire
Shah RJ et al. 2020	2020	Etats-Unis	227 patients atteints d'HP, âgés de 2 ans ou plus, ont été identifiés dans le registre du Rare Kidney Stone Consortium (RKSC) PH Registry - 59 ont été évalués pour la corrélation du DFG et POx. Ces patients étaient exempts d'IRT au départ et avaient plus de 2 ans lors du dernier suivi.	-1.27
Milliner DS et al. 2021	2021	Etats-Unis	106 patients avec un diagnostic d'HP (type 1, 2 ou 3) et un $DFG > 40$ mL/min/1,73 m ² provenant de trois essais cliniques (42 patients de l'étude OC3-DB-01, 36 patients de l'étude OC3-DB-02 et 28 patients de l'étude OC5-DB-01)	OC3-DB-01: -13,889 OC3-DB-02: -7,143 OC5-DB-01: -5,917 Données poolées OC3-DB-02 et OC5-DB-01: -7,042

DFG : débit de filtration glomérulaire ; POx : taux d'oxalate plasmatique

Tableau 31. Synthèse des analyses concernant l'intégration des données d'efficacité entre les stades de l'insuffisance rénale [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Lumasiran	Placebo
Analyse de référence	<p>Evolution des stades de l'IR selon la relation entre le POx et le DFG de l'étude Shah et al.</p> <p>Les données de l'évolution de POx sont issues d'ILLUMINATE A (variation entre le mois 3 et le mois 6 - POx analysis set)</p> <p>Effet du traitement constant dans le temps</p> <p>Les transitions entre le stade 4 et l'IRT se basent sur les données de l'étude Harambat et al. après ajustement paramétrique à l'aide de la fonction Gompertz</p> <p>Impossibilité de transiter dans des états moins graves</p>	<p>Evolution des stades de l'IR selon la relation entre le POx et le DFG de l'étude Shah et al.</p> <p>Les données de l'évolution de POx sont issues des patients de l'essai ILLUMINATE A (variation entre le mois 3 et le mois 6 - POx analysis set)</p> <p>Les transitions entre le stade 4 et l'IRT se basent sur les données de l'étude Harambat et al. après ajustement paramétrique à l'aide de la fonction Gompertz</p> <p>Impossibilité de transiter dans des états moins graves</p>
Analyses en scénario	Changement absolu de la POx entre le niveau de référence et le mois 6 sur la base d'ILLUMINATE-A (POx analysis set) ;	
	Changement absolu de la POx entre le niveau de référence et la mois 6 sur la base d'ILLUMINATE-A et d'ILLUMINATE-B mis en commun (POx analysis set) ;	
	Changement absolu de la POx entre le niveau de référence et le mois 6 sur la base de la mise en commun d'ILLUMINATE-A et d'ILLUMINATE-B (tous les patients sauf un cas aberrant de placebo).	
	Application d'une diminution de l'effet traitement de 20% à partir de 5 ans sur le reste de l'horizon temporel	NA
	Possibilité d'amélioration du DFG selon la relation inverse observée dans Shah et al.	
	NA	75% des patients ont une stabilisation du DFG après 5 ans
	NA	Réduction annuelle du DFG chez les patients atteints de PH1 signalée par Milliner 2001
	NA	Réduction annuelle du DFG chez les patients atteints de PH1 signalée par Fargue 2009
	Utilisation des estimateurs de KM de Harambat et al pour estimer les transitions entre le stade 4 et l'IRT	
	Utilisation de la fonction Weibull pour estimer les probabilités de transition entre le stade 4 et IRT	

DFG : débit de filtration glomérulaire ; IR : insuffisance rénale ; IRT ; insuffisance rénale terminale ; KM : Kaplan-Meier NA : non applicable ; POx : taux d'oxalate plasmatique

Tableau 32 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude Shah 2020 [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Stade 1 (>90) N= 118	Stade 2 (60–89) N= 135	Stade 3a (45–59) N=72	Stade 3b (30–44) N=45
Type d'HP, n(%)				
HP1	67 (56,8%)	99 (73,3%)	62 (86,1%)	38 (84,4%)
HP2	23 (19,5%)	16 (11,9%)	6 (8,3%)	5 (11,1%)
HP3	28 (23,7%)	20 (14,8%)	4 (5,6%)	2 (4,4%)
Sexe, n (%)				
Homme	68 (57,6%)	76 (56,3%)	39 (54,2%)	23 (51,1%)
Age au diagnostic, année	5,4 (2,7, 11,1)	7,9 (4,0, 23,9)	10,7 (4,6, 26,4)	16,0 (7,0, 41,7)
Durée de suivi (année)	5,3 (2,9, 10,0)	8,8 (3,1, 15,2)	6,6 (3,4, 12,8)	1,8 (1,0, 3,8)
Pox median µmol/L (n)	3,1 (38)	4,1 (44)	4,8 (25)	14,4 (17)

Tableau 33 : Variation absolue de la POx dans le bras lumasiran et placebo selon différentes méthodes d'estimation [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Lumasiran	Placebo
Variation absolue du POx – tous les patients à l'exception d'un patient dans le bras placebo		
ILLUMINATE-A and ILLUMINATE-B regroupé	-5,153	2,231
ILLUMINATE-A	-5,215	2,231
Variation absolue entre le niveau de référence et le mois 6 Absolute – POx analysis set		
ILLUMINATE-A and ILLUMINATE-B regroupé	-6,546	1,946
ILLUMINATE-A	-6,593	1,946
Changement absolu de la POx du niveau de référence à la moyenne modélisée au cours des mois 3, 4, 5 et 6 – POx analysis set ILLUMINATE A	-7,46	1,25

– Probabilité de transition entre les stades de l'insuffisance rénale du bras lumasiran

Tableau 34 : Evolution de l'oxalate plasmatique et du DFG en analyse de référence pour le bras lumasiran [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Lumasiran	Maintenance de l'effet traitement	Modification annuelle de POx (µmol/L)	Modification annuelle du DFG (mL/min/1.73m2)
Relation évolution POx vs. DFG	100%	0 (-7,46)	0

– Probabilité de transition entre les stades de l'insuffisance rénale du bras placebo

Tableau 35 : Oxalate de plasmatique et DFG dans le bras de placebo sur l'horizon temporel [Source : Dossier industriel – Mars 2021]

	Maintenance de l'effet traitement	Changement annuel de POx (µmol/L)	Changement annuel DFG (mL/min/1.73m2)
Modélisation en analyse de référence	100%	2,50	-3,18

– Délais jusqu'à l'insuffisance rénale terminale

Les transitions entre le stade 4 et l'IRT se basent sur les données de l'étude Harambat et al. après ajustement paramétrique à l'aide de la fonction Gompertz.

Tableau 36 : Ajustement des fonctions paramétriques aux données de l'étude Harambat et al.

	Exponential	Weibull	Log-logistic	Log-Normal	Gompertz
Somme des moindres carrés	0,61144	0,229	0,421255	0,434257	0,151954

Figure 7 : Courbe de Kaplan Meier issue de l'étude Harambat 2010 et extrapolation [Source : Dossier industriel – mars 2021]

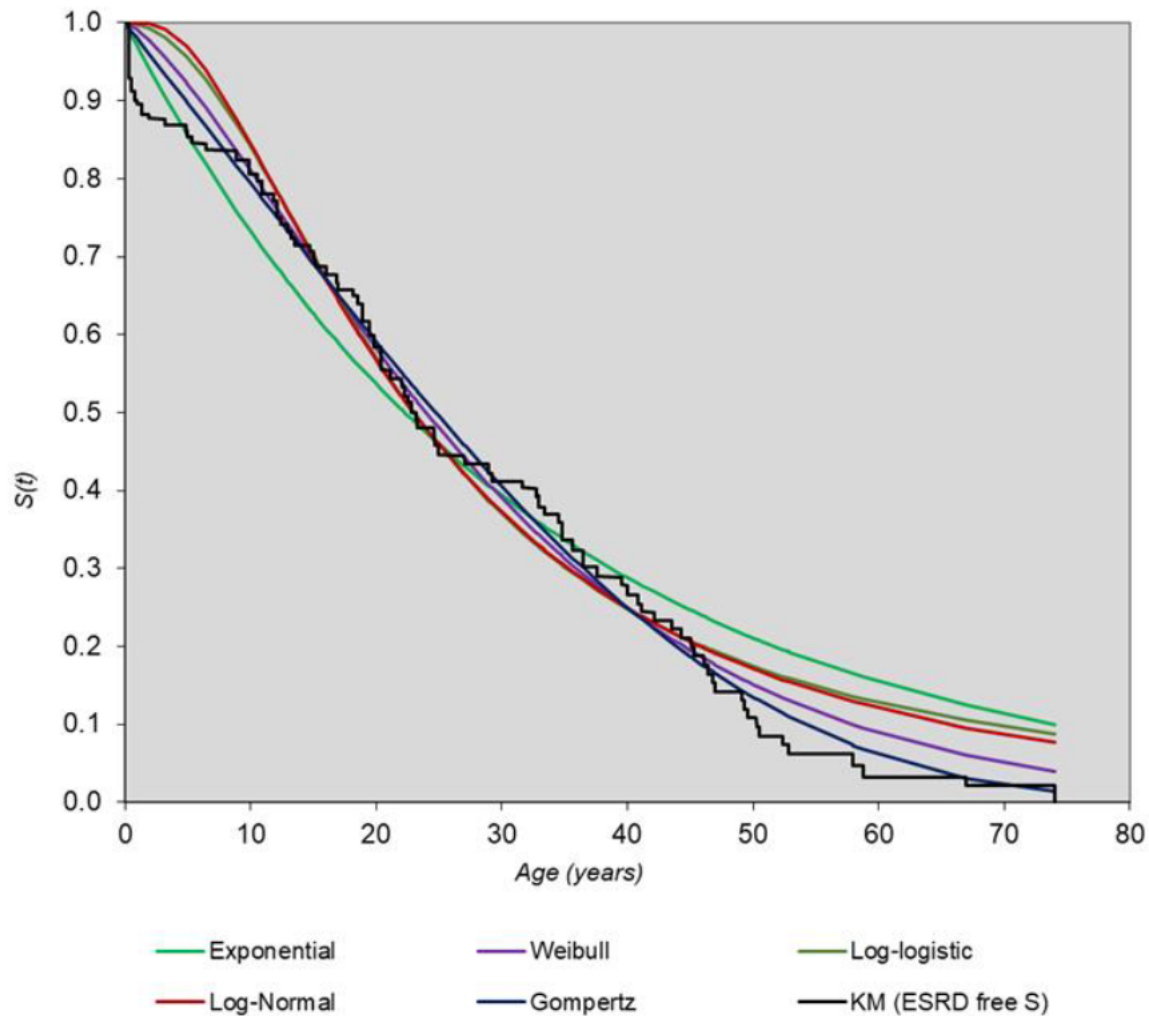
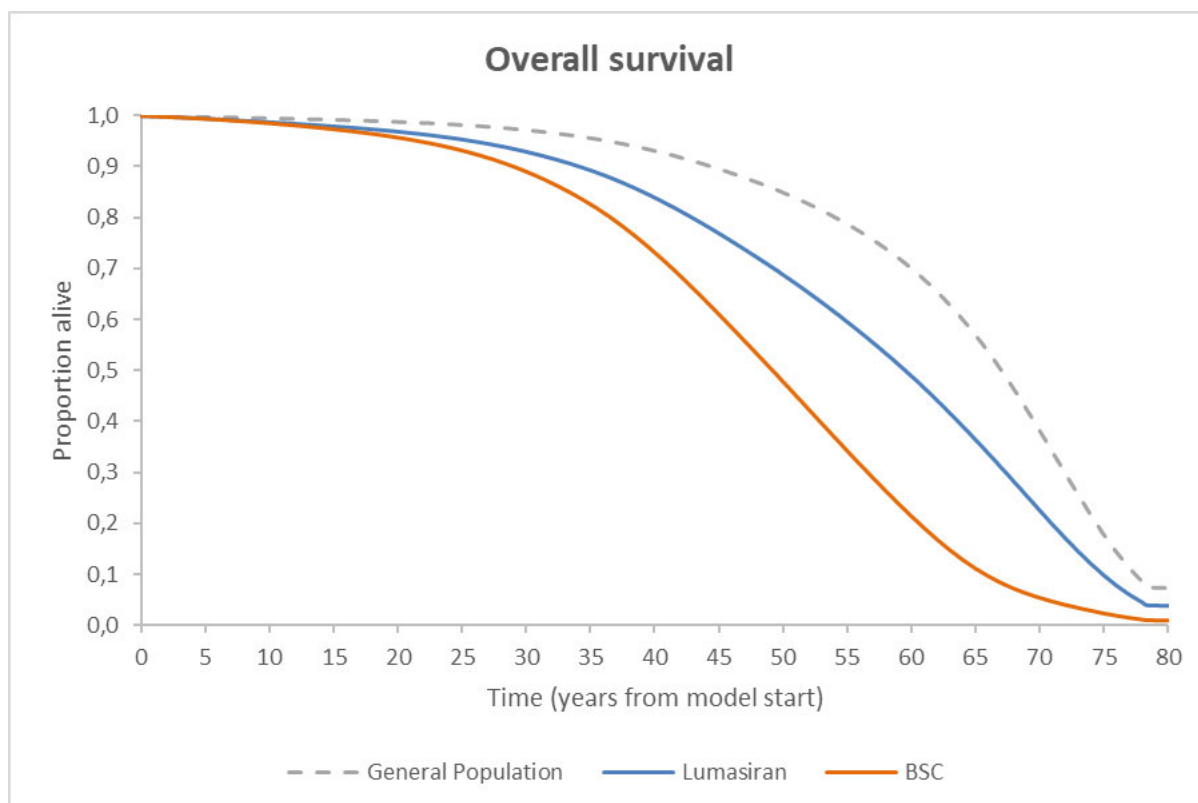


Figure 8. Proportion de patients atteignant l'IRT au cours de la simulation [Source : Dossier industriel – mars 2021]



Estimation de la probabilité de transition vers les états post-transplantation

– Transplantation combinée foie-rein

Le modèle applique une probabilité de transplantation combinée dans les états de santé de la stade 4 et IRT dans les deux bras de traitement.

La probabilité a été estimée sur la base du nombre de doubles transplantations rapporté dans une étude de suivi à long terme de patients français atteints d'HP1 après une greffe par Compagnon et al. 2014.

Cette étude rapporte que 33 transplantations combinées ont été réalisées dans 10 centres en France sur 31 ans (de 1979 à 2010).

Si l'on considère les données internes suggérant une moyenne de 250 patients prévalents atteints d'HP1 en France sur la période couverte par l'étude de Compagnon et al. la probabilité annuelle estimée par patient est de 0,0043 (=33 transplantations / (31*250) personnes-années). La probabilité annuelle a été transformée en une probabilité de cycle (6 mois) et appliquée aux deux états de santé stade 4 et IRT et pour les deux bras de traitement.

– Evènements en lien avec les transplantations

- Probabilité d'échec de greffe

L'étude Compagnon et al. fournissait les estimateurs de KM en lien avec l'échec de la double greffe au cours du temps. La figure suivante présente les estimateurs de KM d'échec de greffe au cours du temps.

Figure 9. Estimateur de KM de la survie du greffon post-transplantation [source : Dossier industriel – Mars 2021]

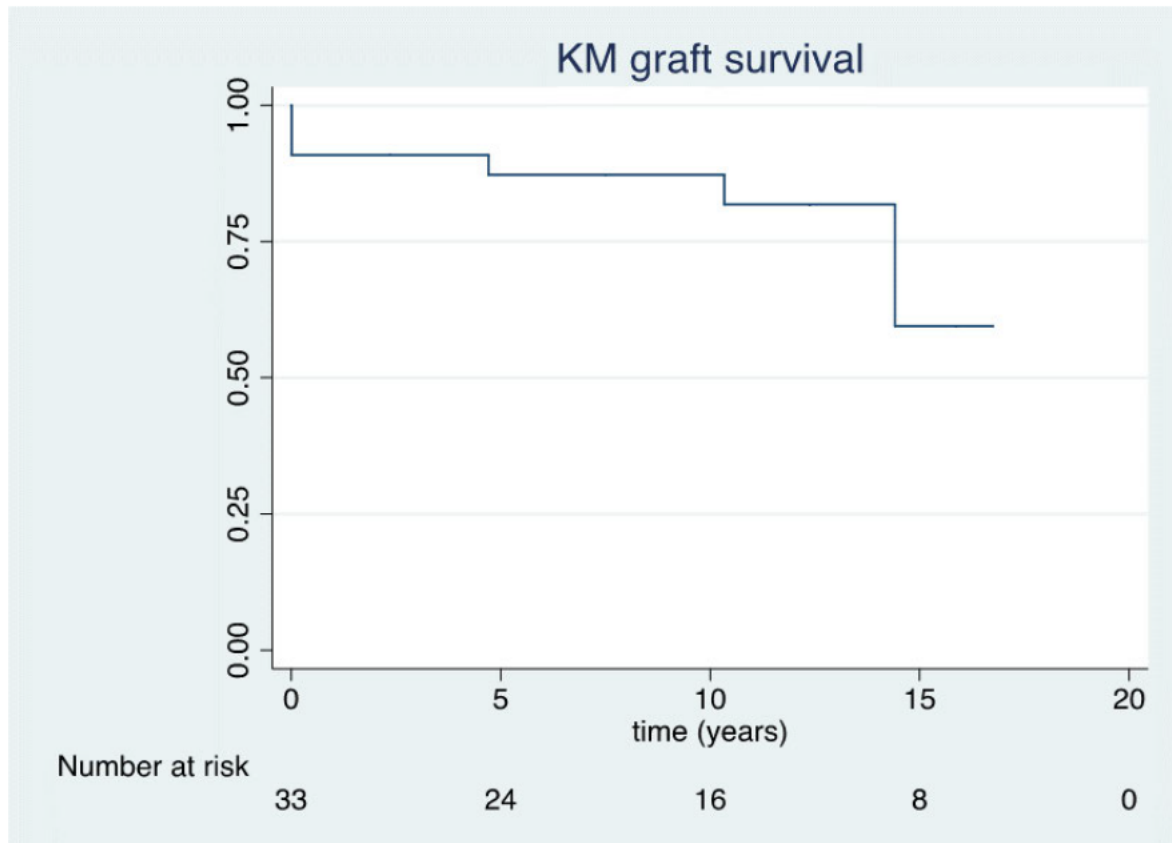
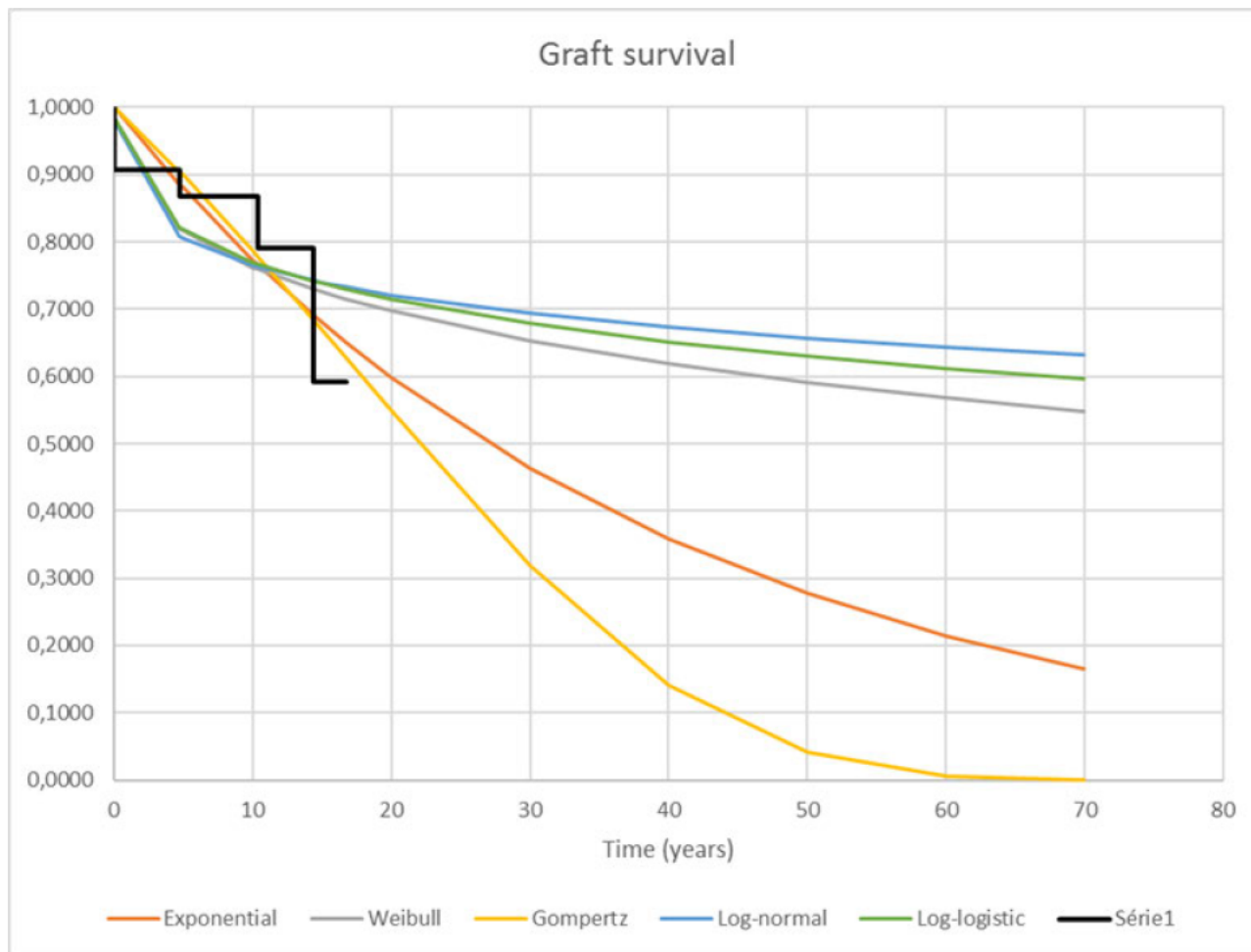


Tableau 37 : Critères AIC des fonctions paramétriques pour l'extrapolation des données de survie du greffon [source : Dossier industriel – Mars 2021]

Fit Statistics	AIC
EXP	79,11459
WEIB	71,27609
GOMP	80,83975
LNRM	72,58986
LLOG	71,93714

Figure 10. Extrapolation des données du survie du greffon [source : Dossier industriel – mars 2021]



- Probabilité de re transplantation :

Dans la publication, il est reporté 4 re-transplantations pour les 33 premières transplantations effectuées sur 239 mois. La probabilité de cycle de la réimplantation de 0,0032 a été estimée sur la base de la formule suivante : $1 - (1 - (4/33))^{(6\text{mois}/239\text{mois})}$.

Estimation des probabilités de décès

- Mortalité associée aux stades de la maladie rénale

Tableau 38 : Résultats de l'étude Go et al. [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Débit de filtration glomérulaire estimé	Ratio de risque ajusté pour les décès de toute cause
≥60 ml/min/1.73 m2	1
45–59 ml/min/1.73 m2	1.2 (1.1–1.2)
30–44 ml/min/1.73 m2	1.8 (1.7–1.9)
15–29 ml/min/1.73 m2	3.2 (3.1–3.4)
<15 ml/min/1.73 m2	5.9 (5.4–6.5)

Tableau 39. Surrisques de mortalité intégrés dans le modèle [source : Dossier industriel – mars 2021]

Etat de santé	HR vs population générale
Stade 1-2	1,00
Stade 3a-b	1,50
Stade 4	3,20
IRT	5,90

– Mortalité post-transplantation

Tableau 40 : Critère statistiques AIC/BIC des paramètres d'extrapolation pour la survie post-transplant [source : Dossier industriel – Mars 2021]

	AIC (rang)
Modèle standard - Exponentiel	74,85055
Modèle standard - Weibull	61,93909
Modèle standard - Gompertz	72,35151
Modèle standard - Log-normal	61,63795
Modèle standard – Log-logistic	61,92743

Figure 11 : Ajustement paramétrique de la courbe de survie post-transplant [source : Dossier industriel – mars 2021]

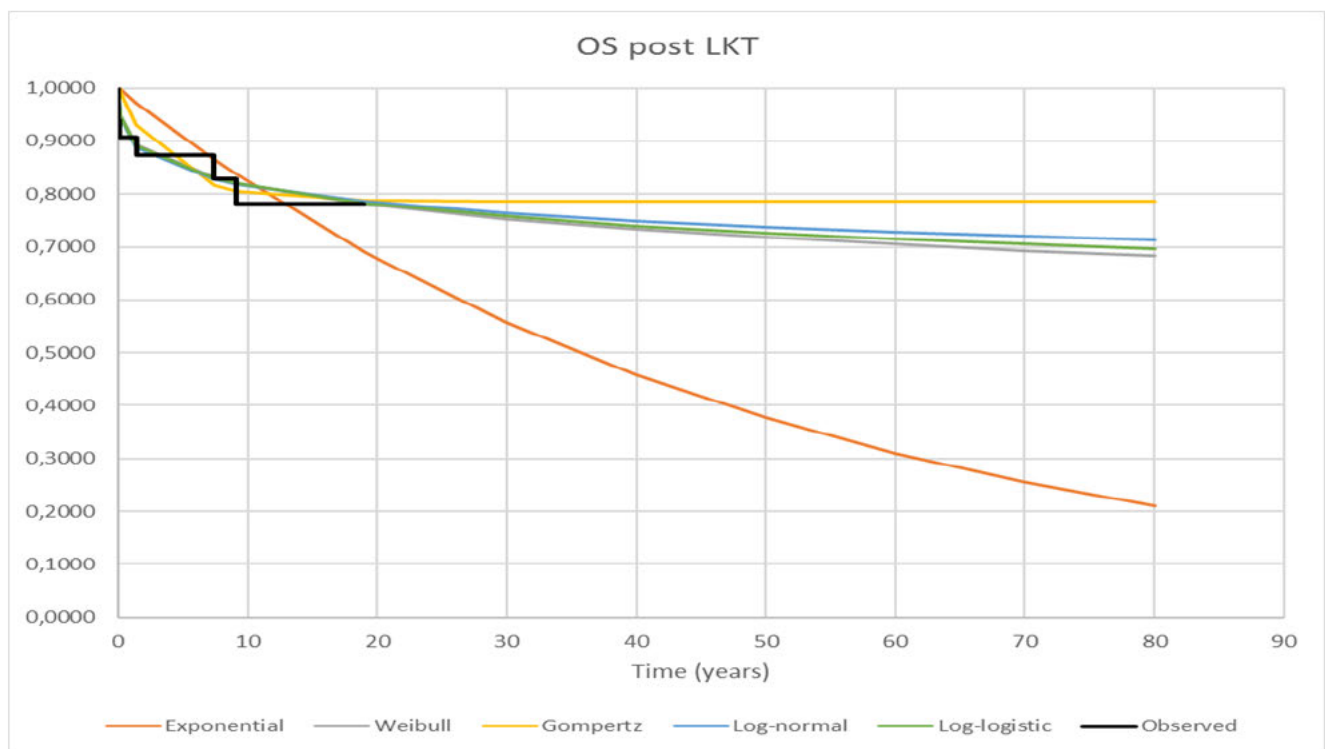
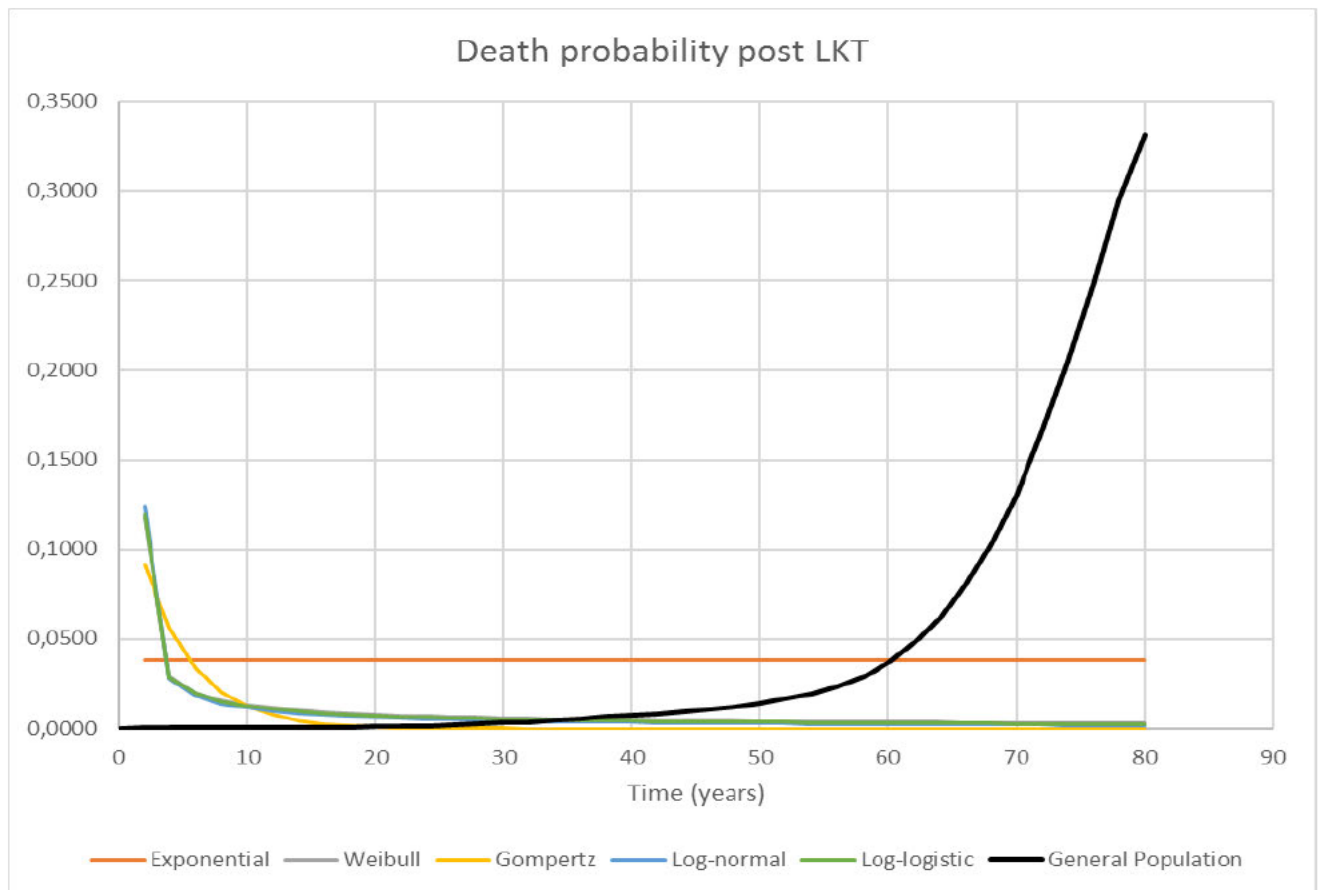


Figure 12. Estimation des probabilités de décès post-transplantation [source : Dossier industriel – mars 2021]



4.1.4. Estimation d'occurrence des événements intercurrents

Oxalose systémique

Tableau 41. Synthèse des choix concernant les manifestations en lien avec l'oxalose systémique [source : Dossier industriel – mars 2021]

	Analyse principale	Scénario 1		Scénario 2	
Manifestations/Source	Garrefels 2016	Garrefels 2016 [doublement de la prévalence pour les patients IRT]		Experts	
	« All patients (at follow-up) »	Stade 4	IRT	Stade 4	IRT
Oxalose systémique	30,30%	30,30%	61%	42,50 %	62,50 %
Cardiaque	15,20%	15,20%	30%	30,00%	60,00%
Cutanée and vasculaire	15,40%	15,40%	31%	20,00%	40,00%
Ophtalmologique	12,90%	12,90%	26%	30,00%	60,00%
Neurologique	8,30%	8,30%	17%	20,00%	40,00%

IRT : insuffisance rénale terminale

Arrêts de traitement

Tableau 42 : Critères d'ajustement AIC/BIC du ToT [source : rapport technique de l'industriel – mars 2021]

	AIC	BIC
Exponentielle	30,37396 (5)	31,63206 (5)
Weibull	27,19924 (3)	29,71543 (3)
Gompertz	28,12332 (4)	30,63951 (4)
Log-Normal	27,00745 (1)	29,52365 (1)
Log-Logistic	27,17977 (2)	29,69596 (2)

Figure 13. Extrapolation du ToT [source : rapport technique de l'industriel – mars 2021]

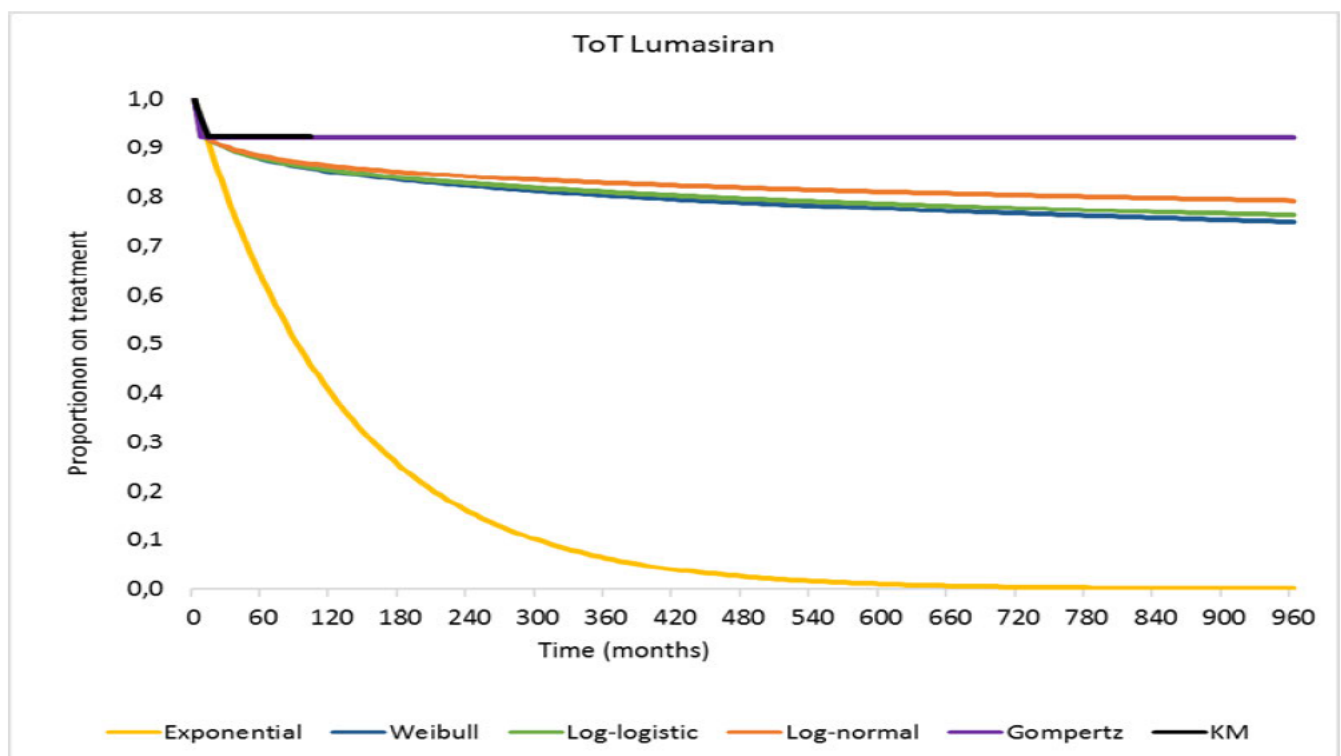


Tableau 43. Synthèse des hypothèses et des choix méthodologiques pris en compte dans le modèle et analyse de sensibilité correspondantes [source : rapport technique de l'industriel – mars 2021]

Description	Hypothèse	Justification Référence	Analyse de sensibilité
Horizon temporel	Vie entière (80 ans)	Compte tenu de l'âge relativement jeune des patients, de l'impact de la maladie à long terme et de l'espérance de vie des patients et de l'impact attendu de lumasiran au long terme sur la pathologie	Oui : – 10 ans – 30 ans
Taux d'actualisation	2,5% puis décroissance linéaire jusqu'à 1,5% après 30 ans	Recommandations	Oui : – 0% – 4,5%
Distribution de la cohorte au début de la simulation	ATU population (54% stade 1-2, 18% stade 3, 7% stade 4 and 21% IRT)	Caractéristique de la population Française	Oui : – ILLUMINATE A – Shah et al. – 100% stade 1-2 – 100% stade 3
Caractéristiques des patients	Âge moyen de 18 ans (moyenne des patients inclus dans l'ATU) Poids de 72 kg (poids moyen des patients adultes inclus dans l'ATU)	Les données ATU ont été considérées afin de représenter les caractéristiques de la population Française Poids des adultes et non de l'ensemble des patients ATU considéré afin de rester conservateurs	Oui : – Âge moyen des patients enfants inclus dans l'ATU – application du poids et des utilités des enfants jusqu'à 18 ans puis application des données des adultes
Agrégation des données d'efficacité	Etudes ILLUMINATE A – variation du POx entre l'inclusion et la moyenne entre le mois 3 et 6 (POx analysis set) - CSR ILLUMINATE-A - Tableau 22 p. 83	Cf section Erreur ! Source du renvoi introuvable.	Oui : – changement absolu de la POx entre le niveau de référence et le mois 6 sur la base d'ILLUMINATE-A (POx analysis set) ; – changement absolu de la POx entre le niveau de référence et le mois 6 sur la base d'ILLUMINATE-A et d'ILLUMINATE-B mis en commun (POx analysis set) ; – changement absolu de la POx entre le niveau de référence et le mois 6 sur la base de la mise

			en commun d'ILLUMINATE-A et d'ILLUMINATE-B (tous les patients sauf un cas aberrant de placebo).
Modélisation de l'évolution du DFG au cours du temps	<p>Selon la relation entre le POx et DFG issue de l'étude Shah et al.</p> <p>Pas de possibilité d'amélioration de la fonction rénale</p>	<p>La relation de substitution entre la POx et le DFG a été jugée la plus appropriée pour être utilisée dans le modèle, pour les raisons suivantes :</p> <p>de nombreuses études ont montré une relation entre l'oxalate et le DFG dans l'hyperoxalurie et d'autres pathologies ;</p> <p>Parmi la littérature disponible sur cette relation au moment de la soumission du modèle, la publication de Shah et al. (utilisée pour éclairer la relation POx-DFG dans le modèle) comprenait la plus grande cohorte de patients atteints d'HP et était basée sur les données du registre RKSC de la clinique Mayo, ce qui garantit une certaine robustesse de cette relation dans la vie réelle ;</p> <p>Les recommandations de consensus rédigées par Milliner et al. sur les critères de mesure de l'effet du traitement dans les essais cliniques pour l'HP indiquent que l'oxalate plasmatique joue un "rôle causal dans la formation de calculs et les lésions rénales".</p> <p>L'absence de possibilité d'une amélioration de la fonction rénale est une approche conservatrice et justifiée par les analyses des données de plusieurs grandes études de cohorte sur l'HP1, y compris les analyses des deux principaux registres (le registre de la PH d'OxalEurope et le registre de la PH du Rare Kidney Stone Consortium / Mayo Clinic basé aux États-Unis), dans lesquelles il est démontré que la survie rénale des patients atteints d'HP1 approche de zéro sur une durée de suivi suffisante</p>	<p>Oui :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Réduction annuelle de l'egfr chez les patients atteints d'HP1 signalée par Milliner et al. 2001 – Réduction annuelle de l'egfr chez les patients atteints d'HP1 signalée par Fargue et al. 2009 – Possibilité d'amélioration de la fonction rénale selon la relation inverse observée dans Shah et al.
Extrapolation de l'effet traitement	Efficacité constante sur l'horizon temporel	Non repris dans le tableau de synthèse	<p>Oui :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Réduction de l'effet traitement : 80% de l'effet traitement appliqué après 5 ans

Détérioration de la fonction rénale dans le bras MSS	100% de la cohorte reçoit l'augmentation de la POx observée dans ILLUMINATE-A		Oui : – Après 5 ans, 75% de la cohorte ne subit aucune augmentation de la POx(stable)
Délais jusque l'IRT	Utilisation de l'étude Harambat et al. Extrapolation des données : utilisation de la fonction Gompertz	Non repris dans le tableau de synthèse	Oui – Extrapolation des données : utilisation de la fonction Weibull – Considération de la courbe KM
Modélisation des calculs rénaux	Estimation sur la base du taux d'oxalate urinaire	Non repris dans le tableau de synthèse	Oui – Utilisation des taux d'évènement et des HR associés de l'essai clinique
Prévalence de l'oxalose systémique	Prévalence issue de la publication Garrelfs et al. Prévalence dans les stades 4 et IRT identique	Non repris dans le tableau de synthèse	Oui, – Prévalence dans le stade IRT doublée par rapport au stade 4 – Prévalence estimée sur la base des dires d'experts
Transplantation	Probabilité d'une transplantation combinée sur la base de l'étude Compagnon et al.	Non repris dans le tableau de synthèse	Oui : – Non considération des états de santé transplantation
Echec de greffe	Extrapolation des KM de Compagnon et al. Fonction Weibull	Non repris dans le tableau de synthèse	Oui : – Utilisation de la fonction log-logistic
Mortalité en lien avec la transplantation	Extrapolation des KM de Compagnon et al. Fonction log-normal	Non repris dans le tableau de synthèse	Oui : – Extrapolation des KM de Compagnon et al. – Fonction Gompertz
Discontinuation	Extrapolation de la KM ToT de l'essai ILLUMINATE A : fonction log-logistic	Non repris dans le tableau de synthèse	Oui : – Fonction exponentielle – Fonction Weibull

4.1.5. Mesure et valorisation des états de santé en utilité

Sources et valeurs d'utilité retenu dans la modélisation

Tableau 44. Utilités intégrées dans le modèle [Source : Dossier industriel – Réponses Echange Technique – mars 2021]

Etat/ événement	Etude	Pathologie	Population	Valeurs issues de l'étude	Valeurs intégrées dans le modèle	Justification du choix de l'étude
IR stade 1-2 et 3a-3b	ILLUMINATE A	HP1	N = 39 – 6- <12 ans : 16 – 12- <18 ans : 6 – >18 : 17 ans : 17 Homme : 66,7%	NA	– EQ-5D-3L converti : 0,89 – Scénario EQ-5D-5L : 0,91	Etude clinique principale
IR4	Neri et al.	IRC sans dialyse causée par des facteurs non standards	Patients ayant eu une transplantation rénale et souffrant d'insuffisance rénale en lien avec la greffe UK	0,49	EQ-5D-3L : 0,71 (rapport par rapport au stade 1-3b de 0,80 appliqué à la valeur de l'utilité d'ILLUMINATE-A)	A partir d'une SLR (23) réalisée en 2020, Neri et al était la seule étude identifiée qui incluait des patients ayant une IR et ne suivant pas l'évolution normale de l'IR est celle de Neri et al. Pour tenir compte des différences dans les caractéristiques de la population, la différence relative entre les utilités des stades 4 et 5 et des stades 1 à 3 dans l'étude a été appliquée à l'utilité des stades 1 à 3 observée dans l'étude ILLUMINATE-A. Voir q.37
IRT	Neri et al.	IRC sans dialyse causée par des facteurs non standards	N = 144 Âge moyen : 52 ans Homme : 50,8%	0,28	EQ-5D-3L : 0,41 (rapport par rapport au stade 1-3b de 0,46 appliqué à la valeur de l'utilité d'ILLUMINATE-A)	
Post-transplantation	Ratcliffe et al.	Transplantés hépatiques	Patients ayant eu une transplantation hépatique UK N = 400	– 3 mois : 0,635 – 6 mois : 0,686 – 12 mois : 0,719 – 24 mois : 0,730	EQ-5D-3L : – 0,66 à 6 mois (moyenne entre 3 et 6 mois), – 0,72 à 12 mois, – 0,73 à 24 mois	Cette publication a été utilisée premièrement du fait qu'elle soit issue d'une large cohorte de patients et spécifique aux patients transplantés mais également du fait que celle-ci tient compte de l'évolution de la qualité de vie au cours du temps à la suite d'une transplantation.

						<p>En effet, il est normal d'observer une diminution de la QoL les mois suivant la transplantation du fait des morbidités associées à l'intervention mais aussi au suivi régulier. Cependant, l'ensemble de ces éléments évoluent au cours du temps – comme le montre les données de l'étude.</p> <p>Il n'aurait pas été conservateur de tenir compte uniquement de l'utilité post-transplantation qui semble plus faible en comparaison aux utilités les mois suivants la transplantation.</p>
Dialyse	Lee et al.	Patients insuffisants rénaux, transplantés, ou sous dialyse péritonéale, ou sous hémodialyse, ou en attente de dialyse	<p>Patients atteints d'insuffisance rénale UK</p> <p>N hémodialyse = 99</p> <p>N dialyse péritonéale : 74</p> <p>Âge moyen : 58,2 ans pour les hommes et 55,5 ans pour les femmes</p>	<ul style="list-style-type: none"> – Dialyse péritonéale : 0,53 – Haemodialyse : 0,44 – Renal-transplant : 0,71 – Pre-dialyse : 0,57 	Désutilité de -0,16 soustraite aux utilités de base	<p>Cette étude a été sélectionnée du fait que la qualité de vie en lien avec les deux modalités de dialyse étaient disponibles.</p> <p>Permet de limiter le recours à différentes publications pour l'estimation de l'utilité en lien avec une dialyse haute intensité et donc réduire l'incertitude.</p> <p>En effet, aucune étude reportant ces utilités n'a été retrouvée.</p>
Calculs rénaux	Modersitzki et al.	Cystinurie traitée ou non			<p>WISQOL, SF-36 :</p> <p>Désutilité de -0,07</p>	<p>Cette maladie a été sélectionnée car elle se rapprochait de l'HP1 du fait que (1) ce soit une maladie rare ; (2) que ce soit une maladie génétique conduisant à la formation de calculs rénaux récurrents similaire à l'HP1.</p> <p>Finalement, aucune autre étude rapportant des données d'utilité pour ces événements n'a été retrouvée.</p>

Oxalose systémique	Sullivan/ Torrance et al.	Etude sur la douleur chronique en population générale	<p>Sullivan :</p> <p>Population générale Anglaise 22% de moins de 39 ans, 39% de moins de 60 ans et 38% avait plus de 60 ans</p> <p>Torrance : enquête en population générale UK N : 2202 personnes avec douleurs chroniques</p>	<p>EQ-5D, SF-6D ou SF-12/36 (torrance) :</p> <p>Complications osseuses -0,10, cardiaques -0,10, cutanée et vasculaire -0,07, ophtalmologique -0,04, neurologique -0,23</p> <p>→ Désutilité de -0,08 pour les stades 4 et IRT</p>		<p>L'étude Sullivan a été utilisée afin (1) de limiter le nombre de référence pour l'estimation des complications permettant d'avoir une homogénéisation des estimations et de limiter l'incertitude ; (2) homogénéiser les populations pour l'estimation des utilités (UK)</p> <p>L'étude Torrance a été sélectionnée car elle permettait (1) d'avoir des utilités spécifiques aux douleurs chroniques sans biais majeurs (2) homogénéiser les populations pour l'estimation des utilités (UK)</p>
Re transplantation	Ratcliffe et al.	Transplantés hépatiques	<p>Patients ayant eu une transplantation hépatique UK N = 400</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 3 mois : 0,635 - 6 mois : 0,686 - 12 mois : 0,719 - 24 mois : 0,730 	<p>Re transplantation – Désutilité moyenne entre le 3e et le 6e mois après la transplantation</p> <p>-0,19</p>	<p>Ratcliffe utilisée par souci d'harmonie avec les utilités post-transplantation et par soucis d'homogénéisation des populations d'étude (UK)</p>
Echec de greffe	Perl et al.	Patients en échec de transplantation pouvant nécessiter une dialyse, ou sous dialyse en attente de transplantation	<p>1856 patients avec un échec de transplantation et 2806 patients sans transplantation ont été inclus dans l'étude</p> <p>48 ans pour les patients en échec de transplantation et de 51 ans pour les patients sans échec</p> <p>Homme : 60%</p>	SF-36	<p>SF-36 converti en EQ-5D-3L :</p> <p>Echec de greffe -0,07</p>	<p>Cette étude présente l'avantage de présenter de façon spécifique la différence de qualité de vie chez les patients en échec de transplantation rénale. De plus, cette étude présente l'avantage d'avoir un grand nombre de patients dont des patients français.</p>

Événements indésirables	Sullivan et al.	Patients souffrant de maux de tête ou de rhinite allergique	Sullivan : Population générale Anglaise 22% de moins de 39 ans, 39% de moins de 60 ans et 38% avait plus de 60 ans	<ul style="list-style-type: none"> – Réaction au site d'injection -0,027 – Maux de tête -0,027 – Erythème au site d'injection -0,001 – Douleur au site d'injection -0,027 Rhinite -0,001 Infection respiratoire haute -0,037	L'étude Sullivan a été utilisée afin (1) de limiter le nombre de références pour l'estimation des complications permettant d'avoir une homogénéisation des estimations et de limiter l'incertitude ;(2) homogénéiser les populations pour l'estimation des utilités (UK)	
Aidants	Kuhlthau et al.	Patients ayant des enfants avec ou sans limitations d'activités	2 412 parents ayant un enfant avec une limitation d'activités et 13 560 parents ayant un enfant sans limitation d'activités ont été inclus dans l'étude	Parent avec enfant ayant limitation d'activité : 0,83 Parent avec enfant sans limitation d'activité : 0,90	EQ-5D-3L : Désutilité par aidant – différence entre les deux groupes : 0,07 → Stade 4 et 5 désutilités - 0,131	Compte tenu de l'atteinte pédiatrique de l'HP1 et de l'impact de la pathologie nécessitant une prise en charge lourde pouvant limiter les activités, cette étude semble pertinente comme proxy afin d'estimer l'impact de la pathologie chez les aidants.

Tableau 45. Hypothèses et analyses en scénario spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Description	Hypothèses	Justification/référence	Analyse en scénario
Utilité stade IR 1 à 3	<ul style="list-style-type: none"> – Regroupement des stades 1-3 – Issue de l'étude ILLUMINATE A – moyenne des données de l'inclusion au mois 6 – Valorisation selon la matrice française EQ-5D-3L 	<ul style="list-style-type: none"> – A des fins d'harmonisation compte tenu que l'ensemble des utilités (exceptées celles-ci) ont été valorisées selon le questionnaire EQ-5D-3L, les score EQ-5D-5L issus de l'étude ont été convertis en EQ-5D-3L selon la matrice française 	Oui : <ul style="list-style-type: none"> – Données ILLUMINATE-A – moyenne des données à l'inclusion – Données ILLUMINATE-A – moyenne des données de l'inclusion au mois 6 avec stratification en fonction du stade 1-2 et du stade 3 – Données ILLUMINATE-A – moyenne des données à l'inclusion avec stratification en fonction du stade 1-2 et du stade 3 – Scénario globale ; Données ILLUMINATE-A – avec stratification sur l'âge – utilisation de la matrice de valorisation française EQ-5D-5L

Utilité stade IR 4 et 5 (IRT)	<ul style="list-style-type: none"> - Issue de la littérature – non spécifiques aux patients HP1 - Questionnaire EQ-5D-3L – valorisation anglaise 	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude ILLUMINATE A n'a pas permis d'obtenir des données pour ces états de santé. - Aucune donnée d'utilité française n'a été retrouvée - Neri et al 	<ul style="list-style-type: none"> - Non - Oui : utilisation des données de l'étude Lee et al – utilité de 0,41 appliquée aux stade 4 et 5
Utilité post-transplantation	<ul style="list-style-type: none"> - Issue de la littérature – non spécifiques aux patients HP1 - Questionnaire EQ-5D-3L – valorisation anglaise - La moyenne des valeurs d'utilité aux mois 3 et 6 a été appliquée dans le premier cycle post-transplantation et la valeur d'utilité au mois 12 dans le deuxième cycle post-transplantation. - À partir du troisième cycle post-transplantation, le modèle considère la valeur d'utilité observée à 24 mois 	<ul style="list-style-type: none"> - L'étude ILLUMINATE A n'a pas permis d'obtenir des données pour ces états de santé. - Aucune donnée d'utilité française n'a été retrouvée. - Ratcliffe et al 	<ul style="list-style-type: none"> - Non
Désutilités liées aux calculs rénaux	<ul style="list-style-type: none"> - Issue de la littérature – non spécifiques aux patients HP1 - Questionnaire EQ-5D-3L – valorisation US - Mapping des données SF-36 vers EQ-5D - Appliquée à chaque événement 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune donnée spécifique aux patients HP1 n'a été retrouvée. - Aucune donnée française n'a été retrouvée - Modersitzki et al 	<ul style="list-style-type: none"> - Non
Désutilité liée aux dialyses	<ul style="list-style-type: none"> - Issue de la littérature – non spécifiques aux patients HP1 - Questionnaire EQ-5D-3L – valorisation anglaise - Appliquée à 100% des patients dans le stade 4 et l'IRT - Non appliquée chez après une transplantation 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune donnée spécifique aux patients HP1 n'a été retrouvée. - Aucune donnée française n'a été retrouvée - Lee et al. 	<ul style="list-style-type: none"> - Non
Désutilité liée aux manifestations de l'oxalose systémique	<ul style="list-style-type: none"> - Issue de la littérature – non spécifiques aux patients HP1 - Questionnaire EQ-5D-3L – valorisation anglaise - Appliqué en fonction de la la prévalence des manifestations chez les patients dans les stades 4 et IRT 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune donnée spécifique aux patients HP1 - Aucune donnée spécifique à l'impact des manifestations de l'oxalose sur la qualité de vie - Utilisation d'une seule source de données afin de réduire l'incertitude - Sullivan et al. et Torrance et al. 	<ul style="list-style-type: none"> - Non
Désutilité liée aux échecs de transplantation	<ul style="list-style-type: none"> - Issue de la littérature – non spécifiques aux patients HP1 - Mapping des données SF-36 vers EQ-5D 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune donnée d'utilité française n'a été retrouvée. - - Perl et al 	<ul style="list-style-type: none"> - Non

Désutilité liée aux retransplantations	<ul style="list-style-type: none"> – Issue de la littérature – non spécifiques aux patients HP1 – Questionnaire EQ-5D-3L – valorisation anglaise – La moyenne des valeurs d'utilité aux mois 3 et 6 a été appliquée dans le premier appliquée une fois par événement – 	<ul style="list-style-type: none"> – Aucune donnée d'utilité française n'a été retrouvée. – Ratcliffe et al – Similaire aux transplantations afin d'être homogène et limiter l'incertitude 	<ul style="list-style-type: none"> – Non
Désutilités liées aux aidants	<ul style="list-style-type: none"> – Non intégrées 	<ul style="list-style-type: none"> – Aucune donnée robuste spécifiques à la pathologie disponibles 	<ul style="list-style-type: none"> – Oui – Inclusion des désutilités sur la base de données de la littérature

Stade IR 1 à 3

Tableau 46. Synthèse des choix et scénario concernant l'intégration des utilités dans les stades 1 à 3 [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Analyse	Données considérées	Données	Justification
Analyse de référence	Regroupement des utilités des stades 1-2 et 3. Intégration des valeurs moyennes d'ILLUMINATE-A (base, mois 6 et 12) de tous les patients	Stade 1-3 : 0,893	Approche conservatrice Pour augmenter la taille de l'échantillon et pour répondre à l'incertitude soulevée dans la question 32 de l'échange technique
Analyses en scénario	Regroupement des utilités des stades 1-2 et 3. Intégration des valeurs moyennes d'ILLUMINATE-A à l'inclusion (de tous les patients)	Stade 1-3 : 0,888	Tester une approche d'estimation alternative et tenir compte d'un éventuel biais de confusion en lien avec le traitement,
	Intégration des valeurs moyennes d'ILLUMINATE-A (base, mois 6 et 12) avec une stratification des stades 1-2 et du stade 3	Stade 1-2 : 0,883 Stade 3 : 0,929	Scénario réalisée afin de répondre aux questions 34 et 35 de l'échange technique
	Intégration des valeurs moyennes d'ILLUMINATE-A à l'inclusion avec une stratification des stades 1-2 et du stade 3	Stade 1-2 : 0,879 Stade 3 : 0,934	
	Scénario global considérant l'âge moyen des enfants inclus dans l'ATU : <ul style="list-style-type: none"> – Intégration des valeurs moyennes d'ILLUMINATE-A (base, mois 6 et 12) de tous les patients >18 ans jusqu'à 18 ans – Intégration des valeurs moyennes d'ILLUMINATE-A (base, mois 6 et 12) de tous les patients >18 ans après 18 ans 	Enfants stade 1-3 : 0,881 Adultes stade 1-3 : 0,905	Scénario réalisé afin de regarder l'impact d'une modélisation plus globale d'une cohorte plus jeune avec évolution des données d'utilité, de poids et d'âge.
	Utilisation de l'EQ5D-5L	Stade 1-3 : 0,91	Recommandations

Tableau 47. Valeurs EQ-5D (Tarifs Français -3L) à l'inclusion pour tous les patients et chez les sous-groupes enfants et adultes [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	n	Moyenne	SD	Borne basse	Borne haute
Tous patients					
Tous stades	36	0,888	0,025	0,837	0,939
Stade 1-2	30	0,879	0,029	0,819	0,938
Stade 3	6	0,934	0,043	0,823	1,044
Enfants (age <18 ans)					
Tous stades	19	0,857	0,041	0,772	0,943
Stade 1-2	18	0,850	0,042	0,760	0,939
Stade 3	1	1,000	0,000	.	.
Adultes (age ≥18 ans)					
Tous Stades	17	0,922	0,027	0,865	0,980
Stade 1-2	12	0,923	0,034	0,849	0,997
Stade 3	5	0,920	0,050	0,781	1,060

Tableau 48. Valeurs EQ-5D (Tarifs Français -3L) à l'inclusion, mois 6 and 12 pour tous les patients et chez les sous-groupes enfants et adultes [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	n	Moyenne	SD	Borne basse	Borne haute
Tous patients					
Tous stades	89	0,893	0,016	0,861	0,924
Stade 1-2	71	0,883	0,018	0,847	0,920
Stade 3	18	0,929	0,030	0,866	0,991
Enfants (age <18 ans)					
Tous stades	46	0,881	0,025	0,830	0,931
Stade 1-2	42	0,869	0,027	0,815	0,923
Stade 3	4	1,000	0,000	.	.
Adultes (age ≥18 ans)					
Tous Stades	43	0,905	0,019	0,867	0,944
Stade 1-2	29	0,904	0,023	0,857	0,951
Stade 3	14	0,908	0,036	0,830	0,987

Stade IR 4 et 5 (IRT)

Tableau 49. Description des patients inclus dans l'étude Neri 2012 utilisée pour valoriser les états de santé IR 4 et 5 dans le modèle [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Caractéristiques	Patients anglais (n=144)
------------------	--------------------------

Stade de l'IR	
Stade 1-2	24 (16,8)
Stade 3	65 (45,5)
Stade 4	37 (25,9)
Stade 5	17 (11,9)
Femme	56 (39,2)
Age	52 (13,8)
Mois depuis transplantation	64 (40,9)

Tableau 50. Résultats de l'étude Neri 2012 utilisée pour valoriser les états de santé IR 4 et 5 dans le modèle [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Etat	Utilité	Source
Stade 4	0,71	Neri 2012 (ratio vs. stade 1-3b de 0,80 appliqué à la valeur de l'utilité à partir d'ILLUMINATE-A)
IRT	0,41	Neri 2012 (ratio vs. stade 1-3b de 0,46 appliqué à la valeur d'utilité d'ILLUMINATE-A)

Post-transplantation

Tableau 51. Résultats de l'étude Ratcliffe 2005 utilisée pour valoriser les états post-transplantation dans le modèle [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Population éligible	Nb questionnaires envoyés	Réponses utilisables N (%)vs. à la population totale éligible	Moyenne EQ-5D (95% IC)
3 mois après transplantation	387	363	80%	0,636 (0,605–0,667)
6 mois après transplantation	387	346	78%	0,689 (0,657–0,721)
12 mois après transplantation	387	332	84%	0,717 (0,687–0,747)
24 mois après transplantation	387	298	79%	0,725 (0,688–0,762)

Tableau 52. Utilité post-transplantation [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Etat	Utilité	Source
Post single transplantation hépatique		Dans l'étude de Ratcliffe 2005, l'utilité à 6 mois a été estimée comme la moyenne entre 3 et 6 mois
Au 6e mois après la transplantation	0,66	
Au 12e mois après la transplantation	0,72	
Au 24e mois après la transplantation	0,73	
Post transplantation combinée		
Au 6e mois après la transplantation	0,66	
Au 12e mois après la transplantation	0,72	
Au 24e mois après la transplantation	0,73	

Désutilités liées à la dialyse

Tableau 53. Résultats de l'étude Lee 2005 utilisée pour valoriser la dialyse dans le modèle [Source : Dossier industriel – Mars 2021]

	Score moyen (écart type)
Dialyse Péritonéale	0,53 (0,34)
Hémodialyse	0,44 (0,32)
Pré-dialyse	0,57 (0,33)

Désutilité liée à l'oxalose systémique

Tableau 54. Désutilités associées à l'oxalose systémique [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Complication	Désutilité	Groupe diagnostique
Osseuse	-0.10	ICD-9 733 Ostéoarthrite
Cardiaque	-0.10	ICD-9 429 Insuffisance cardiaque non hypertensive
Cutanée et vasculaire	-0.07	ICD-9 707 Ulcère chronique de la peau
Ophthalmologique	-0.04	ICD-9 368 Troubles visuels
Neurologique	-0.23	Torrance et al. 2014 – différence avec et sans neuropathie afin d'isoler les désutilités liées à la neuropathie

Désutilité liée aux évènements en lien avec les transplantations

Tableau 55. Désutilités liées aux évènements rénaux [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Complication	Désutilités	Durée, days	Source
Echec de greffe	-0.07	91,31	Perl et al. 2012 (112) (hypothèse sur la durée)
Re transplantation	-0.19	182.64	Ratcliffe et al. 2002 (Désutilité moyenne entre le 3e et le 6e mois après la transplantation)

Désutilité liée aux évènements indésirables

Tableau 56. Désutilités associées aux évènements indésirables [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Evènements indésirables	Désutilités	Groupe diagnostique
Réaction au site d'injection	-0.027	Supposé équivalent aux maux de tête
Maux de tête	-0.027	084 Maux de tête, incluant la migraine
Erythème au site d'injection	-0,001	Supposé équivalent à la rhinite
Douleur au site d'injection	-0,027	Supposé équivalent aux maux de tête faute de proxy

Rhinite	-0.001	ICD-9 477 Rhinite allergique
Infection respiratoire des voies hautes	-0.037	ICD-9 519

Désutilité en lien avec les aidants (non utilisée en analyse de référence)

Tableau 57. Désutilité en lien avec les aidants (analyse en scénario) [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Paramètres	Données
Nombre moyen d'aidants par patient	1,87
Désutilité moyenne par aidant	0,07
Désutilité totale intégrée dans le modèle	
Stade 1-2	0
Stade 3a-b	0
Stade 4	-0,131
Stade 5	-0,131

4.1.6. Mesure et valorisation des coûts

Afin que toutes les valeurs reposent sur une même base économique, une actualisation des coûts antérieurs a été faite via l'utilisation du dernier Indice des Prix à la Consommation (IPC) disponible en 2020 pour le secteur Santé. Tous les coûts donc sont valorisés en Euros₂₀₂₀.

Coût d'acquisition et d'administration des traitements

- Coûts d'acquisition des traitements

Tableau 58. Poids moyen des populations ATU [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Poids moyen (kg)
Enfants	25,45
Adultes	71,81

Tableau 59 : Coût d'acquisition par cycle inclus dans le modèle en analyse de référence [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Coût d'acquisition de Lumasiran
Premier cycle	██████████
Second cycle et +	██████████

- Coûts d'administration des traitements

Tableau 60. Coût d'une injection sous-cutanée [Source : Dossier industriel – Mars 2021]

Ressources	Code NGAP (lettre clé)	Coefficient	Tarif	Majoration acte unique	Indemnité forfaitaire de déplacement	Dépassement	Coût unitaire
Injection sous-cutanée	AMI ou AMX ou SFI	1	3,15 €	1,35 €	2,50 €	1,71 €	8,71 €

Coût de transport

Tableau 61 : Estimation du coût des transports sanitaires [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Nombre de transports effectués en 2015	Montants remboursés en 2015	Coût moyen d'un trajet	Répartition par type de véhicule	Coût de transport (aller-simple) €, 2015	Coût de transport (aller-simple) €, 2020	Coût de transport (aller-retour) €, 2020
Ambulances	14 547 132	1 321 738 525 €	90,90 €	22 %	53,24 €	51,53 €	103,05 €
VSL	20 860 009	684 841 667 €	32,80 €	33 %			
Taxis	27 919 779	1 366 326 774 €	48,90 €	44 %			
Total	63 326 920	3 372 906 966 €					

Coût de suivi de la pathologie

Tableau 62 : Coût des consultations de suivi [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Suivi des patients		Coût unitaire actualisé 2020
Consultations	Nutritionniste	27,39 €
	Néphrologue	32,60 €
Soins infirmiers	Suivi de dialyse en séance	12,6 €

Tableau 63 : Coûts unitaires des examens de suivi [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Suivi des patients		Code	Coût unitaire actualisé 2020
Actes de biologie	Oxalurie	2010	20,05 €
	Créatininurie	627	1,87 €
	Oxalémie	B120	32,40 €
	Créatininémie	592	1,97 €
	Hémogramme (NFS)	1104	8,25 €
	Citraturie	2011	10,55 €
	Calciurie	624	2,08 €
	Cristallinurie	2009	14,30 €

Actes techniques	Echographie rénale	JAQM003	52,45 €
	Radiographie osseuse	PAQK007	23,94 €
	Electrocardiogramme	DEQP003	14,26 €
	Echocardiogramme	DZQM006	96,49 €
	Examen ophtalmologique fundoscopique	BGQP002	28,29 €
	Biopsie cutanée/ musculaire	PCHB001	41,80 €
	CT scan	ZCQK004	50,54

Tableau 64 : Fréquences mensuelles des actes de suivi des patients inférieurs à 18 ans et supérieurs à 18 ans par états de santé [Source : Dossier industriel – mars 2021]

		<18 ans	>18 ans	<18 ans	>18 ans	<18 ans	>18 ans	<18 ans	>18 ans
Suivi des patients : fréquences annuelles		CKD 1-2		CKD 3a-3b		CKD 4		ESRD	
Consultations	Néphrologue	0,17	0,17	13,08	0,17	26,00	0,25	26,00	0,33
	Nutritionniste	0,04	0,04	2,19	0,03	4,33	0,02	4,33	0,02
	Suivi infirmier	0,00	0,00	0,22	0,00	0,43	0,00	0,43	0,00
Actes de biologie	Oxalurie	0,25	0,25	2,29	0,17	0,25	0,17	0,25	0,13
	Hémogramme (NFS)	0,08	0,08	2,21	0,08	0,08	0,17	0,08	0,13
	Créatininurie	0,33	0,00	0,17	0,00	0,33	0,00	0,33	0,17
	Oxalémie	0,00	0,00	2,17	0,00	0,00	0,08	0,00	0,08
	Créatininémie	0,00	0,17	2,17	0,17	0,00	0,33	0,00	0,17
	Citraturie	0,00	0,08	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00
	Calciurie	0,00	0,08	0,00	0,08	0,00	0,00	0,00	0,00
	Cristallinurie	0,00	0,17	0,00	0,17	0,00	0,00	0,00	0,00
Actes techniques	Echographie rénale	0,17	0,08	0,17	0,08	0,17	0,08	0,17	0,17
	Radiographie osseuse	0,00	0,01	0,08	0,01	0,17	0,00	0,17	0,00
	Electrocardiogramme	0,00	0,00	0,17	0,00	0,33	0,08	0,33	0,08
	Echocardiogramme	0,00	0,00	0,17	0,01	0,33	0,02	0,33	0,03
	Examen ophtalmologique fundoscopique	0,00	0,00	0,04	0,00	0,08	0,00	0,08	0,00
	Biopsie cutanée/ musculaire	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	CT scan	0,00	0,02	0,00	0,02	0,00	0,04	0,00	0,04

Tableau 65 : Coût de suivi par cycle intégré dans le modèle [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Etat de santé	Enfants	Adultes
Stade 1-2	188	133
Stade 3a-b	3 583	126
Stade 4	6 239	150
IRT	6 239	214

Coût de prise en charge par dialyse

Tableau 66 : Coût d'hospitalisation des hémodialyses [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Hémodialyses	Code CIM10	GHM associé	Coût moyen pondéré du GHM (2017)	Coût moyen pondéré actualisé 2020	Coût total pondéré
Public	Z491 Dialyse extra-corporelle	28Z04Z ; 28Z03Z ; 11K021 ; 28Z02Z ; 11K022 ; 28Z01Z ; 11K023 ; 11K024 ; 11C091	324,53 €	317,91 €	281,70 €
Privé	Z491 Dialyse extra-corporelle	28Z04Z ; 28Z03Z ; 28Z02Z ; 28Z01Z ; 11M061 ; 11K021 ; 11K022 ; 11M062	265,64 €	260,22 €	

Tableau 67 : Coût d'hospitalisation des dialyses péritonéales [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Dialyse péritonéale	Code CIM10	GHM associé	Coût moyen pondéré du GHM (2017)	Coût moyen pondéré actualisé 2020	Coût total pondéré
Public	Z4920 Séance de dialyse péritonéale automatisée [DPA]	28Z01Z ; 28Z02Z ; 11K021 ; 11K022 ; 11K023	989,53 €	969,35 €	841,21 €
	Z4921 séance de dialyse péritonéale continue ambulatoire [DPCA]	28Z02Z ; 28Z01Z ; 11K022 ; 11K021 ; 28Z03Z ; 11K023	1066,55 €	1044,80 €	
Privé	Z4920 Séance de dialyse péritonéale automatisée [DPA]	28Z01Z ; 28Z02Z	488,45 €	478,49 €	
	Z4921 séance de dialyse péritonéale continue ambulatoire [DPCA]	28Z02Z ; 28Z01Z	510,15 €	499,74 €	

Tableau 68 : Répartition des dialyses [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Type de dialyse	Enfants	Adultes
Hémodialyse 6/semaines	66%	100%

Hémodialyse 6/semaines + dialyse péritonéale	33%	0%
--	-----	----

Tableau 69 : Coûts de la dialyse par cycle [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Coût par cycle
Enfant	97 231 €
Adulte	60 202 €

Coût de prise en charge par transplantation

- Coût des transplantations

Tableau 70 : Codes CIM-10 et GHM associés au prélèvement d'organes chez un donneur vivant [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Prélèvement d'organes chez un donneur vivant	Code CIM10	GHM associé	Coût moyen pondéré du GHM (2017)	Coût moyen pondéré actualisé 2020	Coût total d'hospitalisation
Public	Z524 Donneur de rein	11C031 ; 11C032 ; 11C033 ; 11C034	6 618,53 €	6 483,55 €	6 483,55 €

Tableau 71 : Forfait de prélèvement d'organes chez un donneur décédé [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Prélèvement d'organes chez un donneur décédé	Code	Libellé	Tarif privé 2020	Tarif public 2020	Coût total
Public	PO1	Prélèvement du ou des reins et/ou du foie sur une personne en état de mort encéphalique	5 666,87 €	7 361,48 €	7 361,48 €

Tableau 72 : Coûts d'hospitalisation associés à une transplantation rénale et à une transplantation hépatique [Source : Dossier industriel – mars 2021]

	Code CIM10	GHM associé	Coût moyen pondéré du GHM (2017)	Coût moyen pondéré actualisé 2020	Coût total d'hospitalisation
Transplantation rénale, Public	Z940 Greffe de rein	27C061 ; 27C062 ; 27C063 ; 27C064	20 776 €	20 352 €	352 €
Transplantation hépatique, Public	Z944 Greffe de foie	27C021 ; 27C022 ; 27C023 ; 27C024	50 843 €	49 806 €	49 806 €

Tableau 73. Codes CIM-10 et GHM associés à la surveillance post-greffon [Source : Dossier industriel – Mars 2021]

Surveillance post-greffon	Code CIM10	GHM associé	Coût moyen pondéré du GHM (2017)	Coût moyen pondéré actualisé 2020	Coût total d'hospitalisation
Public	Z940 Greffe de rein	11M171 ; 11M172 ; 11M173 ; 11M174	1 172,66 €	1 148,74 €	1 318,75 €
	Z944 Greffe de foie	07M121 ; 07M122 ; 07M123 ; 07M123	1 519,75 €	1 488,75 €	

Tableau 74. Coûts de suivi post-transplantation des 6 premiers mois [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Suivi des patients post-transplantation		Coût unitaire 2020	Fréquence	Coût du premier cycle
Hospitalisation	Surveillance post-greffon	1 318,75 €	3	3 957 €
Consultations	Nutritionniste	27,39 €	0	0 €
	Néphrologue	32,60 €	36	1 174 €
	Ophthalmologue	34,25 €	0	0 €
	Dermatologue	35,37 €	0	0 €
Actes de biologie	Ionogramme sanguin	7 €	36	252 €
	Créatininurie	2 €	36	72 €
	Protéinurie	2 €	36	72 €
	Transaminase	3 €	36	108 €
	Hémogramme (NFS)	8 €	36	288 €
	Oxalurie + citraturie + magnésurie	23 €	36	828 €
	Calcémie	2 €	6	12 €
	Phosphatémie	2 €	6	12 €
	Glycémie	7€	6	42 €
	ECBU	21€	6	126 €
Actes techniques	Echographie rénale	52 €	12	624 €
	Ostéodensitométrie	40 €	0,5	20 €
	Electrocardiogramme	14 €	0,5	7 €
	Echocardiogramme	96 €	0,5	48 €
TOTAL coût de suivi post-transplantation les 6 premiers mois				7 646 €

- Coûts du suivi post-greffe après 6 mois

Tableau 75. Coûts de suivi post-transplantation après 6 mois [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Suivi des patients post-transplantation		Coût unitaire 2020	Fréquence	Coût d'un cycle
	Néphrologue	32,65 €	12	392 €
Actes de biologie	Ionogramme sanguin	7 €	4	28 €
	Créatininurie	2 €	4	8 €
	Protéinurie	2 €	4	8 €
	Transaminase	3 €	4	12 €
	Hémogramme (NFS)	8 €	4	32 €
	Oxalurie + citraturie + magnésurie	23 €	4	92 €
	Calcémie	2 €	4	8 €
	Phosphatémie	2 €	4	8 €
	Glycémie	7€	4	28 €
	ECBU	21€	4	84 €
Actes techniques	Echographie rénale	52 €	12	624 €
	Ostéodensitométrie	40 €	0,5	20 €
	Electrocardiogramme	14 €	0,5	7 €
	Echocardiogramme	96 €	0,5	48 €
TOTAL coût de suivi post-transplantation pour 6 mois				1 403 €

– Coûts des traitements immunosuppresseurs

Tableau 76. Coût des traitements immunosuppresseurs pour 6 mois [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Traitement	Coût moyen au mg	Posologie (RCP)	Coût journalier	Répartition	Coût moyen pondéré sur 6 mois
Coût moyen pondéré sur 6 mois					4 931 €
Tacrolimus	1,7418 €	0,2 mg / kg / jour	17,723 €	83,40%	3 810 €
Ciclosporin	0,0345 €	0,2 mg / kg / jour	0,094 €	22,30%	20 €
Sirolimus	3,7855 €	6 mg pour 1 jour puis 2 mg / jour	0,083 €	1,10%	15 €
Everolimus	6,5883 €	0,75 mg deux fois par jour	0,405 €	4,10%	74 €
Acide mycophenolique	0,0024 €	2 g / jour	4,663 €	96,90%	852 €
Azathioprine	0,0050 €	2 mg / kg / jour	0,028 €	4,60%	6 €
Corticostéroïdes	0,0300 €	/	0,242 €	89,80%	48 €
Prednisone	0,0461 €	10 mg / jour	0,304 €	66%	56 €

Prednisolone	0,0141 €	0,88 mg / kg / jour	0,234 €	31%	50 €
--------------	----------	---------------------	---------	-----	------

– Coûts des rejets de greffe

Tableau 77. Codes CIM-10 et GHM associés aux rejets de greffe [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Rejets de greffe	Code CIM10	GHM associé	Coût moyen pondéré du GHM (2017)	Coût moyen pondéré actualisé 2020	Coût moyen pondéré actualisé 2020 (inclus transport)
Public	T861 Echec et rejet d'une greffe de rein / T864 Echec et rejet d'une greffe de foie	21M151 ; 21M152 ; 21M153 ; 21M154 ; 21M15T	7 100 €	6 955 €	7 058€

Tableau 78 : Résumé des coûts liés à une transplantation en France [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Désignation de l'acte	Coût total
Transplantation rénale (inclus transport)	32 423 €
Transplantation hépatique (inclus transport)	65 019 €
Double transplantation (rein + foie)	97 237 €
Suivi post-transplantation après 6 mois (par cycle)	1 403 €
Traitements immunosuppresseurs (par cycle)	4 931 €
Rejet de greffe	7 058 €

Coût de prise en charge des complications de l'oxalose systémique

Tableau 79 : Sources et coûts des complications de l'oxalose systémique intégrés dans le modèle [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Complications de l'oxalose systémique	Source	Coût par cycle (2020) (€)	Commentaire
Affections osseuses			
Ostéoporose sans SSR	Rapport charges et produits Assurance Maladie 2016 (131)	2 214	Hypothèse : Coûts de l'ostéoporose sans SSR comme proxy
Affections cardiaques			
Maladie cardio-neuro-vasculaire	Rapport charges et produits Assurance Maladie 2020 (132)	1 707	Hypothèse : Coûts des maladies cardio-neuro-vasculaires comme proxy
Affections vasculaires et cutanées			
Prévention vasculaire	Rapport charges et produits Assurance Maladie 2020 (132)	323	Hypothèse : Coûts de la prévention vasculaire comme proxy

Affections ophtalmologiques			
Glaucome	Société Française d'Ophtalmologie 2015 (133)	246	Hypothèse : Coûts du glaucome comme proxy
Affections neurologiques			
Douleurs neuropathiques	Liedgens et al 2016 (134)	1317	Hypothèse : Coûts des douleurs neuropathiques comme proxy

Coûts liés aux événements

– Coût de prise en charge des calculs rénaux aigus

Tableau 80. Code CIM-10 et GHM associés aux calculs rénaux sévères [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Calculs rénaux sévères	Code CIM10	GHM associé	Coût moyen pondéré du GHM (2017)	Coût moyen pondéré actualisé 2020	Coût total d'hospitalisation
Public	N200 Calcul du rein	11C11J ; 11K08J ; 11C111 ; 11M02T ; 11C112 ; 11M021 ; 11C031 ; 11C113 ; 11M022 ; 11C114 ; 11C032 ; 11K03Z ; 11M023 ; 11K05Z ; 11C033 ; 11M024 ; 11C034 ; 11K04Z	1 824,18 €	1 787,82 €	1 495,64 €
Privé		11K08J ; 11C11J ; 11C111 ; 11M02T ; 11C112 ; 11M021 ; 11C031 ; 11K03Z ; 11K05Z ; 11C113 ; 11C032 ; 11M022 ; 11C114 ; 11M023 ; 11C033 ; 11K04Z ; 11K06Z	1 298,32 €	1 273,62 €	

– Coût de prise en charge des événements indésirables liés au traitement

Tableau 81 : Coût total de prise en charge des événements indésirables [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Poste de coûts	Coûts inclus	Coût total actualisé 2020
Coût total de prise en charge des réactions au site d'injection	coûts de traitements médicamenteux (dermo-corticoïdes divers, anti-H1, paracétamol) + coûts d'une consultation chez le médecin généraliste.	29,87 €
Coût total de prise en charge des céphalées	Coûts de traitements symptomatiques + coûts d'une consultation chez le médecin généraliste	29,20 €
Coût total de prise en charge des rhinites	Coût de traitement symptomatique + coûts d'une consultation chez le médecin généraliste	31,20 €
Coût total de prise en charge des infections respiratoires hautes	Coût de traitement symptomatique + coûts d'une consultation chez le médecin généraliste	28,32 €

Coût total de prise en charge des érythèmes au site d'injection	Coût de traitement symptomatique + coûts d'une consultation chez le médecin généraliste	29,52 €
Coût total de prise en charge des douleurs au site d'injection	Coût de traitement symptomatique + coûts d'une consultation chez le médecin généraliste	28,32 €

Coût de soins de fin de vie

Tableau 82 : Calcul du coût de décès [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Lieux de décès	Fréquences (distribution des lieux de décès)	Source des données	Coûts moyens calculés	Moyenne
MCO	59,3%	GHM : 23Z02T ; 23Z02Z	6 931 €	4 765 €
SSR	7,1%	GME : 2303A1 ; 2303C1	8 165 €	
HAD	1,6%	MPP : 04 - Soins palliatifs	4 204 €	
EHPAD	13,9%	Coût de médecin généraliste	27 €	
Autre	18,1%	Coût de médecin généraliste	27 €	

4.2. Présentation des résultats et exploration de l'incertitude

4.2.1. Résultats dans l'analyse de référence

Figure 14 : Répartition des patients du bras lumasiran dans les états de santé au cours du temps [Source : Dossier industriel – mars 2021]

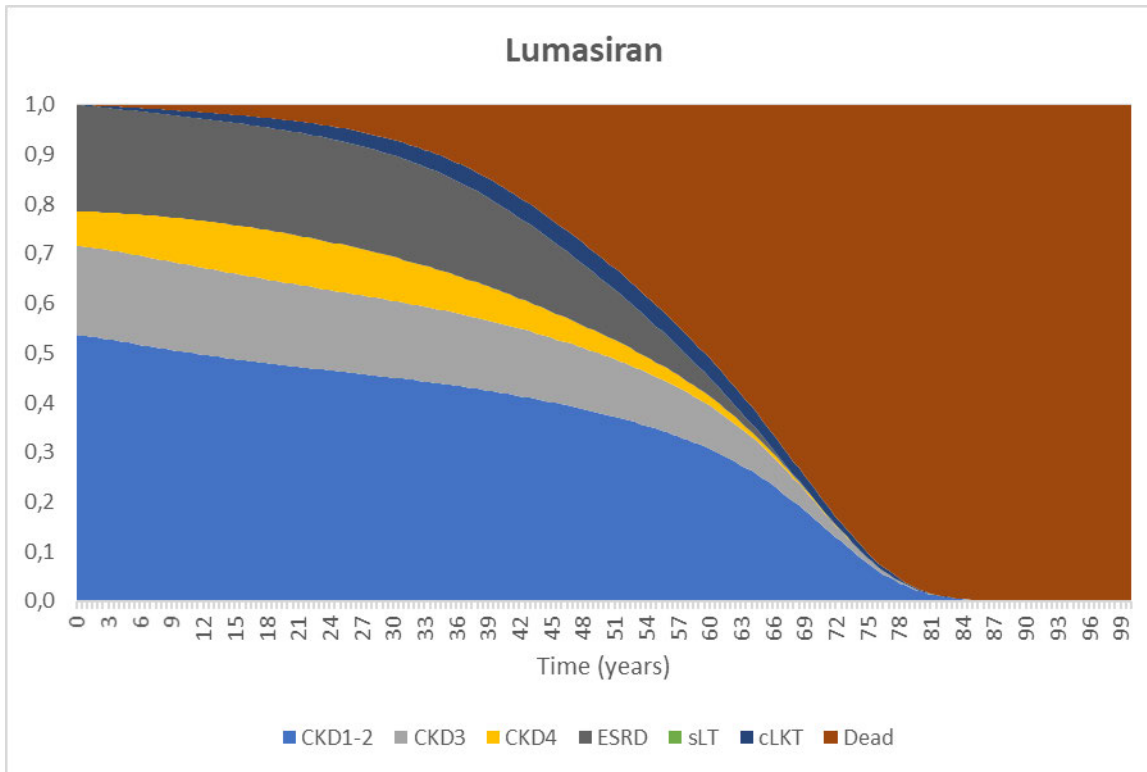


Figure 15 : Répartition des patients du bras placebo dans les états de santé au cours du temps [Source : Dossier industriel – mars 2021]

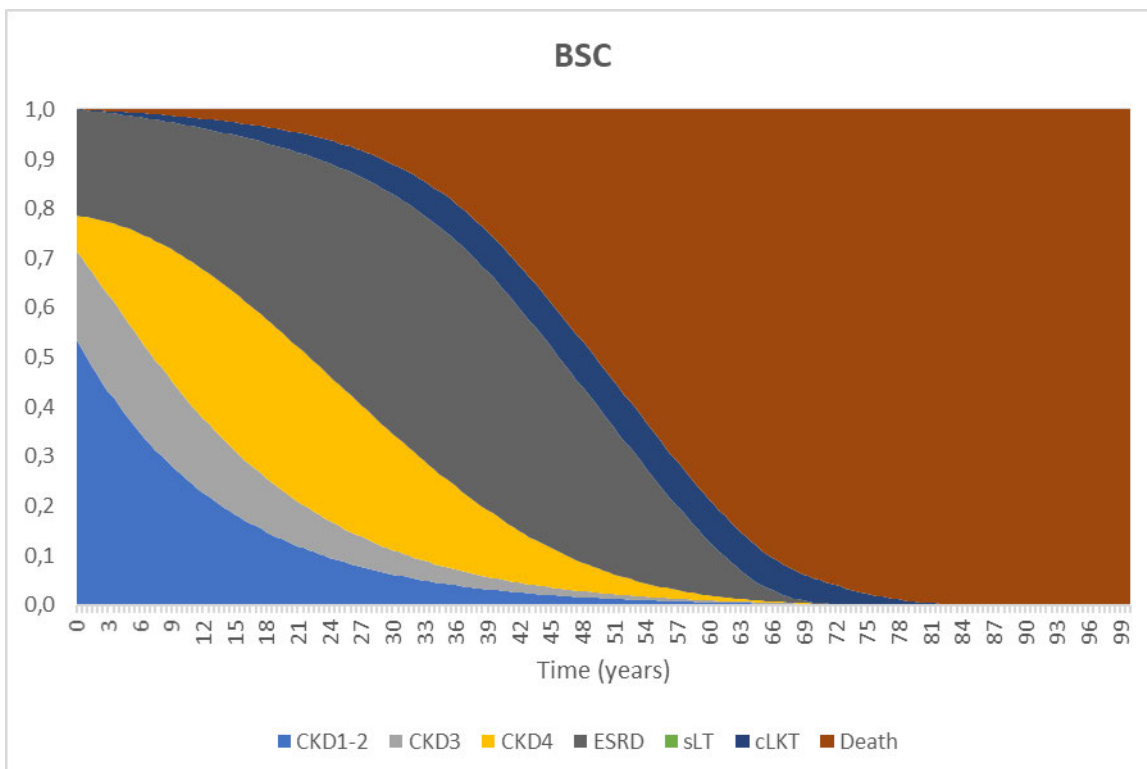


Tableau 83. Coûts totaux et postes de coûts des interventions comparées (Non actualisé) [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Intervention	Coûts* (€)											
	Médicament	Adminis- tration	Suivi	Dialyse	Calculs ré- naux	Oxalose syté- mique	Post transplanta- tion hépatique	Post transplanta- tion combinée	Els	Fin de vie	Total	
Lumasiran	████████	████	██████	████████	██████	██████	█	██████	██████	██████	██████	40 257 751
Placebo	0	0	14 826	3 855 849	154 631	71 814	0	69 790	1 395	4 737	4 173 041	
Différence	████████	████	██	████████	██████	██████	█	██████	██████	██	██████	36 084 710

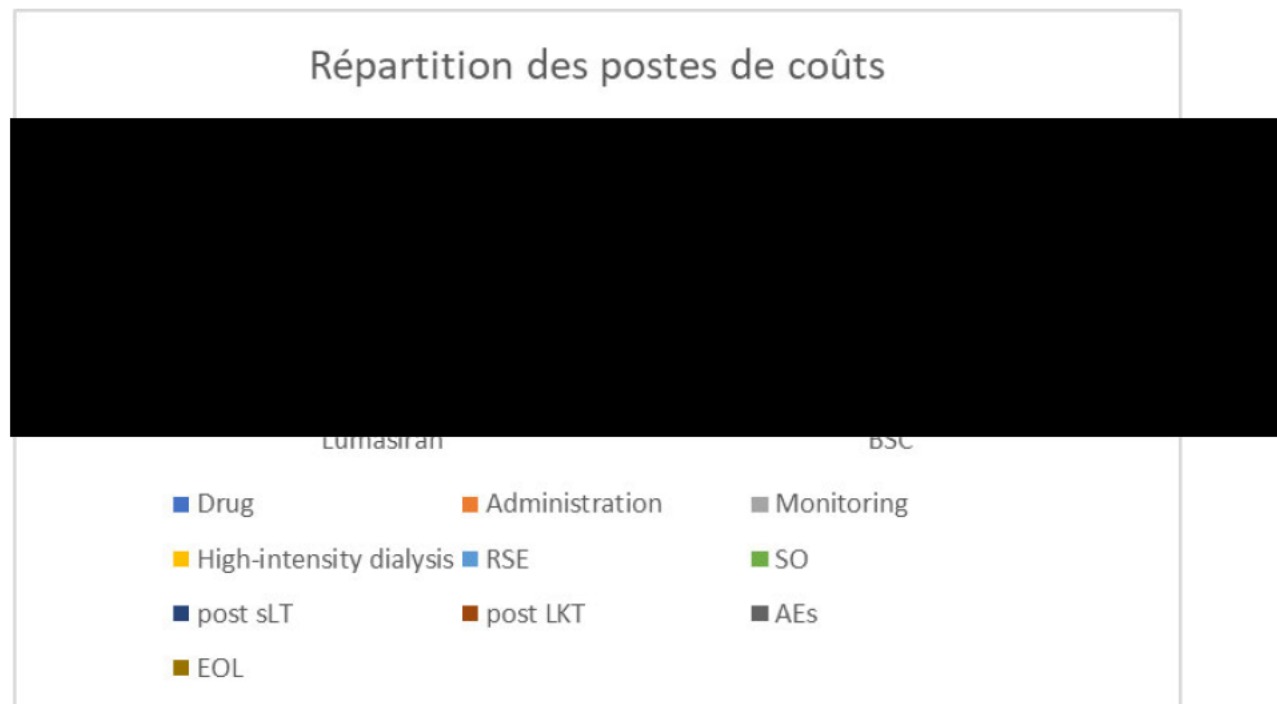
Tableau 84. Coûts totaux et postes de coûts des interventions comparées (actualisé) [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Intervention	Coûts* (€)											
	Médicament	Adminis- tration	Suivi	Dialyse	Calculs ré- naux	Oxalose syté- mique	Post transplanta- tion hépatique	Post transplanta- tion combinée	Els	Fin de vie	Total	
Lumasiran	████████	██	██████	████████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	13 164 270
Placebo	0	0	29 889	2 823 091	107 891	51 364	0	40 865	973	2 194	3 056 267	
Différence	████████	████	██	████████	██████	██████	█	██████	██████	██████	██████	21 147 726

Tableau 85. Parts des postes de coûts dans les dépenses totales [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Intervention	Coûts* (€)											
	Médicament	Adminis- tration	Suivi	Dialyse	Calculs ré- naux	Oxalose syté- mique	Post transplanta- tion hépatique	Post transplan- tation combinée	Els	Fin de vie	Total	
Lumasiran	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	██████	100,00%
Placebo	0,00%	0,00%	0,38%	92,41%	4,01%	1,72%	0,00%	1,36%	0,04%	0,08%	██████	100,00%

Figure 16. Répartition des postes de coûts [Source : Dossier industriel – mars 2021]



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

Analyse en scénario

Tableau 86. Scénarios alternatifs réalisés [Source : Dossier industriel – mars 2021]

Paramètres	Analyse de référence	Scénarios	Justification des valeurs testées en analyse de sensibilité	N° AS
Horizon temporel	Vie entière	5	Tester l'incertitude sur les extrapolations à long terme	1
		20		2
Actualisation		0%	Recommandations	3

	2,5% jusqu'à 30 ans puis décroissance linéaire jusqu'à 1,5% à la fin de l'horizon temporel sur les coûts et les résultats en santé	4,5%		4
Caractéristiques des patients à l'inclusion	Âge moyen de l'ensemble de la population de l'ATU (18,9 ans) et poids moyen des adultes dans la population adulte de l'UAT (71,8 kg)	Âge et poids moyens de la population pédiatrique de l'ATU. À partir de 18 ans, le poids de la population adulte de l'ATU s'applique. Prise en compte des utilités d'ILLUMINATE-A avec séparation selon l'âge	Tester l'efficacité de lumasiran dans une cohorte pédiatrique avec évolution des caractéristiques des patients et des données associées au cours du temps en réponse aux questions techniques	5
Distribution des patients dans les états de santé à l'entrée dans le modèle	Basée sur la distribution des stades de l'insuffisance rénale observés dans les données d'ATU afin de refléter au mieux la distribution observée en vraie vie : Stade 1-2=54% ; Stade 3=18%, Stade 4 =7%, Stade 5=21%	Distribution observée dans Shah et al. : Stade 1-2 : 68% Stade 3a-3b : 32%	Tester l'impact de la distribution des patients à l'entrée du modèle sur les résultats	6
		Distribution observée dans l'étude ILLUMINATE A : Stade 1-2 : 82% Stade 3a-3b : 18%		7
		100% de la cohorte débute dans le stade 1-2	Tester l'impact de la sévérité de la maladie sur les résultats en réponse à l'échange technique	8
		100% de la cohorte débute dans le stade 3		9
Choix de la population d'analyse pour l'évaluation de la POx dans les essais cliniques 1	Variation absolue de la POx entre l'inclusion et la moyenne modélisée au cours des mois 3 à 6 - ILLUMINATE-A – Pox analysis set / POx de référence $\geq 1.5 \cdot \text{LLOQ}$, ILLUMINATE-A	Changement absolu de la POx de référence au mois 6, POx de référence $\geq 1.5 \cdot \text{LLOQ}$, ILLUMINATE-A	Tester l'impact du choix de l'analysis set pour estimer la POx	10
		Variation absolue de la POx du mois de référence au mois 6, POx de référence $\geq 1.5 \cdot \text{LLOQ}$, mis en commun ILLUMINATE-A et ILLUMINATE-B		11
		Changement absolu de la POx du début de l'étude au mois 6, tous les patients sauf les cas aberrants, regroupés ILLUMINATE-A et ILLUMINATE-B		12
Amélioration de la fonction rénale	Pas d'amélioration autorisée	Probabilité d'amélioration de la fonction rénale basée sur l'inversion de la relation entre POx et le DFG de	Tester l'impact d'un possible réversion de la fonction rénale	13

		Shah et al. 2020 (c'est-à-dire qu'une diminution de 1 unité de POx entraîne une augmentation de 1,27 du DFG)		
Estimation des seuils de DFG entre les états de santé	Différence du DFG moyen observé dans ILLUMINATE-A au départ entre les états	Point médian des points inférieur et supérieur du DFG définissant cliniquement les stades de l'IR	Afin de tester l'incertitude sur l'estimation des délais entre les seuils	14
Modification du DFG	Basé sur la relation entre POx et DFG par Shah et al. 2020	Réduction annuelle du DFG chez les patients atteints d'HP1 signalée par Milliner et al. 2001 (-1,7 ml/min/1,73 m ² par an)	Tester le déclin naturelle de la fonction rénale sur la base de données de la littérature	15
		Réduction annuelle du DFG chez les patients atteints d'HP1 signalée par Fargue et al. 2009 (-1 ml/min/1,73 m ² par an)		16
Extrapolation des données d'efficacité de lumasiran	Efficacité constante sur l'horizon temporel	Diminution de l'effet de 20% après 5 ans	Tester l'hypothèse d'efficacité constante	17
Détérioration de la fonction rénale dans le bras MSS	100% de la cohorte reçoit l'augmentation de la POx observée dans ILLUMINATE-A	Après 5 ans, 75% de la cohorte ne subit aucune augmentation de la POx (stable)		18
Choix d'extrapolation du temps jusqu'à l'IRT	Gompertz (meilleur critère statistique)	Utilisation de la courbe KM	Recommandations	19
		Fonction Weibull (deuxième critère statistique)	Evaluer l'impact du choix des extrapolations sur les résultats	20
Survie post-transplantation	Extrapolation Log-normal (meilleur critère statistique)	Gompertz (sur la base de l'inspection visuel)	Recommandations Evaluer l'impact du choix des extrapolations sur les résultats	21
Eche du greffon	Extrapolation Weibull (meilleur critère statistique)	Log-normal (deuxième critère statistique)	Recommandations Evaluer l'impact du choix des extrapolations sur les résultats	22

Calculs rénaux	Sur la base du taux de normalisation de l'UOx	HR observé dans l'essai clinique	Tester la méthode de calcul des calculs rénaux	23
Oxalose systémique	Prévalence observée Garrefels et al. appliquée aux stade 4 et IRT sans distinction	Prévalence observée Garrefels et al. avec un doublement de la prévalence pour l'IRT par rapport au stade 4	Tester l'incertitude sur l'estimation de la prévalence de l'oxalose systémique	24
		Avis d'experts		25
Prise en compte de la transplantation	Inclue	Exclue	Tester l'incertitude sur la prise ne compte des transplantations	26
Discontinuation	Extrapolation log-normal	Extrapolation Weibull	Recommandations	27
		Extrapolation Exponentielle	Evaluer l'impact du choix des extrapolations sur les résultats	28
Données d'utilité	Valeurs moyennes d'ILLUMINATE-A EQ-5D (base, mois 6 et 12) de tous les patients	Valeurs moyennes d'ILLUMINATE-A EQ-5D (à l'inclusion) de tous les patients	Tester une alternative limitant les biais de traitement	29
		Valeurs moyennes de EQ-5D ILLUMINATE-A (base, mois 6 et 12) stratifiées par stade1-2 et stade 3	Impact de la différenciation des utilités en fonction des stades de l'IR	30
		Valeurs moyennes de l'EQ-5D ILLUMINATE-A (à l'inclusion) stratifiées par stade1-2 et stade3		31
		EQ-5D5-5L	Tester l'impact du choix de valorisation du questionnaire	32
Désutilités en lien avec aidants	Non incluses	Incluses	Tester l'impact des désutilités en lien avec les aidants	33

Tableau 87 : Résultats des analyses en scénarios [source : rapport technique de l'industriel – mars 2021]

	Analyse principale : 2 429 397 €/QALY	RDCR	
Horizon temporel	10 ans	8 597 830	254%
	30 ans	3 745 309	54%

Actualisation	Taux fixé à 0%	2 031 638	-16%
	Taux fixé à 4,5%	3 161 411	30%
Caractéristiques des patients à l'inclusion	Âge et poids moyens de la population pédiatrique de l'ATU. À partir de 18 ans, le poids de la population adulte de l'ATU s'applique. Prise en compte des utilités d'ILLUMINATE-A avec séparation selon l'âge	1 852 069	-24%
Distribution des patients dans les états de santé à l'entrée dans le modèle	Distribution observée dans Shah et al. : - Stade 1-2 : 68% - Stade 3a-3b : 32%	1 846 216	-24%
	Distribution observée dans l'étude ILLUMINATE A : Stade 1-2 : 82% Stade 3a-3b : 18%	1 940 134	-20%
	100% de la cohorte débute dans le stade 1-2	2 075 302	-15%
	100% de la cohorte débute dans le stade 3	1 466 547	-40%
Choix de la population d'analyse pour l'évaluation de la POx dans les essais cliniques	Changement absolu de la POx de référence au mois 6, POx de référence $\geq 1.5 \times \text{LLOQ}$, ILLUMINATE-A	2 103 948	-13%
	Variation absolue de la POx du mois de référence au mois 6, POx de référence $\geq 1.5 \times \text{LLOQ}$, mis en commun ILLUMINATE-A et ILLUMINATE-B	2 103 948	-13%
	Changement absolu de la POx du début de l'étude au mois 6, tous les patients sauf les cas aberrants, regroupés ILLUMINATE-A et ILLUMINATE-B	2 032 309	-16%
Amélioration de la fonction rénale	Probabilité d'amélioration de la fonction rénale basée sur l'inversion de la relation entre POx et le DFG de Shah et al. 2020 (c'est-à-dire qu'une diminution de 1 unité de POx entraîne une augmentation de 1,27 du DFG)	1 512 750	-38%
Estimation des seuils de DFG entre les états de santé	Point médian des points inférieur et supérieur du DFG définissant cliniquement les stades de l'IR	2 436 752	0%
Modification du DFG	Réduction annuelle du DFG chez les patients atteints d'HP1 signalée par Milliner et al. 2001 (-1,7 ml/min/1,73 m ² par an)	3 271 668	35%
	Réduction annuelle du DFG chez les patients atteints d'HP1 signalée par Fargue et al. 2009 (-1 ml/min/1,73 m ² par an)	4 528 057	86%
Extrapolation des données d'efficacité de lumasiran	Diminution de l'effet de 20% après 5 ans	2 684 463	10%

Détérioration de la fonction rénale dans le bras MSS	Après 5 ans, 75% de la cohorte ne subit aucune augmentation de la POx (stable)	3 658 928	51%
Choix d'extrapolation du temps jusqu'à l'IRT	Utilisation de la courbe KM	2 407 636	-1%
	Fonction Weibull	2 465 999	2%
Survie post-transplantation	Gompertz (sur la base de l'inspection visuel)	2 430 945	0%
Echec du greffon	Réduction annuelle du DFG chez les patients atteints d'HP1 signalée par Fargue et al. 2009 (-1 ml/min/1,73 m ² par an)	2 429 396	0%
Calculs rénaux	HR observé dans l'essai clinique	2 363 197	-3%
Prise en compte de la transplantation	Exclue	2 333 673	-4%
Oxalose systémique	Prévalence observée Garrefels et al. avec un doublement de la prévalence pour l'IRT par rapport au stade 4	2 320 855	-4%
	Avis d'experts	2 134 433	-12%
Discontinuation	Extrapolation Weibull	2 518 425	4%
	Extrapolation Exponentielle	2 428 441	0%
Données d'utilité	Valeurs moyennes d'ILLUMINATE-A EQ-5D (à l'inclusion) de tous les patients	2 431 880	0%
	Valeurs moyennes de EQ-5D ILLUMINATE-A (base, mois 6 et 12) stratifiées par stade1-2 et stade 3	2 460 215	1%
	Valeurs moyennes du EQ-5D ILLUMINATE-A (à l'inclusion) stratifiées par stade1-2 et stade3	2 468 961	2%
	EQ-5D5-5L	2 419 187	0%
Désutilités en lien avec aidants	Incluses	2 127 662	-12%

Analyses de sensibilité probabilistes

Figure 17. Plan coût-efficacité du RDCR de lumasiran vs placebo présentant les 1 000 itérations issues de l'analyse probabiliste.

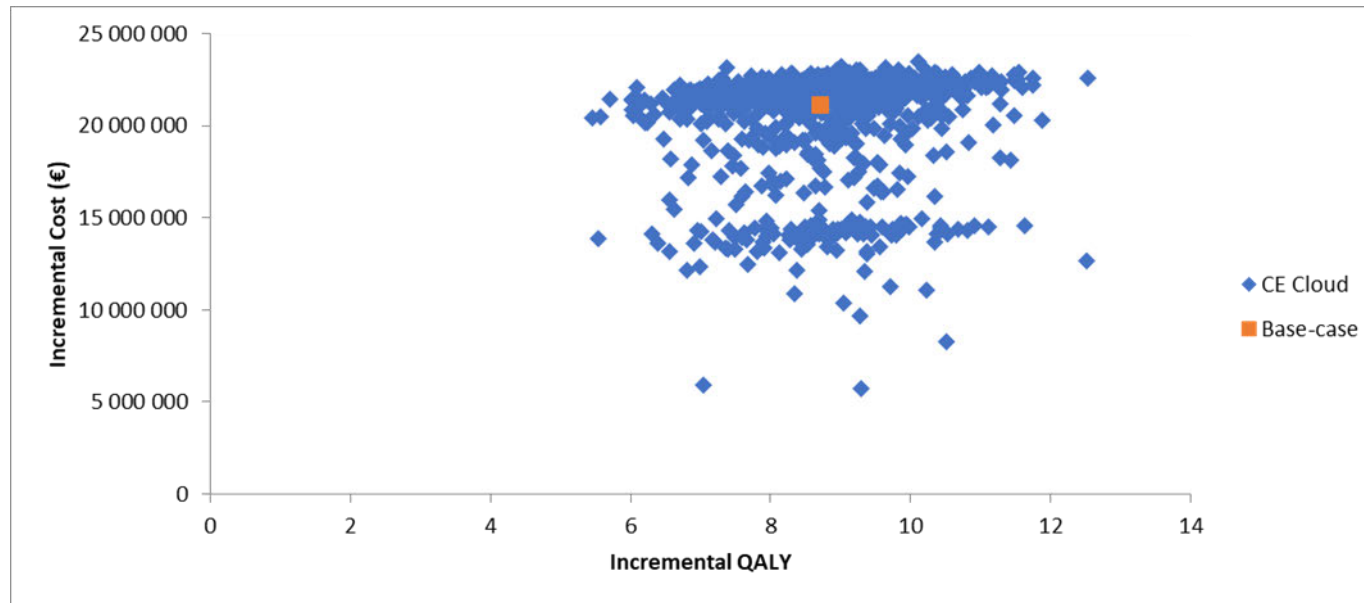


Table des annexes

Annexe 1.	Documents supports	88
Annexe 2.	Échange technique avec l'industriel	89

Annexe 1. Documents supports

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

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

- Rapport de présentation en vue d'une soumission à la CEESP (dépôt le 18 décembre 2020) ;
- Rapport technique « Rapport technique OXLUMO (Lumasiran) Alnylam » (version du 18 décembre 2020) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version du 18 décembre 2020)

- Rapport technique « Rapport technique OXLUMO (Lumasiran) Alnylam » (version actualisée du 6 mars 2021) ;

Version électronique du modèle économique au format Excel (version actualisée du 6 mars 2021) ;

- Réponses aux questions techniques adressées le 6 mars 2021 ;

Des documents complémentaires ont également été fournis dans le dossier :

- Rapport soumis à la Commission de la transparence ;
- Bibliographies du rapport de présentation et du rapport technique ;
- Guide utilisateur du modèle Excel : non déposé ;

Annexe 2. Échange technique avec l'industriel

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

ECHANGE TECHNIQUE

Analyse médico-économique de OXLUMO (lumasiran) dans le traitement des patients atteints d'hyperoxalurie primitive de type 1 (HP1)

Avertissements

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

Ce point d'étape du processus d'expertise du dossier par le service n'a pas valeur de validation des choix et hypothèses retenus par l'industriel.

Les approches recommandées par la CEESP sont développées dans les guides méthodologiques dédiés à l'évaluation économique et à l'analyse d'impact budgétaire.

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

Le(s) rapport(s) technique(s) et le(s) modèle(s) mis à jour suite à l'échange technique doit(ont) être fourni(s). Le rapport technique est mis à jour en identifiant clairement les éléments modifiés.


Tout dossier incomplet entraînera sa suspension.

Analyse d'efficience

Les questions développées plus loin invitent les auteurs à expliquer ou justifier certains choix méthodologiques et, le cas échéant, à les modifier faute d'arguments solides – notamment concernant les points synthétisés dans le tableau ci-dessous.

Les questions posées peuvent amener l'industriel à proposer d'autres modifications non spécifiées par le service, dès lors qu'elles sont dûment argumentées.

Principaux éléments d'attention

Ce document ainsi que sa référence bibliographique sont téléchargeables sur www.has-sante.fr 

Haute Autorité de santé – Service communication information
5 avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis la Plaine Cedex. Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00
© Haute Autorité de santé – mai 2021 – ISBN :

Choix de l'industriel	Modification suggérées	Q.
Objectif		
Objectif : « lumasiran dans le traitement des patients atteints de HP1 [...] analyser l'efficience du lumasiran dans la stratégie thérapeutique en considérant toutes les options thérapeutiques ».	Préciser l'objectif complet, p.ex. Analyser l'efficience du lumasiran en association avec la prise en charge clinique usuelle par rapport à la prise en charge clinique usuelle seule, chez les patients atteints de HP1 en stades d'IR < 4. Préciser que l'efficience chez les patients en stades d'IR 4 et plus sévères n'est pas évaluée.	Q. 6
Choix structurant		
Taux d'actualisation : après 30 ans : 1,5 %.	Après 30 : abaissement progressif jusqu'à un plancher fixé à 1,5 %.	Q. 8
Population d'analyse : efficience globale des stades d'IR 1, 2 et 3.	Populations en sous-groupe : IR 1-2 et IR 3 (en fonction en autres des hypothèses retenues pour le taux de patients éligibles à la transplantation hépatique seule traités ou non par lumasiran en stade 3).	Q. 9
Modélisation		
Population simulée : - âge moyen dérivé des données "poolées" des essais ILLUMINATE A et ILLUMINATE B (13,44 ans) ; - poids moyen : distribution entre 3 groupes de poids, ne correspondant pas à un patient moyen tel que défini par l'âge moyen.	- âge moyen dérivé des données ATU (à priori 13,58 ans) ; - poids moyen correspond à un patient moyen représentant la cohorte modélisée et donc l'âge moyen à l'entrée du modèle. Le poids peut évoluer ensuite pour atteindre un poids moyen d'un adulte au cycle 10 du modèle.	Q. 11 Q. 12 (Cf. aussi Q. 41)
Structure du modèle : recours à des critères intermédiaires pour extrapoler la morbi-mortalité associée au bras MSS (POx critère secondaire de l'étude, recours à une équation non validée pour relier le POx au DFG, passage dans les différents stades d'IR en fonction d'un DFG moyen, etc.).	Modélisation de la morbi-mortalité du bras MSS à partir de données de l'histoire naturelle de la pathologie (en fonction des données disponibles).	Q. 13
Intégration des données cliniques : - calcul de la variation du taux plasmatique d'oxalate en retenant la valeur à 6 mois pour toute la population de l'étude clinique ; - pas d'impact sur le modèle (autre que sur les calculs rénaux) pour le bras lumasiran du fait que 16 % des patients en stade 1-3 sous lumasiran ont un taux d'UOx non normalisé.	- calcul de la variation du taux plasmatique d'oxalate en retenant la moyenne des mois 3 à 6, telle que formulée au protocole de l'étude clinique ; - sauf justification contraire, prendre en compte la part de patients en stade d'IR 1-2 dont le taux d'UOx est non normalisé sous lumasiran sur le risque d'arrêt de traitement et/ou le recours à des mesures supplémentaires.	Q. 16 Q. 21
Hypothèses et extrapolations : - éligibilité à la transplantation hépatique au stade d'IR 3 : > lumasiran + MSS : 90 % > MSS seul : 0 % ;	- une proportion identique de patients éligibles à la transplantation hépatique seule pour les 2 comparateurs (NB : un taux nul pour les 2 bras semblant être l'hypothèse permettant de réduire au mieux l'incertitude) ; - une proportion des patients sous MSS seul a un DFG stable.	Q.26 Q.29

Choix de l'industriel	Modification suggérées	Q.
- évolution du DFG pour MSS seul : « impossibilité de transiter dans des états moins graves ».		
Utilité		
Valorisation des états de santé associés aux stades d'IR 1 à 3 : - données à la " baseline " de l'étude clinique ILLUMINATE A.	- ensemble des données collectées dans l'étude clinique ILLUMINATE A aux différents moments de collecte (" poolées ").	Q. 32
Coûts		
Coût d'acquisition de lumasiran : - hypothèse d'un coût moyen stable dans le temps, calculé à partir d'une répartition entre 3 groupes de poids ; - borne haute du poids chez l'adulte : 63 kg ;	- calcul d'un coût moyen correspondant au poids moyen des patients à l'entrée du modèle (donc environ 13,5 ans, p.ex. entre 45 et 50kg) qui augmente en fonction de l'évolution du poids de la cohorte dans la simulation pour atteindre un poids adulte au cycle 10 (18 ans) ; - calcul du poids associé à un adulte à partir des données françaises (p.ex. InVS : 69,9 kg).	Q. 41 Q. 41
Coûts associés à la dialyse : 100 % à l'hôpital	Une proportion de dialyses à domicile.	Q. 42
Valorisation de l'administration sous-cutanée du lumasiran : sur la base des tarifs de la NGAP.	Valorisation en coût de production	Q. 43
Coûts des traitements immunosuppresseurs : poids moyen enfants adultes sur tout l'horizon	Poids enfants jusqu'au cycle 10, puis poids adulte (p.ex. en utilisant les données InVS)	Q. 47
Validation		
Pas de section validation externe	Une section validation externe détaillée	Q. 53

Questions d'ordre général

1. Lors de l'envoi du document de réponse aux questions, merci de fournir :
 - a. Le rapport technique du modèle d'efficacité sous format Word ;
 - b. Le rapport préliminaire présentant les données d'ATU, ou a minima une synthèse claire des données disponibles à ce jour (caractéristiques patients, résultats, etc.) ;
 - c. Un exemplaire du questionnaire adressé aux experts cliniques.

2. Pourriez-vous présenter un tableau récapitulatif synthétisant les différents registres mentionnés dans le dossier ?

3. Pourriez-vous confirmer que le critère de restriction des études non britanniques ne s'appliquent pas à la revue des modèles médico-économiques ?

Explication : le rapport de la revue de la littérature (Annexe 4) p.67 précise : “ The search did not identify any non-UK studies reporting cost and resource use. Only evidence relevant to the UK is described in this section. [...] No pharmacoeconomic models or cost-effectiveness analyses were identified ”.

4. Concernant la prise en charge des patients atteints d'HP1 :

a. Un patient qui serait asymptomatique, bénéficie-t-il d'une prise en charge différente des patients symptomatiques ? Si oui, dans quelle mesure diffère-t-elle ? Quelle serait la proportion de patients concernés ? Un dépistage prénatal de l'HP1 est-il discuté en France ?

b. Quelle est la durée moyenne entre le diagnostic et le début du traitement ?

5. Merci de corriger le cas échéant les points suivants :

a. Il est mentionné qu'un horizon temporel vie entière a été retenu en analyse principale (177 cycles, 87 ans). Dans le modèle, il semble que la fin de l'horizon temporel correspond au cycle 171.

b. Il semble que les effectifs de la population d'analyse du critère secondaire de jugement présentés dans le rapport technique p.49 Tableau 8 ne soient pas corrects et semblent correspondre à la population FAS.

c. Dans le rapport technique p.159 « stade 4 (0,49) et l'IRT (0,61) », la valeur pour IRT dans le modèle est 0,28.

d. Concernant le coût d'acquisition par cycle du traitement (p.175 Tableau 78) ainsi que le coût d'acquisition des traitements du lumasiran (p.175 Tableau 79), ces derniers ne semblent pas corrects.

e. Concernant les coûts unitaires des examens de suivi, pourriez-vous vérifier les données de coûts unitaires des examens entrés dans le modèle au regard de ce qui est reporté dans le rapport technique (p. 77 Tableau 82) ? Il semblerait qu'il y ait une inversion des coûts pour la NFS.

f. Il y a une différence entre la donnée reportée (p.21 Tableau 6) du compte-rendu des entretiens avec les experts pour les complications osseuses (0,425) et le tableau présenté (p.152) du rapport technique.

OBJECTIFS

6. **Merci de préciser l'objectif complet de l'évaluation (p.ex. analyse de l'efficacité du lumasiran en association avec la prise en charge clinique usuelle par rapport à la prise en charge clinique usuelle seule chez les patients atteints de HP1 en stades d'IR < 4).**

Explications : l'efficacité de lumasiran n'est pas évaluée chez les patients en stade d'IR de niveau 4 ou supérieur (soit les patients débutent un traitement par lumasiran en stade 1-2 ou 3, soit il est supposé qu'ils arrêtent leur traitement lorsqu'ils évoluent vers le stade 4).

7. Merci de préciser à quelle part de la population de remboursement correspond à la population d'analyse en France (c.à.d. proportion des stades d'IR 1 à 3 parmi les HP1).

CHOIX METHODOLOGIQUES STRUCTURANTS DE L'EVALUATION

Actualisation

8. Au regard du guide méthodologique de la HAS, il est recommandé qu'au-delà de 30 ans « le taux s'abaisse progressivement jusqu'à un plancher fixé à 1,5 % ». Dans le modèle, cette décroissance de 1,5 % semble avoir été pleinement appliquée au-delà de 30 ans. Merci de modifier cet élément en adéquation avec la recommandation du guide, en décrivant et justifiant l'approche utilisée en analyse de référence.

L'approche actuelle peut-être gardée en analyse de scénario, et complétée avec d'autres approches permettant de considérer une décroissance progressive au-delà de 30 ans.

Population d'analyse

9. Sous les hypothèses et choix actuels, l'efficacité du produit semble dépendre très fortement du niveau de sévérité de la pathologie en termes d'insuffisance rénale (IR). Il est attendu une discussion approfondie de l'impact du stade d'IR sur l'efficacité du produit, accompagnée d'analyses en sous-groupe complètes (Analyse de référence [AR] + analyses de sensibilité [AS]).

Explication : par exemple, lorsque l'on suppose 100 % des patients entrant dans le modèle dans les stades d'insuffisance rénale 1 et 2, selon le modèle le RDCR est proche de 900 000€/QALY. Au contraire, lorsque l'on suppose 100 % de patients en stade 3, lumasiran devient dominant. Il semble donc que l'efficacité du lumasiran soit différente en fonction du niveau de sévérité du patient.

Il peut être également noté que la dominance du lumasiran dans ce cas vient principalement du fait qu'une grande majorité des patients simulés arrêtent le traitement et ont recours à une transplantation hépatique seule. Dès lors, les coûts associés au traitement évalué chutent pour générer une économie d'environ 4 millions d'euros à vie entière par rapport au bras MSS seul, tout en conservant un gain de 12,3 QALY actualisés, ce qui semble particulièrement contradictoire (cf. Question 26).

Il est donc également attendu une discussion spécifique sur ce point ou une rectification du modèle le cas échéant.

Interventions comparées

10. Concernant la transplantation :

- a. Il est attendu une discussion détaillée sur le recours de chaque type de transplantation (préemptive, combinée foie-rein, hépatique seule...) au regard des stades de la fonction rénale, en particulier pour le stade 3, en s'appuyant sur des données en vie réelle en France. En fonction des données, il est attendu une discussion sur le choix d'exclure tous types de transplantation des comparateurs potentiels.

b. Merci de confirmer (idéalement à partir de données de vie réelle) que les patients au stade 1-2 n'ont pas recours à la transplantation en pratique clinique.

CHOIX DE MODELISATION

Population simulée

11. Concernant l'âge des patients :

a. Merci de préciser à quoi correspond l'âge au consentement dans les études cliniques.

Explication : il y a un écart important entre l'âge moyen au consentement de l'ATU (13,58 ans selon le Tableau 28 p.97) et celui dans l'étude clinique ILLUMINATE A (18,1 ans selon le Tableau 4 p.44).

b. Merci de détailler comment l'âge moyen utilisé à l'entrée du modèle est calculé (13,44 ans ; données " poolées " ILLUMINATE-A and ILLUMINATE-B) ?

Explication : dans le rapport technique, il est précisé dans le Tableau 28 p.97 que l'âge au diagnostic est de 9,0 ans dans ILLUMINATE A et de 18,1 mois dans ILLUMINATE B.

c. Sauf argument contraire, il est attendu que les caractéristiques à l'entrée du modèle correspondent à la population française, et que donc l'âge moyen soit dérivé des données de l'ATU (c.à.d. 13,58 ans).

12. Le poids moyen à l'entrée du modèle devrait correspondre à un patient moyen qui représente la cohorte du modèle de Markov, correspondant ainsi à son âge moyen. Ceci a un impact important sur le calcul des coûts (cf. Question 41).

Structure du modèle

13. Il est attendu un argumentaire solide sur le choix d'avoir considéré des critères biologiques intermédiaires pour estimer la survenue des événements de morbi-mortalité (POx critère secondaire de l'étude, recours à une équation non validée pour relier le POx au DFG [cf. Question 19], passage dans les différents stades d'IR en fonction d'un DFG moyen, etc.), et ce sachant que les données des études cliniques pour le bras lumasiran n'ont à priori pas d'impact sur les résultats (cf. Question 18). Merci de discuter la faisabilité du recours à une modélisation directe de la morbi-mortalité du bras MSS à partir de l'histoire naturelle de la pathologie, en se reposant sur des données de registres (p.ex. clinique de Mayo, RKSC, OxalEurope, etc.).

14. Il a été fait le choix de considérer un état de santé commun pour les stades d'IR 1 et 2, ceci est justifié en partie dans le rapport p.101 de la façon suivante : « il est difficile de distinguer les stades 1 et 2 dans l'HP1. En effet, dans ces états de santé l'utilisation des ressources, la qualité de vie et la prise en charge sont identiques. Les patients ont une fonction rénale relativement bien préservée et il n'existe pas de stratégie de traitement différente pour l'un ou l'autre de ces deux stades de l'IRC ».

Etant donnée l'importance de cette hypothèse, il est attendu des références précises pour illustrer ces affirmations. Il en est de même pour les stades 3a et 3b.

Explication : par exemple, comme décrit dans le rapport technique p.111 Tableau 32, dans Shah et al. 2020 (qui regroupe l'ensemble des HP1, 2 et 3 mais qui selon l'industriel reste une

source pouvant être utilisée dans l'évaluation), l'écart des valeurs médianes du POx entre les stades d'IR 1 et 2 est plus important qu'entre les stades 2 et 3 (c.à.d. POx médian : stade 1 = 3,1 $\mu\text{mol/L}$; stade 2 = 4,1 $\mu\text{mol/L}$; stade 3 = 4,8 $\mu\text{mol/L}$).

Sources des données d'efficacité

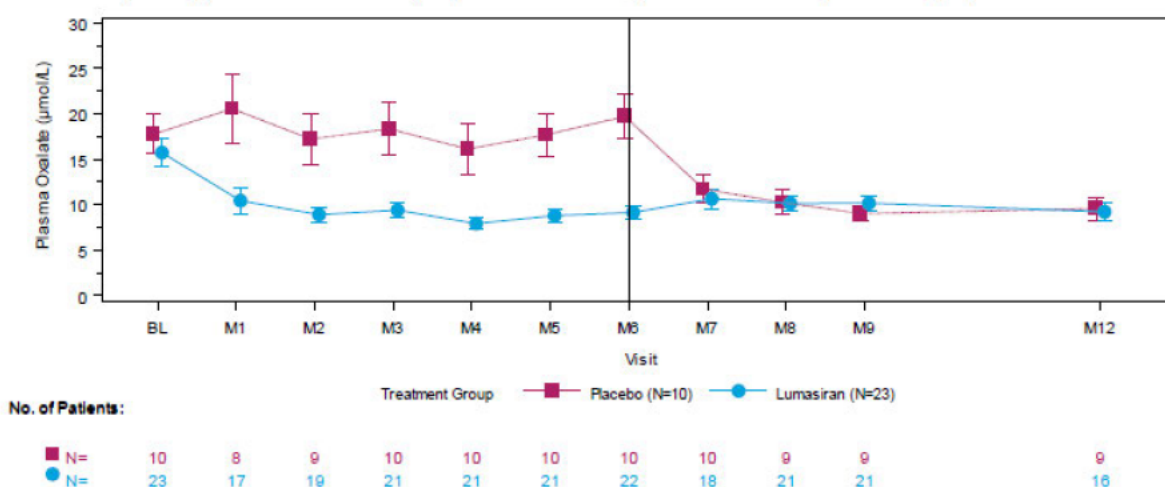
15. Concernant la présentation des résultats de l'étude clinique ILLUMINATE A :
 - a. Le pourcentage de patients recevant de la vitamine B6 est reporté pour les deux groupes. Pourriez-vous ajouter également les pourcentages de patients recevant les autres traitements conservateurs ?
 - b. Pourriez-vous apporter des précisions sur le nombre de patients recevant une dose de lumasiran qui varie au cours du temps dans l'étude clinique ILLUMINATE A (dans le rapport technique p.46 Figure 7, par exemple au mois 1 : 24 patients, puis mois 2 : 26 patients) ?

Intégration des données cliniques

16. Le guide de la HAS recommande de ne pas retenir les hypothèses qui favorisent le produit étudié, dans cette optique et sauf justification forte contraire, il est attendu que les variations du niveau d'oxalate dans le plasma soient calculées entre la valeur basale de référence et les mois 3 à 6, en considérant que l'effet du traitement est stable à partir du mois 3.

Explications : cette approche serait cohérente avec les critères secondaires de l'étude clinique, et n'introduirait donc pas de biais potentiel supplémentaire. De plus, il semble que les effets supplémentaires du produit observés au 6 mois ne le soient pas aux mois 3, 4 et 5, ni aux mois suivants (mois 7 à 12), et que donc le choix de retenir le mois 6 comme mesure de l'efficacité du lumasiran pourrait « surestimer artificiellement » l'effet produit (cf. figure ci-dessous, reprise de la Figure 15 p.55 du rapport technique. A noter que les mêmes tendances peuvent être observées Figure 12 et Figure 13 p.53-54 pour le taux d'excrétion urinaire d'oxalate avec une valeur proche entre les mois 3 et mois 12 ; non reprise ici).

Figure 15 : Etude ILLUMINATE A – Variation (\pm ESM), en valeur absolue, du taux plasmatique d'oxalate par rapport à l'inclusion (Population d'analyse de l'oxalate plasmatique)



Note HAS : Les lignes ajoutées par la HAS en pointillées semblent montrer que la variation en valeur absolue du taux plasmatique d'oxalate par rapport à l'inclusion peut varier à la hausse ou la baisse entre les mois 3 et mois 6, (puis mois 12 pour lumasiran) mais que l'effet semble

stable sur la longueur à partir du mois 3. L'écart plus important observé au mois 6 pourrait venir d'un biais de mesure qui favoriserait alors le produit évalué.

Bien qu'il existe des arguments en faveur de l'approche choisie (en particulier l'augmentation du nombre d'observations), les justifications pour retenir ou non ces données vont dans les deux sens et ne semblent pas aboutir à une argumentation solide en faveur de l'une ou de l'autre (p.ex. augmentation du nombre de sujets en ne limitant pas au " POx analysis set " versus augmentation de l'incertitude en sélectionnant une valeur dans le temps ne représentant pas nécessairement l'effet produit sur la durée). Lorsque plusieurs choix crédibles possibles existent, il est recommandé de retenir l'option la moins favorable à l'intervention évaluée en termes de différentiel de coût ou de résultat de santé. Ainsi, il est attendu à minima un scénario retenant l'approche mentionnée afin d'en évaluer l'impact sur les résultats. Si ces analyses montrent un impact important en faveur du produit, il n'est pas alors recommandé d'utiliser ces données en analyse de référence.

Explications : à titre d'exemple, en retenant les valeurs moyennes des mois 3 à 6 (" POx analysis set ") pour les calculs de variation du taux plasmatique d'oxalate (toute chose égale par ailleurs ; cf. Tableau 11 p. 52 du rapport technique), le RDCR est de 830 646€/QALY, soit une hausse de plus de 23% par rapport aux résultats présentés par l'industriel. Ceci semble donc montrer que ce choix a un impact important sur les résultats.

17. Il est attendu un scénario dans lequel seules les données de l'étude clinique ILLUMINATE A soient retenues pour la variation du POx.

18. Tel que le modèle est construit et selon les hypothèses actuelles de l'industriel, la variation du POx pour le bras lumasiran n'a, au mieux, pas d'impact sur les résultats (p.ex. en supposant des variations extrêmes entre 0 et -50 µmol/L pour lumasiran, le RDCR ne bouge pas), ou au pire, un impact contre-intuitif sur les résultats (en supposant une variation à la hausse du POx pour lumasiran, le RDCR diminue, ce qui ne semble pas cohérent ; p.ex. en supposant une hausse de + 2 µmol/L, le RDCR diminue de quasiment 50 %).

Dans le cadre de cette analyse, il est attendu que les variations du POx associées au lumasiran ne soient jamais positives et que donc l'impact de la variation de ce paramètre soit nul sur les résultats. En d'autres termes, tel que le modèle est construit, l'effet du traitement évalué n'est pas « réellement » pris en compte dans l'analyse, et seule la hausse absolue supposée du POx associé au bras MSS indépendamment du produit évalué aura un impact sur les résultats (ce qui complète les arguments présentés à la Question 16 ci-dessus).

Une discussion détaillée sur ce point est attendue, qui devra inclure à minima une analyse des variations du POx pour le MSS par rapport à l'ensemble de la littérature connue (registres, publications, données historiques, etc. ; cf. Validation et Question 13).

19. Il est attendu une discussion détaillée sur le recours à la relation entre le taux de réduction du DFG en fonction du niveau de POx issue de Shah et al. 2020, ainsi que des analyses de sensibilités pour évaluer l'impact de ce choix sur les résultats (p.ex. en utilisant les publications mentionnées p.111 du rapport technique dans la mesure du possible, cf. réf. 57, 70, 73-76).

Explication : cette relation ne semble pas être le résultat principal de la publication par Shah et al. 2020, mais uniquement une information mentionnée en analyse complémentaire entre parenthèse sans aucune explication ou commentaire, portant sur 59 patients sans préciser le type d'HP : " (eGFR reduced by 1.27 mL/min/1.73 m² per 1 µmol/L increase in POx; (p < 0.001) ".

Dans tous les cas, des éléments de validation sont attendus afin de vérifier la pertinence de cette relation par rapport aux données observées pour le bras MSS (cf. Questions 13, 18 et 53).

20. Dans le rapport technique p.126, il est mentionné « Il a été observé que l'utilisation de la relation entre la POx et le DFG, observée dans Shah et al, sur les données de l'étude clinique engendre une différence entre la diminution du DFG dans le modèle (-5,67 ml/min/1,73 m² par an) et dans les données rapportées dans la littérature (entre -1,7 Milliner et al (85) et -1 ml/min/1,73 m² par an Fargue et al (30)). »

Il est attendu à minima des analyses en scénario afin de tester les autres sources de la littérature des publications de Milliner et al. 2001 et Fargues et al. 2009.

21. **Il est supposé dans le modèle que 16 % des patients sous lumasiran (p.149 Tableau 53) auront un UOx non normalisé (données de l'étude clinique ILLUMINATE A). Merci de discuter l'impact éventuel de cette non-normalisation de l'UOx chez ces patients sur les résultats (autres que sur les calculs rénaux), et de rectifier la modélisation le cas échéant.**

Merci de préciser également la proportion de patients en stade d'IR 1-2 parmi ces 16 %.

Explications : le taux de patients en IR3 arrêtant lumasiran et recevant une transplantation hépatique seule dépend de la proportion de patients avec un UOx non normalisé. Il semble donc avoir un lien entre le taux de non-normalisation de l'UOx et le risque d'arrêt du traitement, ou à minima le recours à des mesures supplémentaires.

22. Merci de fournir les calculs détaillés associés aux valeurs de DFG présentées dans le Tableau 34 p.114 du rapport (incluant la borne haute de 120 mL/min/1,73m²). Il est attendu des analyses de sensibilité sur ces paramètres.

23. **Merci de détailler les calculs associés à la prévalence des manifestations de l'oxalate systémique issue de la publication, et de discuter le rationnel clinique pour supposer que les manifestations de l'oxalose systémique sont appliquées à chaque cycle sur tout l'horizon temporel dans le modèle.**

Explication : dans la publication Garrelfs et al. 2016, il est reporté les proportions de patients selon les manifestations de l'oxalose systémique, sans précision sur la durée du suivi. Les fréquences de manifestations sont-elles des fréquences à 6 mois ? Autrement, merci d'ajuster les fréquences intégrées dans le modèle.

24. Dans le modèle, il est testé la possibilité que les patients présentent une amélioration de la fonction rénale. Dans le rapport technique p.121 Tableau 39, il est présenté la probabilité d'amélioration par cycle. Pourriez-vous présenter clairement comment a été calculé cette probabilité ?

Explication : dans les données présentées dans le dossier sur la néphrocalcinose pour le bras lumasiran, il apparaît que dans l'étude clinique ILLUMINATE A, 3 patients ont eu un stade de

néphrocalcinose améliorée, tandis que dans l'étude clinique ILLUMINATE B, une amélioration a été observée chez 8 patients.

25. Pourriez-vous expliciter les calculs des événements rénaux reportés au Tableau 52 p.149 ?

Hypothèses et extrapolations

26. Sauf argumentation détaillée, il est attendu que la possibilité de recours à la greffe de foie seule soit identique dans les 2 bras de traitement pour les patients en stade 3.

Explications : comme mentionné à la Question 9 ci-dessus, il semble que pour les patients avec un stade d'IR 3, la stratégie évaluée ne soit pas lumisiran + MSS mais lumisiran suivi de la transplantation hépatique seule + MSS, par rapport au MSS seul sans possibilité de transplantation hépatique. En effet, il est supposé que la quasi-totalité des patients auront arrêté lumisiran à la fin de la 6e année (en supposant 100 % de patients au stade d'IR 3 à l'entrée du modèle, seuls 0,7 % des patients sont encore sous lumisiran au cycle 13 [6,5 années]). Il est ensuite fait l'hypothèse que ces patients recevront dans 90 % une transplantation hépatique et auront alors une meilleure qualité de vie. Ce qui conduit à des résultats contre-intuitifs, où le produit est dominant non du fait de son efficacité mais du fait qu'il soit arrêté précocement et suivi d'une greffe. Sans justification forte, cette approche génère un niveau d'incertitude majeure telle qu'elle semble rendre très difficile l'évaluation des résultats associés (en considérant un taux d'éligibilité nul chez les patients en stade d'IR 3, le produit passe de dominant à un RDCR de plus de 700 000€/QALY).

De plus, cette hypothèse favorise une approche en sous-groupe (IR1-2 vs. IR 3) étant donné que les stratégies évaluées ne sont pas les mêmes dans les 2 populations (pour le IR 3, la stratégie ne repose pas sur l'efficacité de lumisiran mais sur l'hypothèse d'un arrêt rapide de ce dernier suivi d'une transplantation hépatique).

L'argument avancé par l'industriel pour retenir la greffe de foie chez les patients en échec de lumisiran et non chez les patients sous MSS est le suivant : p. 102 « d'après les experts, une greffe de foie unique est considérée comme une intervention pertinente dans certaines circonstances chez les patients traités par lumisiran. Les experts ont indiqué que les patients qui ne répondent pas au traitement par lumisiran et qui ont atteint les stades 3a-3b seraient considérés comme des candidats de choix pour une greffe de foie unique, du fait que ces patients connaissent une progression rapide de la maladie et ont épuisé les options pharmaco-thérapeutiques disponibles ».

Merci de préciser où ceci est formulé dans les annexes en indiquant la page.

Merci de préciser également d'où provient le 90% d'éligibilité à la greffe de foie supposé pour les patients de stade 3 en échec au lumisiran.

Merci également de compléter ces explications, puisqu'en l'état, cela ne semble pas justifier le fait que les patients recevant lumisiran soient plus éligibles à la greffe que d'autres patients ne recevant pas lumisiran mais qui auraient atteint les stades 3a-3b, connaîtraient également une progression rapide de la maladie et auraient épuisé les options pharmaco-thérapeutiques disponibles.

De lors, plusieurs scénarios sont possibles en fonction de la proportion de transplantation hépatique préventive en vie réelle en France, bien que non recommandée.

Dans tous les cas, des analyses en scénario sont attendues en faisant varier le taux d'éligibilité à la greffe de foie seule dans les 2 bras du modèle.

Si aucune donnée en vie réelle n'existe, une option permettant de réduire au mieux l'incertitude consisterait à faire l'hypothèse d'un taux d'éligibilité nul quel que soit le traitement reçu. En effet, il est précisé dans le rapport : « cette stratégie [cf. la greffe de foie seule] semble avant tout être considérée comme une option expérimentale dans la stratégie de traitement actuelle ». Il n'existe ainsi aucune donnée permettant d'appuyer le recours à la transplantation hépatique à la suite d'un échec au lumasiran, et cette hypothèse repose uniquement sur l'avis de 2 experts (dont les détails ne sont à priori pas repris dans le dossier déposé à la HAS).

27. Dans le rapport p.102, il est précisé que « Il est important de noter que l'hypothèse d'une transplantation hépatique faisable uniquement pour les patients non répondeurs au lumasiran est une approche prudente et conservatrice compte tenu du fait que les patients bénéficiant de cette transplantation ont une survie moins importante que les patients dans les stades 3 de l'insuffisance rénale engendrant un moindre cumul de QALY ». Au vu des éléments présentés ci-dessus et des scénarios 12 et 14 conduits par l'industriel (p.249-252), l'industriel maintient-il toujours que cette approche est conservatrice ?

28. **Une discussion détaillée est attendue sur le fait d'avoir considéré une observance de 100% pour le bras lumasiran, ainsi que des analyses de sensibilité pour évaluer l'impact de cette hypothèse sur les résultats (cf. Question 55).**

29. Concernant le bras MSS seul, il est fait l'hypothèse suivante : « Impossibilité de transiter dans des états moins graves ». Cependant, des éléments de la littérature semblent montrer que lorsqu'un patient jeune est pris en charge avant une dégradation trop importante de sa fonction rénale, le DFG peut s'améliorer ou rester stable (cf. Fargue et al. 20097).

Il est attendu une discussion et des analyses de sensibilité afin évaluer l'impact du choix de ne pas considérer une proportion de patients sous MSS seul ayant un DFG stable ou qui s'améliore.

Explication : par exemple, après 40 ans dans la modélisation, la proportion de patients sous MSS dans l'état « CKD1-2 » est proche de 0 % (cf. Question sur la Validation).

30. **Merci de préciser en citant exactement les recommandations (p.ex. numéro de pages et/ou citation précise) permettant de soutenir l'hypothèse que 100 % des patients en stade 4 et IRT reçoivent la dialyse.**

31. Concernant les extrapolations :

a. Sauf justification contraire, merci de présenter les critères statistiques AIC et BIC pour l'ensemble des fonctions d'extrapolation.

b. Concernant l'extrapolation des données de survie du greffon, pourriez-vous tester en analyse de sensibilité des alternatives de loi d'extrapolation à celles proposées (par exemple, la loi exponentielle) ?

⁷ Conclusion des auteurs : « The median baseline eGFR was 74, which rose to 114 with management in the 22 patients who did not require renal replacement therapy. Overall, 20 patients had a stable eGFR [...] Our study strongly suggests that early and aggressive conservative management may reserve renal function of compliant children with this disorder, thereby avoiding dialysis and postponing transplantation ».

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES UTILITES

- 32.** Au vu du faible effectif dans l'étude clinique ILLUMINATE A, il est attendu que toutes les données EQ-5D collectées dans l'étude clinique ILLUMINATE A à différents moments soient intégrées en analyse de référence, ou a minima en scénario. Selon les résultats obtenus, il est préconisé de retenir l'approche la plus conservatrice (en la justifiant) afin de limiter l'incertitude.
- 33.** Dans le rapport technique p.159, il est précisé que « les patients HP1 présentent des problèmes de santé et des charges supplémentaires (gestion des fluides, anxiété, etc.) qui ont un impact supplémentaire sur la qualité de vie ». Il semble à priori contre-intuitif d'avoir des valeurs d'utilité plus faibles dans la publication de Neri et al. versus dans l'étude clinique ILLUMINATE A. Merci de discuter ce point et mettre à jour l'analyse le cas échéant.
- 34.** Les scores d'utilité intégrés dans le modèle sont regroupés pour les stades de la fonction rénale 1-2 et pour les stades de la fonction rénale 3a-b. Afin d'explorer l'incertitude autour de ce choix, il est attendu à minima une analyse en scénario en considérant les utilités observées chez les stades 1-2 et stade 3 séparément (Cf. Question 14).
- 35.** Merci de préciser si l'âge des patients a été considéré pour la valorisation des utilités issues de l'étude clinique ILLUMINATE A dans le modèle (c.à.d. EQ-5Q-Y pour les < 18 ans et EQ-5D-5L pour les 18 ans et plus). Merci de présenter les données d'utilité collectées en fonction de l'âge. L'impact de l'utilité en fonction de l'âge est attendu être explorée en analyse de sensibilité (p.ex. après le cycle 10, utilité des adultes de l'étude clinique uniquement).
- 36.** Merci de présenter un tableau synthétique reprenant l'ensemble des études identifiées pour chacun des états/événements (stade d'IR, post-transplantation, dialyse, calculs rénaux, oxalose systémique, événements en lien avec les transplantations) en précisant la pathologie et en incluant l'ensemble des valeurs reportées. Il est attendu que des valeurs alternatives soient testées en analyse de sensibilité lorsque pertinent (tout particulièrement pour l'utilité du stade 4 de la fonction rénale qui impacte fortement les résultats), et qu'un rationnel sur le choix d'une étude plutôt qu'une autre soit proposé.
- Explications : lorsqu'une source de données est utilisée, il est souvent précisé qu'il n'existe pas de données spécifiques à la pathologie HP1 dans la littérature et qu'une étude issue d'une autre pathologie ayant des événements identiques qui surviennent est sélectionnée. Cependant, le choix de cette étude parmi les autres possibles dans ces autres pathologies n'est pas discuté.*
- 37.** Confirmez-vous que les données de Neri et al. 2012 utilisées pour les stades 4 et IRT concernent bien des patients n'ayant pas reçu de transplantation ?

38. Il est attendu une explication sur le choix de combiner les désutilités associées aux deux sortes de dialyse (hémodialyse et dialyse péritonéale dans la même proportion) pour les adultes au regard de ce qui a été considéré pour les coûts de la dialyse.

39. Concernant les aidants :

a. Merci de préciser si d'autres données relatives aux aidants étaient collectées dans les études cliniques ILLUMINATE. Si oui, merci de les fournir.

b. Merci de corriger le cas échéant la valeur 1,7 p.168, ou de préciser à quoi elle correspond.

IDENTIFICATION, MESURE ET VALORISATION DES COUTS

40. Concernant les stades d'IR, merci de discuter les points suivants :

a. Dans le rapport d'experts les ressources de santé consommées entre les stades 3a et 3b semblent particulièrement différentes ; p.ex. nombre de consultations chez le néphrologue 2 pour le stade 3a, vs. 157 pour le stade 3b.

b. L'approche de regroupement des stades 1 – 3a pour la collecte des ressources a-t-elle été validée par les experts cliniciens ?

c. La pertinence clinique de regrouper les stades 3a-b dans un même état de santé dans le modèle a-t-elle été validée par les experts cliniciens ?

41. Concernant le coût d'acquisition des traitements :

a. Dans le modèle, il est proposé de considérer les poids des patients dans la population ATU. Il est mentionné que 24 patients ont été inclus dans l'ATU, toutefois seulement le poids de 12 patients est disponible dans le modèle. Merci d'explicitier ce point ou de rectifier le cas échéant.

b. Dans la modélisation, un coût moyen par cycle est calculé en fonction de la répartition des patients dans 3 catégories de poids à l'entrée du modèle selon les données ATU. Cependant, le poids moyen à l'entrée du modèle devrait correspondre à un patient moyen qui représente la cohorte du modèle de Markov tel que cela est fait pour l'âge.

Ainsi, ce poids va évoluer au cours des cycles simulés, et donc le coût moyen associé à lumasiran devrait être modifié également (p.ex. lorsque les patients simulés deviennent adultes dans le modèle ; cycle 10).

Explication : Le patient au cycle 1 est âgé de 13,5 ans, le poids moyen d'un enfant de 13 ou 14 ans en France semble être compris entre 45 et 50 kg. Il n'y a donc a priori pas de raison d'utiliser un autre dosage que celui compris entre 31,5kg et 63 kg dans la modélisation. Par la suite, la cohorte atteint l'âge de 18 ans au 10e cycle du modèle dès lors le poids d'un adulte doit être considéré.

c. La borne haute du poids moyen (c.à.d. 63 kg) utilisée chez les adultes dans le modèle a un impact majeur sur les résultats (p.ex. en supposant une hausse de 20 % de ce paramètre, le RDCR augmente de plus de 40 %).

La valeur utilisée en borne haute du poids des patients adultes semble assez faible (63kg).

Selon l'InVS « Pour les adultes (18 ans et plus) la masse corporelle des hommes et des femmes est de 69,9 kg ». De plus, la proportion d'hommes dans le modèle est de 60 %, ce qui devrait donc augmenter le poids moyen de la cohorte simulée.

Sauf justification forte, il est attendu que la borne haute du poids soit cohérente avec le poids moyen en France dans le modèle à partir du 10e cycle (correspond à l'âge de 18 ans ; p.ex. en utilisant la colonne G des traces de Markov dans le modèle Excel). Dans tous les cas, il est attendu des analyses des sensibilités sur ce paramètre.

d. Merci de confirmer que le gaspillage a bien été intégré dans le modèle.

Explication : dans le rapport technique p.203 Tableau 114, il est précisé que la perte de reliquats n'est pas considérée en analyse de référence.

42. Il est précisé p.180 du rapport technique que « les patients nécessitant une prise en charge par dialyse sont à des stades avancés d'insuffisance rénale (stades 4 et plus), et leurs séances de dialyses seront réalisées à l'hôpital. ». Cependant, il semble possible que les adultes puissent recevoir la dialyse à domicile. Il est attendu une discussion et sauf argument contraire une modification de l'analyse de référence.

43. Concernant les coûts d'administration, il est préconisé dans le guide méthodologique de la HAS que cette dernière repose sur les coûts unitaires de production. La valorisation de l'administration sous-cutanée du lumasiran a été effectuée uniquement sur la base des tarifs de la NGAP. Pourriez-vous mettre à jour ce coût d'administration en considérant un coût de production unitaire (majoration pour la réalisation d'un acte unique, indemnités de forfaitaire de déplacement et kilométriques) ?

44. Concernant les coûts de consultations de suivi :

a. Pourriez-vous préciser la méthode de calcul appliquée pour ces postes de coûts ? (les dépassements d'honoraires sont-ils bien pris en compte, honoraires total/nombres d'actes réalisés puis coût unitaire puis actualisation) ?

b. Dans le compte-rendu des entretiens avec les experts, il semblerait que le recours à un médecin urologue ne soit pas mentionné. Toutefois, ce poste de dépenses est présenté dans le rapport technique (p.177 Tableau 81). Confirmez-vous que ce poste de coûts n'a pas été considéré dans le modèle ?

45. Concernant les coûts unitaires des examens de suivi, pourriez-vous expliquer pourquoi certains actes techniques mentionnés dans les entretiens des experts ne sont pas pris en compte dans le modèle ? De plus, pourriez-vous préciser à quel moment du suivi la biopsie cutanée/musculaire a été rapportée par les experts ?

Explication : par exemple, dans le compte-rendu des entretiens avec les experts (p.16 Tableau 2) au stade IRC 3b : test hépatite, anticorps anti-HLA...

46. Concernant les coûts de la transplantation :

a. Concernant la source utilisée, confirmez-vous que des données d'une étude PMSI par exemple n'étaient pas disponible dans la littérature ?

b. Merci de préciser comment sont estimées les fréquences de suivi post-transplantation des 6 premiers mois (rapport technique p.185 Tableau 95).

c. Dans le rapport technique p.185 Tableau 96 et p.189 Tableau 100, les coûts totaux de la transplantation rénale et de la transplantation hépatique ne sont pas identiques. De plus, merci de vérifier le coût de la double transplantation.

Il est attendu une validation des coûts de suivi de la greffe hépatique sur la base de données de la littérature, probablement disponible.

47. Concernant les coûts des traitements immunosuppresseurs :
- Pendant combien de temps le coût des traitements immunosuppresseurs est-il appliqué ?
 - La sélection et la répartition des traitements immunosuppresseurs utilisés ont été réalisées selon les dires d'experts (Tableau 98 p. 188 du rapport technique). Pourriez-vous préciser où cela se trouve dans le compte-rendu des entretiens ?
 - Il a été choisi de considérer un poids moyen observé de 61 kg chez les français incluant les moins de 18 ans or dans le modèle les patients ont tous plus de 18 ans après le 10e cycle : « Tous âges et sexes confondus, la masse corporelle moyenne est de 61 kg. Pour les adultes (18 ans et plus) la masse corporelle des hommes et des femmes est de 69,9 kg » (source : InVS). Au regard de l'âge moyen des patients bénéficiant d'un traitement immunosuppresseur, merci de modifier l'âge considéré dans le modèle.**
48. Concernant les coûts des complications de l'oxalose systémique, pourriez-vous apporter davantage d'explication sur la méthodologie appliquée pour les complications de l'oxalose systémique, et entre autres fournir les pages associées du rapport d'où ont été extraites les données ?
49. Concernant les coûts des événements indésirables, dans l'état actuel du modèle, les données d'efficacité reposent sur les données des études cliniques ILLUMINATE A et B ; les données de tolérance sont issues uniquement de l'étude clinique ILLUMINATE A. Pourriez-vous préciser comment ont-été calculées les incidences ? De plus, pourriez-vous préciser le pourcentage d'évènements indésirables simulés dans le modèle par rapport au nombre total d'EI pour les deux bras de traitement. Merci d'apporter les modifications appropriées en cas de déséquilibre, même si l'impact sur les résultats semble faible dans ce dossier.
50. Concernant le coût de transport, pour le coût de rejet de greffe, pourriez-vous expliquer pourquoi aucun coût de transport n'a été appliqué, alors que les patients ont recours à l'hospitalisation ?
51. Merci de préciser clairement ce que chaque expert à rapporter en termes de ressources de santé en distinguant la prise en charge pédiatrique et adulte.
- Explication : D'après le compte-rendu des entretiens avec les experts (p. 23), il semble que la prise en charge des patients peut être très variable entre la population adulte et pédiatrique. Les fréquences de ressources semblent avoir été présentées en calculant une moyenne des données collectées pour les populations pédiatrique et adulte.*
52. Dans le compte-rendu des entretiens avec les experts, pourriez-vous expliciter la phrase " *the overall 6-month probability of receiving a transplant was 48%*". Merci de préciser si cette valeur est utilisée dans le modèle, et si oui comment ?

VALIDATION

53. La section validation externe est manquante dans le rapport. Tel que le rappelle le guide HAS « *La capacité du modèle à produire des simulations cohérentes et crédibles est systématiquement exploré [...] par une procédure de validation des simulations visant à s'assurer que [...] : – les résultats simulés sont en adéquation avec des données externes et non utilisées pour paramétrer le modèle (validité externe ou prédictive). [...] Tous les écarts significatifs et toutes les incohérences sont examinés et leur origine recherchée.* »

La forte incertitude inhérente à la modélisation proposée du fait du caractère orphelin de la pathologie et de l'absence d'étude médico-économique dans la HP1 est d'autant plus limitante que les transitions entre états de santé dans le modèle reposent sur une équation reliant le taux de réduction du débit de filtration glomérulaire (DFG) en fonction du taux d'oxalate plasmatique (POx) issue Shah et al. 2020 qui semble particulièrement fragile (cf. Question 19). Compte tenu de ces éléments, et en considérant de plus le choix d'un horizon à vie entière, il paraît indispensable d'apporter des éléments de validation des projections faites pour le bras historique du comparateur (MSS) pour lequel il semble exister de nombreuses données (p.ex. registre européen (Harambat 2010), registre de la Mayo Clinic (RKSC), données de l'ATU, étude ALN-GO1-002 au "cut-off" du 30 janvier 2020 etc.)

Le cas échéant, une comparaison des différents résultats du modèle pour le bras MSS seul à différents points dans le temps (ex : 5 ans, 10 ans, 15 ans, etc.) est attendue, en particulier pour :

- Le taux de mortalité
- La survenue d'IRT
- La répartition des patients en fonction des stades d'IR
- Le nombre de greffe
- Etc.

54. Concernant la validation des extrapolations, il est mentionné que le choix repose sur le meilleur ajustement au regard des critères AIC et BIC. Qu'en est-il de la plausibilité clinique ? Les extrapolations ont-elles été également soumises à discussion avec des experts cliniciens ?

IDENTIFICATION des ANALYSES DE SENSIBILITE

55. En plus des analyses de sensibilité déjà présentées, les scénarios listés dans le tableau ci-dessous sont attendus (liste non exhaustive, l'ajout d'un scénario, si jugé pertinent par l'industriel n'est pas à exclure). Les résultats pourront être inclus dans le Tableau 183 p. 278 du rapport.

Analyses de sensibilité

Paramètre	Scénario
Population d'analyse	Impact des stades d'IR des patients à l'entrée du modèle
Taux d'actualisation	Décroissance progressive au-delà de 30 ans.

Paramètre	Scénario
Résultats d'efficacité	Calcul de la variation du taux plasmatique d'oxalate en retenant la moyenne des mois 3 à 6
	Considérer uniquement les données de l'étude clinique ILLUMINATE A
Seuil de DFG entre les états de santé	Variation des valeurs du DFG pour définir les états de santé pré-IRT
Relation entre la POx et le DFG	Impact du choix de la relation entre le taux de réduction du DFG en fonction du niveau de POx issue de Shah et al. 2020
	Sources alternatives de la littérature des publications de Milliner et al. 2001 et Fargues et al. 2009
Evolution du DFG pour le bras MSS seul	Impact du choix ne pas considérer une proportion de patients sous MSS seul ayant un DFG stable ou qui s'améliore
Recours à la transplantation	Variation du le taux d'éligibilité à la greffe de foie seule dans les 2 bras du modèle
Extrapolation des données de survie du greffon	Tester des alternatives aux lois d'extrapolation proposées
Patients sous traitement	Impact de l'hypothèse d'une observance de 100 % pour le bras lumasiran
Utilités	Intégrer toutes les données d'EQ-5D collectées dans l'étude clinique ILLUMINATE A
Utilités	Alternatives de sources de données aux études retenues dans le modèle
Utilités	Utilités observées chez les stades d'IR 1-2 et 3 séparément
Utilités	Impact de l'utilité en fonction de l'âge
Coût d'acquisition	Borne haute du poids en cohérence avec le poids moyen en France

Table des illustrations et des tableaux

Table des figures

Figure 1 : Structure du modèle développé [source : dossier industriel Mars 2021]	14
Figure 2 : Présentation du bénéfice net monétaire	27
Figure 3 : Courbe d'acceptabilité de lumasiran vs placebo.....	27
Figure 4 : RDCR = a x prix + constante	28
Figure 5 : Diagramme en tornade de l'analyse de référence	30
Figure 6 : Etude ILLUMINATE A – Schéma de l'essai	40
Figure 7 : Courbe de Kaplan Meier issue de l'étude Harambat 2010 et extrapolation [Source : Dossier industriel – mars 2021].....	49
Figure 8. Proportion de patients atteignant l'IRT au cours de la simulation [Source : Dossier industriel – mars 2021]	50
Figure 9. Estimateur de KM de la survie du greffon post-transplantation [source : Dossier industriel – Mars 2021]	51
Figure 10. Extrapolation des données du survie du greffon [source : Dossier industriel – mars 2021].....	52
Figure 11 : Ajustement paramétrique de la courbe de survie post-transplant [source : Dossier industriel – mars 2021]	53
Figure 12. Estimation des probabilités de décès post-transplantation [source : Dossier industriel – mars 2021]	54
Figure 13. Extrapolation du ToT [source : rapport technique de l'industriel – mars 2021]	55
Figure 14 : Répartition des patients du bras lumasiran dans les états de santé au cours du temps [Source : Dossier industriel – mars 2021]	78
Figure 15 : Répartition des patients du bras placebo dans les états de santé au cours du temps [Source : Dossier industriel – mars 2021]	78
Figure 16. Répartition des postes de coûts [Source : Dossier industriel – mars 2021].....	80
Figure 17. Plan coût-efficacité du RDCR de lumasiran vs placebo présentant les 1 000 itérations issues de l'analyse probabiliste.	86

Table des tableaux

Tableau 1. Synthèse des réserves sur l'étude d'efficience	8
Tableau 2. Contexte administratif	9
Tableau 3. Contexte clinique	10
Tableau 4. Essais cliniques en cours	10
Tableau 5 : Synthèse des caractéristiques de la population simulée en analyse de référence	13

Tableau 6 : Taux de calculs rénaux annualisé par niveau d'oxalate urinaire dans les stades 1-3b et répartition des patients dans le bras placebo et lumasiran selon le niveau UOx	19
Tableau 7 : Prévalence des symptômes liés à l'oxalose systémique utilisée en analyse principale	19
Tableau 8 : Evènements indésirables inclus dans le modèle	20
Tableau 9 : Scores d'utilité introduits dans le modèle	21
Tableau 10 : coûts d'acquisition du lumasiran	23
Tableau 11 : Comparaison des sorties du modèle aux données de la littérature (survie).	24
Tableau 12 : Comparaison des sorties du modèle aux données de la littérature (survie sans IRT)	25
Tableau 13 : RDCR de lumasiran vs « placebo » en années de vie gagnée et en QALY actualisés	27
Tableau 14 : Résultats de l'analyse probabiliste	27
Tableau 15 : Résultats principaux en fonction de la variation de prix du lumasiran	28
Tableau 16 : Principales hypothèses sources d'incertitude [source : rapport technique de l'industriel – mars 2021]	29
Tableau 17 : Analyses de sensibilité déterministes sur les variables du modèle : RDCR de Lumasiran vs placebo en QALY (25 paramètres influençant le plus les résultats) [source : rapport technique de l'industriel – mars 2021]	31
Tableau 18. Répartition des patients français selon le stade de l'insuffisance rénale [Source : Dossier industriel – mars 2021]	33
Tableau 19 : Caractéristiques des patients inclus dans les registres, l'ATU et essais cliniques, études retrouvées dans la littérature [Sources : Dossier industriel – mars 2021]	34
Tableau 20. Description des registres [Sources : Dossier industriel - Réponse échange technique – mars 2021]	35
Tableau 21. Description des données issues du registre Rare Kidney Stone Consortium (RKSC) Primary Hyperoxaluria Registry [Sources : Dossier industriel - Réponse échange technique – mars 2021]	36
Tableau 22. Description des données du registre OxalEurope [Sources : Dossier industriel - Réponse échange technique – mars 2021]	38
Tableau 23. Présentation de l'essai clinique ILLUMINATE A [Source : Dossier industriel – Mars 2021]	39
Tableau 24. Etude ILLUMINATE A – Principales caractéristiques des patients à l'inclusion (population FAS) [Source : Dossier industriel – mars 2021]	41
Tableau 25. Etude ILLUMINATE A – Critère principal de jugement - pourcentage de variation entre la valeur basale* et le mois 6 du taux d'excrétion urinaire d'oxalate sur 24 heures, rapporté à la surface corporelle pendant la période en double aveugle - MMR (population FAS) [Source : Dossier industriel – mars 2021]	42
Tableau 26. Etude ILLUMINATE A – Critère secondaire de jugement - variation en valeur absolue, entre la valeur basale et le mois 6, du taux plasmatique d'oxalate - MMRM - Population d'analyse de l'oxalate plasmatique) [Source : Dossier industriel – mars 2021]	43

Tableau 27. Etude ILLUMINATE A - Résumé des évènements indésirables - Population de la tolérance [Source : Dossier industriel – mars 2021]	43
Tableau 28. Etude ILLUMINATE A - Événements indésirables chez $\geq 10\%$ des patients dans l'un ou l'autre des groupes de traitement pendant la période de la DA - Population de la tolérance [Source : Dossier industriel – mars 2021]	43
Tableau 29. Synthèse des sources utilisées pour dériver les probabilités de transition [Source : Dossier industriel – mars 2021]	44
Tableau 30. Synthèse des données montrant une corrélation entre le DFG et POx [Source : Dossier industriel – mars 2021]	46
Tableau 31. Synthèse des analyses concernant l'intégration des données d'efficacité entre les stades de l'insuffisance rénale [Source : Dossier industriel – mars 2021]	47
Tableau 32 : Caractéristiques des patients inclus dans l'étude Shah 2020 [Source : Dossier industriel – mars 2021]	48
Tableau 33 : Variation absolue de la POx dans le bras lumasiran et placebo selon différentes méthodes d'estimation [Source : Dossier industriel – mars 2021]	48
Tableau 34 : Evolution de l'oxalate plasmatique et du DFG en analyse de référence pour le bras lumasiran [Source : Dossier industriel – mars 2021]	48
Tableau 35 : Oxalate de plasmatique et DFG dans le bras de placebo sur l'horizon temporel [Source : Dossier industriel – Mars 2021]	48
Tableau 36 : Ajustement des fonctions paramétriques aux données de l'étude Harambrat et al.	49
Tableau 37 : Critères AIC des fonctions paramétriques pour l'extrapolation des données de survie du greffon [source : Dossier industriel – Mars 2021]	51
Tableau 38 : Résultats de l'étude Go et al. [Source : Dossier industriel – mars 2021]	52
Tableau 39. Surrisques de mortalité intégrés dans le modèle [source : Dossier industriel – mars 2021]	53
Tableau 40 : Critère statistiques AIC/BIC des paramètres d'extrapolation pour la survie post-transplant [source : Dossier industriel – Mars 2021]	53
Tableau 41. Synthèse des choix concernant les manifestations en lien avec l'oxalose systémique [source : Dossier industriel – mars 2021]	54
Tableau 42 : Critères d'ajustement AIC/BIC du ToT [source : rapport technique de l'industriel – mars 2021]	55
Tableau 43. Synthèse des hypothèses et des choix méthodologiques pris en compte dans le modèle et analyse de sensibilité correspondantes [source : rapport technique de l'industriel – mars 2021]	56
Tableau 44. Utilités intégrées dans le modèle [Source : Dossier industriel – Réponses Echange Technique – mars 2021]	59
Tableau 45. Hypothèses et analyses en scénario spécifiques à l'évaluation de la qualité de vie [Source : Dossier industriel – mars 2021]	62
Tableau 46. Synthèse des choix et scénario concernant l'intégration des utilités dans les stades 1 à 3 [Source : Dossier industriel – mars 2021]	64

Tableau 47. Valeurs EQ-5D (Tarifs Français -3L) à l'inclusion pour tous les patients et chez les sous-groupes enfants et adultes [Source : Dossier industriel – mars 2021]	65
Tableau 48. Valeurs EQ-5D (Tarifs Français -3L) à l'inclusion, mois 6 and 12 pour tous les patients et chez les sous-groupes enfants et adultes [Source : Dossier industriel – mars 2021]	65
Tableau 49. Description des patients inclus dans l'étude Neri 2012 utilisée pour valoriser les états de santé IR 4 et 5 dans le modèle [Source : Dossier industriel – mars 2021]	65
Tableau 50. Résultats de l'étude Neri 2012 utilisée pour valoriser les états de santé IR 4 et 5 dans le modèle [Source : Dossier industriel – mars 2021]	66
Tableau 51. Résultats de l'étude Ratcliffe 2005 utilisée pour valoriser les états post-transplantation dans le modèle [Source : Dossier industriel – mars 2021]	66
Tableau 52. Utilité post-transplantation [Source : Dossier industriel – mars 2021]	66
Tableau 53. Résultats de l'étude Lee 2005 utilisée pour valoriser la dialyse dans le modèle [Source : Dossier industriel – Mars 2021]	67
Tableau 54. Désutilités associées à l'oxalose systémique [Source : Dossier industriel – mars 2021]	67
Tableau 55. Désutilités liées aux évènements rénaux [Source : Dossier industriel – mars 2021]	67
Tableau 56. Désutilités associées aux évènements indésirables [Source : Dossier industriel – mars 2021]	67
Tableau 57. Désutilité en lien avec les aidants (analyse en scénario) [Source : Dossier industriel – mars 2021]	68
Tableau 58. Poids moyen des populations ATU [Source : Dossier industriel – mars 2021]	68
Tableau 59 : Coût d'acquisition par cycle inclus dans le modèle en analyse de référence [Source : Dossier industriel – mars 2021]	68
Tableau 60. Coût d'une injection sous-cutanée [Source : Dossier industriel – Mars 2021]	69
Tableau 61 : Estimation du coût des transports sanitaires [Source : Dossier industriel – mars 2021]	69
Tableau 62 : Coût des consultations de suivi [Source : Dossier industriel – mars 2021]	69
Tableau 63 : Coûts unitaires des examens de suivi [Source : Dossier industriel – mars 2021]	69
Tableau 64 : Fréquences mensuelles des actes de suivi des patients inférieurs à 18 ans et supérieurs à 18 ans par états de santé [Source : Dossier industriel – mars 2021]	70
Tableau 65 : Coût de suivi par cycle intégré dans le modèle [Source : Dossier industriel – mars 2021]	71
Tableau 66 : Coût d'hospitalisation des hémodialyses [Source : Dossier industriel – mars 2021]	71
Tableau 67 : Coût d'hospitalisation des dialyses péritonéales [Source : Dossier industriel – mars 2021]	71
Tableau 68 : Répartition des dialyses [Source : Dossier industriel – mars 2021]	71

Tableau 69 : Coûts de la dialyse par cycle [Source : Dossier industriel – mars 2021]	72
Tableau 70 : Codes CIM-10 et GHM associés au prélèvement d'organes chez un donneur vivant [Source : Dossier industriel – mars 2021]	72
Tableau 71 : Forfait de prélèvement d'organes chez un donneur décédé [Source : Dossier industriel – mars 2021]	72
Tableau 72 : Coûts d'hospitalisation associés à une transplantation rénale et à une transplantation hépatique [Source : Dossier industriel – mars 2021]	72
Tableau 73. Codes CIM-10 et GHM associés à la surveillance post-greffon [Source : Dossier industriel – Mars 2021]	73
Tableau 74. Coûts de suivi post-transplantation des 6 premiers mois [Source : Dossier industriel – mars 2021]	73
Tableau 75. Coûts de suivi post-transplantation après 6 mois [Source : Dossier industriel – mars 2021]	74
Tableau 76. Coût des traitements immunosuppresseurs pour 6 mois [Source : Dossier industriel – mars 2021]	74
Tableau 77. Codes CIM-10 et GHM associés aux rejets de greffe [Source : Dossier industriel – mars 2021]	75
Tableau 78 : Résumé des coûts liés à une transplantation en France [Source : Dossier industriel – mars 2021]	75
Tableau 79 : Sources et coûts des complications de l'oxalose systémique intégrés dans le modèle [Source : Dossier industriel – mars 2021]	75
Tableau 80. Code CIM-10 et GHM associés aux calculs rénaux sévères [Source : Dossier industriel – mars 2021]	76
Tableau 81 : Coût total de prise en charge des événements indésirables [Source : Dossier industriel – mars 2021]	76
Tableau 82 : Calcul du coût de décès [Source : Dossier industriel – mars 2021]	77
Tableau 83. Coûts totaux et postes de coûts des interventions comparées (Non actualisé) [Source : Dossier industriel – mars 2021]	79
Tableau 84. Coûts totaux et postes de coûts des interventions comparées (actualisé) [Source : Dossier industriel – mars 2021]	79
Tableau 85. Parts des postes de coûts dans les dépenses totales [Source : Dossier industriel – mars 2021]	79
Tableau 86. Scenarios alternatifs réalisés [Source : Dossier industriel – mars 2021]	80
Tableau 87 : Résultats des analyses en scénarios [source : rapport technique de l'industriel – mars 2021]	83

Références bibliographiques

Agence de Biomédecine. Modalités de financement 2020 des activités de prélèvement et de greffes d'organes, de tissus et de cellules souches hématopoïétiques [Internet]. 2020. Disponible sur: https://www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/plaquette_prelevement_greffe_organes_tissus_cellules_2020_vdef.pdf

Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation. Référentiel national des coûts de prise en charge (ENC) 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://www.scansante.fr/applications/enc-mco>

Aide au Codage CIM 10 en ligne [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.aideaucodage.fr/cim>

Amanda J Lee. Characterisation and comparison of health-related quality of life for patients with renal failure - PubMed [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16307698/>

Andrade LF, Ludwig K, Goni JMR, Oppe M, de Pouvourville G. A French Value Set for the EQ-5D-5L. *Pharmacoeconomics*. 2020;38(4):413-25.

Ara R, Brazier J, Zouraq IA. The Use of Health State Utility Values in Decision Models. *Pharmacoeconomics*. déc 2017;35(Suppl 1):77-88.

Ashwell G, Morell AG. The role of surface carbohydrates in the hepatic recognition and transport of circulating glycoproteins. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*. 1974;41(0):99-128.

Assurance maladie. Activité et prescriptions des professionnels de santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/activite-et-prescriptions/activite-des-medecins.php>

Assurance maladie. Base des médicaments et informations tarifaires [Internet]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI

Assurance maladie. Biologie médicale - Nomenclature des actes [Internet]. Disponible sur: http://www.codage.ext.cnamts.fr/f_mediam/fo/nabm/DOC.pdf

Assurance Maladie. Honoraires totaux et moyens des professionnels de santé en 2017 [Internet]. 2017. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/professionnels-de-sante-liberaux/honoraires/honoraires-totaux-et-moyens.php>

Assurance maladie. Open bio : base complète sur les dépenses de biologie médicale interrégimes [Internet]. Disponible sur: <http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/biologie/index.php>

Assurance Maladie. Rapport d'activité charges et produits 2020. 2020.

Assurance Maladie. Rapport d'activité charges et produits 2016.

Assurance maladie. Tarification conventionnelle des actes infirmiers [Internet]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/paris/infirmier/exercice-liberal/facturation-remuneration/tarifs-conventionnels/tarifs>

Attema AE, Brouwer WBF, Claxton K. Discounting in Economic Evaluations. *Pharmacoeconomics*. 2018;36(7):745-58.

Baenziger JU, Fiete D. Galactose and N-acetylgalactosamine-specific endocytosis of glycopeptides by isolated rat hepatocytes. *Cell*. nov 1980;22(2 Pt 2):611-20.

- Becherucci F, Roperto RM, Materassi M, Romagnani P. Chronic kidney disease in children. *Clin Kidney J*. août 2016;9(4):583-91.
- Bergstralh EJ, Monico CG, Lieske JC, Herges RM, Langman CB, Hoppe B, et al. Transplantation outcomes in primary hyperoxaluria. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. nov 2010;10(11):2493-501.
- Bhasin B, Ürekli HM, Atta MG. Primary and secondary hyperoxaluria: Understanding the enigma. *World J Nephrol*. 6 mai 2015;4(2):235-44.
- Briggs AH, Weinstein MC, Fenwick EAL, Karnon J, Sculpher MJ, Paltiel AD, et al. Model parameter estimation and uncertainty analysis: a report of the ISPOR-SMDM Modeling Good Research Practices Task Force Working Group-6. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak*. oct 2012;32(5):722-32.
- Brouwer WBF, Niessen LW, Postma MJ, Rutten FFH. Need for differential discounting of costs and health effects in cost effectiveness analyses. *BMJ*. 20 août 2005;331(7514):446-8.
- Calcium oxalate crystals induce renal inflammation by NLRP3-mediated IL-1 β secretion - PubMed [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23221343/>
- Calinescu AM, Wildhaber BE, Poncet A, Toso C, McLin VA. Outcomes of combined liver-kidney transplantation in children: analysis of the scientific registry of transplant recipients. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. déc 2014;14(12):2861-8.
- Chevalier J, de Pouvourville G. Valuing EQ-5D using time trade-off in France. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. févr 2013;14(1):57-66.
- Choix méthodologiques pour l'évaluation économique à la HAS [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/r_1499251/fr/choix-methodologiques-pour-l-evaluation-economique-a-la-has
- Cibrik DM, Kaplan B, Arndorfer JA, Meier-Kriesche H-U. Renal allograft survival in patients with oxalosis. *Transplantation*. 15 sept 2002;74(5):707-10.
- CKD Evaluation and Management – KDIGO [Internet]. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <https://kdigo.org/guidelines/ckd-evaluation-and-management/>
- Claxton K, Paulden M, Gravelle H, Brouwer W, Culyer AJ. Discounting and decision making in the economic evaluation of health-care technologies. *Health Econ*. janv 2011;20(1):2-15.
- Cochat P, Cheyssac É, Sellier-Leclerc A-L, Bertholet-Thomas A, Bacchetta J, Acquaviva-Bourdain C. L'hyperoxalurie primitive, aujourd'hui et demain. *Bull Académie Natl Médecine*. 1 sept 2017;201(7):1361-75.
- Cochat P, Deloraine A, Rotily M, Olive F, Liponski I, Deries N. Epidemiology of primary hyperoxaluria type 1. Société de Néphrologie and the Société de Néphrologie Pédiatrique. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1995;10 Suppl 8:3-7.
- Cochat P, Faure JL, Divry P, Danpure CJ, Descos B, Wright C, et al. Liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Lancet Lond Engl*. 20 mai 1989;1(8647):1142-3.
- Cochat P, Gaulier JM, Koch Nogueira PC, Feber J, Jamieson NV, Rolland MO, et al. Combined liver-kidney transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Eur J Pediatr*. déc 1999;158 Suppl 2:S75-80.
- Cochat P, Groothoff J. Primary hyperoxaluria type 1: practical and ethical issues. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. déc 2013;28(12):2273-81.

Cochat P, Hulton S-A, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, et al. Primary hyperoxaluria Type 1: indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* mai 2012;27(5):1729-36.

Cochat P, Liutkus A, Fargue S, Basmaison O, Ranchin B, Rolland M-O. Primary hyperoxaluria type 1: still challenging! *Pediatr Nephrol Berl Ger.* août 2006;21(8):1075-81.

Cochat P, Rumsby G. Primary Hyperoxaluria. *N Engl J Med.* 15 août 2013;369(7):649-58.

Cochat P. Primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* juin 1999;55(6):2533-47.

Compagnon P, Metzler P, Samuel D, Camus C, Niaudet P, Durrbach A, et al. Long-term results of combined liver-kidney transplantation for primary hyperoxaluria type 1: the French experience. *Liver Transplant Off Publ Am Assoc Study Liver Dis Int Liver Transplant Soc.* déc 2014;20(12):1475-85.

Conseil National de l'Ordre des Médecins. Constats et certificats de décès à domicile ou sur site privé ou public : aspects éthiques et déontologiques. 2013 oct.

Coulthard MG, Lodge JP. Liver transplantation before advanced renal failure in primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* déc 1993;7(6):774.

Dehghani SM, Bagheri Lankarani K, Shahramian I, Bazi A, Shahabi H, Kazemi K, et al. Liver Transplantation Outcome in Iranian Patients with Primary Hyperoxaluria; Risks and Perspectives [Internet]. *Nephro-Urology Monthly.* 2020 [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://sites.kowsarpub.com/num/articles/100366.html#abstract>

Differential discounting in the economic evaluation of healthcare programs | Cost Effectiveness and Resource Allocation | Full Text [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://resource-allocation.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12962-019-0196-1>

Discounting in the evaluation of the cost-effectiveness of a vaccination programme: A critical review - PubMed [Internet]. [cité 9 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26144897/>

EAU Guidelines: Urolithiasis | Uroweb [Internet]. [cité 8 déc 2020]. Disponible sur: <https://uroweb.org/guideline/urolithiasis/>

El Hage S, Ghanem I, Baradhi A, Mourani C, Mallat S, Dagher F, et al. Skeletal features of primary hyperoxaluria type 1, revisited. *J Child Orthop.* juin 2008;2(3):205-10.

Elshahat S, Cockwell P, Maxwell AP, Griffin M, O'Brien T, O'Neill C. The impact of chronic kidney disease on developed countries from a health economics perspective: A systematic scoping review. *PloS One.* 2020;15(3):e0230512.

European Medicines Agency. OXLUMO summary of product characteristics. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxlumo-epar-product-information_en.pdf [Internet]. [cité 15 déc 2020]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/oxlumo-epar-product-information_en.pdf

Fargue S, Harambat J, Gagnadoux M-F, Tsimaratos M, Janssen F, Llanas B, et al. Effect of conservative treatment on the renal outcome of children with primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int.* oct 2009;76(7):767-73.

Frishberg Y, et al. Results from the Ongoing Phase 2 Open-Label Extension Study of Lumasiran, an Investigational RNAi Therapeutic, in Patients with Primary Hyperoxaluria Type 1 (PH1). Presented at ASN Kidney Week 2020 [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: https://www.alnylam.com/wp-content/uploads/2020/10/Luma-ASN-2020_Phase-2-OLE.pdf

Gagnadoux MF, Heidet L, Levy M, Cochat P. Fiche pathologie. Hyperoxalurie primitive. Filière de santé ORKID https://www.filiereorkid.com/hyperoxalurie_primitive/.

Galanti M, Contreras A. Excellent renal function and reversal of nephrocalcinosis 8 years after isolated liver transplantation in an infant with primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. nov 2010;25(11):2359-62.

Garrelfs S, Frishberg Y, Hulton S, Koren M, O'Riordan W, Cochat P, et al. LB002ILLUMINATE-A, A PHASE 3 STUDY OF LUMASIRAN, AN INVESTIGATIONAL RNAI THERAPEUTIC, IN CHILDREN AND ADULTS WITH PRIMARY HYPEROXALURIA TYPE 1 (PH1). *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 1 juin 2020 [cité 29 oct 2020];35(Supplement_3). Disponible sur: https://academic.oup.com/ndt/article/35/Supplement_3/gfaa146.LB002/5854166

Garrelfs SF, Oostenveld MJ, Hulton SA, de Marchi M, Hoppe B, Cochat P, et al. Clinical manifestations of systemic oxalosis in primary hyperoxaluria type 1: when do which clinical manifestations occur. *Pediatr Nephrol*. [abstract]. 2016;31:1891-2.

Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C. Chronic Kidney Disease and the Risks of Death, Cardiovascular Events, and Hospitalization. *N Engl J Med*. 23 sept 2004;351(13):1296-305.

Gravelle H, Smith D. Discounting for health effects in cost-benefit and cost-effectiveness analysis. *Health Econ*. oct 2001;10(7):587-99.

Gruessner RW. Preemptive liver transplantation from a living related donor for primary hyperoxaluria type I. *N Engl J Med*. 25 juin 1998;338(26):1924.

Guyot P, Ades A, Ouwens MJ, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol*. 1 févr 2012;12:9.

Haffner D, Cochat P, Otto G, Steffen H, Schärer K. When should isolated liver transplantation be performed in primary hyperoxaluria type 1? Follow-up report of two children. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1995;10 Suppl 8:47-52.

Harambat J, Fargue S, Acquaviva C, Gagnadoux M-F, Janssen F, Liutkus A, et al. Genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1: the p.Gly170Arg AGXT mutation is associated with a better outcome. *Kidney Int*. mars 2010;77(5):443-9.

Harambat J, van Stralen KJ, Espinosa L, Groothoff JW, Hulton S-A, Cerkauskiene R, et al. Characteristics and Outcomes of Children with Primary Oxalosis Requiring Renal Replacement Therapy. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. mars 2012;7(3):458-65.

Hoerger TJ, Wittenborn JS, Segel JE, Burrows NR, Imai K, Eggers P, et al. A health policy model of CKD: 1. Model construction, assumptions, and validation of health consequences. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. mars 2010;55(3):452-62.

Hopp K, Cogal AG, Bergstralh EJ, Seide BM, Olson JB, Meek AM, et al. Phenotype-Genotype Correlations and Estimated Carrier Frequencies of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol JASN*. oct 2015;26(10):2559-70.

Hoppe B, Kemper MJ, Bökenkamp A, Langman CB. Plasma calcium-oxalate saturation in children with renal insufficiency and in children with primary hyperoxaluria. *Kidney Int*. sept 1998;54(3):921-5.

Hoppe B. An update on primary hyperoxaluria. *Nat Rev Nephrol*. 12 juin 2012;8(8):467-75.

Hoppe B. Evidence of true genotype-phenotype correlation in primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int*. mars 2010;77(5):383-5.

- Horoub R, Shamsaeefar A, Dehghani M, Nikoopour H, Entezari M, Moradi A, et al. Liver Transplant for Primary Hyperoxaluria Type 1: Results of Sequential, Combined Liver and Kidney, and Preemptive Liver Transplant. *Exp Clin Transplant Off J Middle East Soc Organ Transplant*. 1 oct 2019;
- Inspection générale des finances. Revue des dépenses - Transports sanitaires [Internet]. Disponible sur: <https://www.interieur.gouv.fr/Publications/Rapports-de-l-IGA/Rapports-recents/Revue-de-depenses-Les-transports-sanitaires>
- Institut national de la statistique et des études économiques. Indice des prix à la consommation - Base 2015 - Ensemble des ménages - France - Nomenclature Coicop : 06 Santé [Internet]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/serie/001763620#Tableau>
- INVS. Synthèse des travaux du Département santé environnement de l'Institut de veille sanitaire sur les variables humaines d'exposition. 2015.
- Jalanko H, Pakarinen M. Combined liver and kidney transplantation in children. *Pediatr Nephrol Berl Ger*. mai 2014;29(5):805 814; quiz 812.
- Jamieson NV. European PH1 transplant registry report on the results of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria 1984 to 1992. European PH1 Transplantation Study Group. *Transplant Proc*. févr 1995;27(1):1234 6.
- Jamieson NV. The European Primary Hyperoxaluria Type 1 Transplant Registry report on the results of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria 1984-1994. European PH1 Transplantation Study Group. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. 1995;10 Suppl 8:33 7.
- Jönsson B, Hampson G, Michaels J, Towse A, von der Schulenburg J-MG, Wong O. Advanced therapy medicinal products and health technology assessment principles and practices for value-based and sustainable healthcare. *Eur J Health Econ HEPAC Health Econ Prev Care*. avr 2019;20(3):427 38.
- K K, R K, Ks H, S G, SI E. The well-being of parental caregivers of children with activity limitations [Internet]. *Maternal and child health journal*. 2010 [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19034635/>
- Kasidas GP, Nemat S, Rose GA. Plasma oxalate and creatinine and oxalate/creatinine clearance ratios in normal subjects and in primary hyperoxaluria. Evidence for renal hyperoxaluria. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 31 oct 1990;191(1 2):67 77.
- Khorsandi SE, Samyn M, Hassan A, Vilca-Melendez H, Waller S, Shroff R, et al. An institutional experience of pre-emptive liver transplantation for pediatric primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Transplant*. juin 2016;20(4):523 9.
- Latta A, Müller-Wiefel DE, Sturm E, Kemper M, Burdelski M, Broelsch CE. Transplantation procedures in primary hyperoxaluria type 1. *Clin Nephrol*. juill 1996;46(1):21 3.
- Lawrence JE, Wattenberg DJ. Primary Hyperoxaluria: The Patient and Caregiver Perspective. *Clin J Am Soc Nephrol*. 1 juill 2020;15(7):909 11.
- Leflot M, Krzesinski J-M, Collard L, Thomas A, Ghuysen M-S. [Type 1 primary hyperoxaluria: From childhood to adult, how to manage adequately medical therapy compliance?]. *Nephrol Ther*. mai 2018;14(3):148 52.
- Legrand K, Speyer E, Stengel B, Frimat L, Sime WN, Massy ZA, et al. Perceived Health and Quality of Life in Patients With CKD, Including Those With Kidney Failure: Findings From National Surveys in France. *Am J Kidney Dis*. 1 juin 2020;75(6):868 78.
- Leumann E, Hoppe B. The primary hyperoxalurias. *J Am Soc Nephrol JASN*. sept 2001;12(9):1986 93.

- Liebow A, Li X, Racie T, Hettinger J, Bettencourt BR, Najafian N, et al. An Investigational RNAi Therapeutic Targeting Glycolate Oxidase Reduces Oxalate Production in Models of Primary Hyperoxaluria. *J Am Soc Nephrol JASN*. 2017;28(2):494-503.
- Liedgens H, De Courcy J, Obradovic M, Holbrook T, Jakubanis R. A burden of illness study for neuropathic pain in Europe. *Clin Outcomes Res*. avr 2016;113.
- Lieske JC, Monico CG, Holmes WS, Bergstralh EJ, Slezak JM, Rohlinger AL, et al. International registry for primary hyperoxaluria. *Am J Nephrol*. juin 2005;25(3):290-6.
- Lorenz EC, Lieske JC, Seide BM, Meek AM, Olson JB, Bergstralh EJ, et al. Sustained Pyridoxine Response in Primary Hyperoxaluria Type 1 Recipients of Kidney Alone Transplant. *Am J Transplant Off J Am Soc Transplant Am Soc Transpl Surg*. juin 2014;14(6):1433-8.
- Lorenz EC, Lieske JC, Seide BM, Olson JB, Mehta R, Milliner DS. Recovery From Dialysis in Patients With Primary Hyperoxaluria Type 1 Treated With Pyridoxine: A Report of 3 Cases. *Am J Kidney Dis [Internet]*. 3 sept 2020 [cité 20 nov 2020];0(0). Disponible sur: [https://www.ajkd.org/article/S0272-6386\(20\)30935-5/abstract](https://www.ajkd.org/article/S0272-6386(20)30935-5/abstract)
- Lorenz EC, Michet CJ, Milliner DS, Lieske JC. Update on Oxalate Crystal Disease. *Curr Rheumatol Rep*. juill 2013;15(7):340.
- Mandrule G, van Woerden CS, Berchiolla P, Beck BB, Acquaviva Bourdain C, Hulton S-A, et al. Data from a large European study indicate that the outcome of primary hyperoxaluria type 1 correlates with the AGXT mutation type. *Kidney Int*. déc 2014;86(6):1197-204.
- Manns B, Hemmelgarn B, Tonelli M, Au F, So H, Weaver R, et al. The Cost of Care for People With Chronic Kidney Disease. *Can J Kidney Health Dis*. 1 janv 2019;6:2054358119835521.
- Mapping SF-36 onto the EQ-5D index: how reliable is the relationship? | Health and Quality of Life Outcomes | Full Text [Internet]. [cité 26 nov 2020]. Disponible sur: <https://hqlo.biomedcentral.com/articles/10.1186/1477-7525-7-27>
- Marangella M, Vitale C, Petrarulo M, Tricerri A, Cerelli E, Cadario A, et al. Bony content of oxalate in patients with primary hyperoxaluria or oxalosis-unrelated renal failure. *Kidney Int*. 1 juill 1995;48(1):182-7.
- MCO par diagnostic ou acte | Stats ATIH [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <https://scan-sante.fr/applications/statistiques-activite-MCO-par-diagnostique-et-actes>
- Milliner DS, Cochat P, Hulton S-A, Harambat J, Banos A, Dehmel B, et al. Plasma oxalate and eGFR are correlated in primary hyperoxaluria patients with maintained kidney function—data from three placebo-controlled studies. *Pediatr Nephrol [Internet]*. 30 janv 2021 [cité 18 févr 2021]; Disponible sur: <https://doi.org/10.1007/s00467-020-04894-9>
- Milliner DS, Harris PC, Cogal AG, Lieske JC. Primary Hyperoxaluria Type 1. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1283/>
- Milliner DS, McGregor TL, Thompson A, Dehmel B, Knight J, Roskamp R, et al. End Points for Clinical Trials in Primary Hyperoxaluria. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 1 juill 2020;15(7):1056-65.
- Milliner DS, Wilson DM, Smith LH. Phenotypic expression of primary hyperoxaluria: comparative features of types I and II. *Kidney Int*. janv 2001;59(1):31-6.

Mitsimponas KT, Wehrhan T, Falk S, Wehrhan F, Neukam FW, Schlegel KA. Oral findings associated with primary hyperoxaluria type I. *J Cranio-Maxillo-fac Surg Off Publ Eur Assoc Cranio-Maxillo-fac Surg.* déc 2012;40(8):e301-306.

Mookadam F, Smith T, Jiamsripong P, Moustafa SE, Monico CG, Lieske JC, et al. Cardiac abnormalities in primary hyperoxaluria. *Circ J Off J Jpn Circ Soc.* nov 2010;74(11):2403-9.

Moorhead PJ, Cooper DJ, Timperley WR. Progressive peripheral neuropathy in patient with primary hyperoxaluria. *Br Med J.* 10 mai 1975;2(5966):312-3.

Morgan SH, Purkiss P, Watts RW, Mansell MA. Oxalate dynamics in chronic renal failure. Comparison with normal subjects and patients with primary hyperoxaluria. *Nephron.* 1987;46(3):253-7.

Mouelhi Y, Jouve E, Alessandrini M, Pedinielli N, Moal V, Meurette A, et al. Factors associated with Health-Related Quality of Life in Kidney Transplant Recipients in France. *BMC Nephrol.* 27 2018;19(1):99.

Mt M, We B, Sk S, Mm S, Ki W, Kl C, et al. One hundred percent patient and kidney allograft survival with simultaneous liver and kidney transplantation in infants with primary hyperoxaluria: a single-center experience. *Transplantation.* 1 nov 2003;76(10):1458-63.

Neri L, McEwan P, Sennfält K, Baboolal K. Characterizing the relationship between health utility and renal function after kidney transplantation in UK and US: a cross-sectional study. *Health Qual Life Outcomes.* 23 nov 2012;10:139.

Nolkemper D, Kemper MJ, Burdelski M, Vaismann I, Rogiers X, Broelsch CE, et al. Long-term results of pre-emptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1. *Pediatr Transplant.* août 2000;4(3):177-81.

O'Mahony JF, Paulden M. NICE's selective application of differential discounting: ambiguous, inconsistent, and unjustified. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* juill 2014;17(5):493-6.

P J, Mj GG, Sg R, S G, F B, I L, et al. Myocardial infiltration by oxalate: a rare case of cardiomyopathy by accumulation of oxalate in a 53-year-old woman. *J Am Coll Cardiol.* 16 oct 2013;62(24):e525-e525.

Perera MTPR, McKiernan PJ, Sharif K, Milford DV, Lloyd C, Mayer DA, et al. Renal function recovery in children undergoing combined liver kidney transplants. *Transplantation.* 27 mai 2009;87(10):1584-9.

Perera MTPR, Sharif K, Lloyd C, Foster K, Hulton SA, Mirza DF, et al. Pre-emptive liver transplantation for primary hyperoxaluria (PH-I) arrests long-term renal function deterioration. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* janv 2011;26(1):354-9.

Perinpam M, Enders FT, Mara KC, Vaughan LE, Mehta RA, Voskoboev N, et al. Plasma oxalate in relation to eGFR in patients with primary hyperoxaluria, enteric hyperoxaluria and urinary stone disease. *Clin Biochem.* déc 2017;50(18):1014-9.

Perl J, Zhang J, Gillespie B, Wikström B, Fort J, Hasegawa T, et al. Reduced survival and quality of life following return to dialysis after transplant failure: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* déc 2012;27(12):4464-72.

Postma MJ, Parouty M, Westra TA. Accumulating evidence for the case of differential discounting. *Expert Rev Clin Pharmacol.* janv 2013;6(1):1-3.

Poulalhon C, Rotelli-Biher L, Fagot-Campagna A, Aubry R, Tuppin P. Recours aux soins palliatifs hospitaliers des personnes décédées en 2013 en France selon leurs caractéristiques et pathologies [Internet]. [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2017/31/pdf/2017_31_2.pdf

Primary hyperoxaluria type 1 [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538\(15\)46220-9/pdf](https://www.kidney-international.org/article/S0085-2538(15)46220-9/pdf)

Rapport SFO 2014 - Glaucome primitif à angle ouvert [Internet]. [cité 20 nov 2020]. Disponible sur: https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100036.html

Ratcliffe J, Young T, Longworth L, Buxton M. An assessment of the impact of informative dropout and nonresponse in measuring health-related quality of life using the EuroQol (EQ-5D) descriptive system. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* févr 2005;8(1):53 8.

Rodrigues M, Carlos Cardoso J, da Silva JAP. Systemic oxalosis in hyperoxaluria type 1. *Rheumatology.* 1 mars 2017;56(3):361 361.

Schwartz AL, Rup D, Lodish HF. Difficulties in the quantification of asialoglycoprotein receptors on the rat hepatocyte. *J Biol Chem.* 10 oct 1980;255(19):9033 6.

Shah RJ, Vaughan LE, Enders FT, Milliner DS, Lieske JC. Plasma Oxalate as a Predictor of Kidney Function Decline in a Primary Hyperoxaluria Cohort. *Int J Mol Sci* [Internet]. 20 mai 2020 [cité 29 oct 2020];21(10). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7279271/>

Shapiro R, Weismann I, Mandel H, Eisenstein B, Ben-Ari Z, Bar-Nathan N, et al. Primary hyperoxaluria type 1: improved outcome with timely liver transplantation: a single-center report of 36 children. *Transplantation.* 15 août 2001;72(3):428 32.

Shasha-lavsky H, Paz Z, Avni A. Preemptive liver transplantation preserves renal function in primary hyperoxaluria type 1. Presented at the 51st Annual European Society for Paediatric Nephrology (ESPN) Meeting, Antalya, Turkey, 3–6 October 2018. *Pediatr Nephrol.* 2018;33(10):1919.

Small KW, Pollock S, Scheinman J. Optic atrophy in primary oxalosis. *Am J Ophthalmol.* 15 juill 1988;106(1):96 7.

Sriram K, Kekre NS, Gopalakrishnan G. Primary hyperoxaluria and systemic oxalosis. *Indian J Urol IJU J Urol Soc India.* 2007;23(1):79 80.

Strauss SB, Waltuch T, Bivin W, Kaskel F, Levin TL. Primary hyperoxaluria: spectrum of clinical and imaging findings. *Pediatr Radiol.* janv 2017;47(1):96 103.

[suivi_du_transplante_renal_-_synthese_des_recommandations.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_synthese_des_recommandations.pdf) [Internet]. [cité 2 déc 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/suivi_du_transplante_renal_-_synthese_des_recommandations.pdf

Sullivan PW, Slejko JF, Sculpher MJ, Ghushchyan V. Catalogue of EQ-5D scores for the United Kingdom. *Med Decis Mak Int J Soc Med Decis Mak.* déc 2011;31(6):800 4.

Tables de mortalité par sexe, âge et niveau de vie – Tables de mortalité par niveau de vie | Insee [Internet]. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3311422?sommaire=3311425>

Tang X, Bergstralh EJ, Mehta RA, Vrtiska TJ, Milliner DS, Lieske JC. Nephrocalcinosis is a risk factor for kidney failure in primary hyperoxaluria. *Kidney Int.* mars 2015;87(3):623 31.

Thomaidou E, Ramot Y. Injection site reactions with the use of biological agents. *Dermatol Ther.* mars 2019;32(2):e12817.

Torrance N, Lawson KD, Afolabi E, Bennett MI, Serpell MG, Dunn KM, et al. Estimating the burden of disease in chronic pain with and without neuropathic characteristics: Does the choice between the EQ-5D and SF-6D matter? *Pain*. oct 2014;155(10):1996-2004.

Tuppin P, Bessou A, Legeai C, Vigneau C, Couchoud C. Two-year management after renal transplantation in 2013 in France: Input from the French national health system database. *Néphrologie Thérapeutique*. juin 2018;14(4):207-16.

UNCAM. Nomenclature générale des actes professionnels (NGAP). 2020.

van der Hoeven SM, van Woerden CS, Groothoff JW. Primary hyperoxaluria type 1, a too often missed diagnosis and potentially treatable cause of end-stage renal disease in adults: results of the Dutch cohort. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. oct 2012;27(10):3855-62.

van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D, et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res*. août 2012;15(5):708-15.

van Woerden CS, Groothoff JW, Wanders RJA, Davin J-C, Wijburg FA. Primary hyperoxaluria type 1 in The Netherlands: prevalence and outcome. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. févr 2003;18(2):273-9.

VIDAL - Migraine - Prise en charge [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1478/migraine/prise_en_charge/

VIDAL - Rhinite allergique - Prise en charge [Internet]. [cité 28 oct 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/3526/rhinite_allergique/prise_en_charge/

Watts RW, Veall N, Purkiss P. Sequential studies of oxalate dynamics in primary hyperoxaluria. *Clin Sci Lond Engl* 1979. déc 1983;65(6):627-33.

Worcester EM, Evan AP, Coe FL, Lingeman JE, Krambeck A, Sommers A, et al. A test of the hypothesis that oxalate secretion produces proximal tubule crystallization in primary hyperoxaluria type I. *Am J Physiol Renal Physiol*. 1 déc 2013;305(11):F1574-1584.

Zhao F, Bergstralh EJ, Mehta RA, Vaughan LE, Olson JB, Seide BM, et al. Predictors of Incident ESRD among Patients with Primary Hyperoxaluria Presenting Prior to Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. 7 janv 2016;11(1):119-26.

Abréviations et acronymes

ACE	Analyse coût-efficacité
ACU	Analyse coût-utilité
AIC	<i>Akaike information criterion</i>
AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien
AGT	Alanine-glyoxylate aminotransférase 1
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASMR	Amélioration du service médicale rendu
ASP	Analyse de sensibilité probabiliste
ATC	<i>Anatomical Therapeutic Chemical</i>
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
AVG	Année de vie gagnée
BIC	<i>Bayesian information criterion</i>
BNM	Bénéfice net monétaire
CA	Chiffre d'affaires
CCAM	Classification Commune des Actes Médicaux
CEPS	Comité économique des produits de santé
CH	Centre hospitalier
CIM	Classification internationale des maladies
CSR	<i>Clinical Study Report</i>
DAP	Disposition à payer
DCI	Dénomination commune internationale
DGF	Dotation globale de financement
DFG	Débit de filtration glomérulaire
EHPAD	Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EI	Evènement indésirable
ENCC	Etude nationale de coûts à méthodologie commune
EQVAS	<i>EuroQol Visual Analogue Scale</i>
ET	Ecart type
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>

FAS	<i>Full Analysis Set</i>
GHM	Groupe homogène de malades
GHS	Groupe homogène de séjours
GME	Groupes médico-économiques
HAD	Hospitalisation à domicile
HAS	Haute Autorité de santé
HP1	Hyperoxalurie primitive de type 1
HR	<i>Hazard ratio</i>
HTA	<i>Health technology assessment</i>
IES	<i>Event Scale-Revised</i>
IFD	Indemnité forfaitaire de déplacement
IGAS	Inspection générale des affaires sociales
IPC	Indice de prix à la consommation
IR	Insuffisance rénale
IRC	Insuffisance rénale chronique
IRT	Insuffisance rénale terminale
ISPOR	<i>International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i>
KM	<i>Kaplan Meier</i>
MCO	Médecine chirurgie obstétrique
NGAP	Nomenclature générale des actes professionnels
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OQN	Objectif quantifié national
PGIC	<i>Patient Global Impression of Change</i>
POx	Taux d'oxalate plasmatique
PSA	<i>Probabilistic sensitivity analysis</i>
QALY	<i>Quality-adjusted life year</i>
RDCR	Ratio différentiel coût-résultat
SC	Sous-cutanée
SD	<i>Standard deviation</i>
SSR	Soins de suite et réadaptation
TOT	<i>Time on treatment</i>
TTC	Toutes taxes comprises

UCD	Unité commune de dispensation
UOx	Taux d'oxalate urinaire
VBA	<i>Visual basic</i>
VSL	Véhicule sanitaire léger

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

